

Dimitra Panteli | Cornelia Henschke | Helene Eckhardt | Reinhard Busse (Hrsg.)

Einführung von medizintechnischen Innovationen im Krankenhaus

Eine systematische Analyse von 27 neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zwischen 2005 und 2017: Diffusion, Evidenz und Forschungsaktivitäten



Dimitra Panteli | Cornelia Henschke | Helene Eckhardt | Reinhard Busse (Hrsg.)

Einführung von medizintechnischen Innovationen im Krankenhaus

Eine systematische Analyse von 27 neuen Untersuchungs-
und Behandlungsmethoden zwischen 2005 und 2017:

Diffusion, Evidenz und Forschungsaktivitäten

Die Schriftenreihe *Working papers in health services research* wird herausgegeben von Prof. Dr. med. Reinhard Busse, Leiter des Fachgebietes Management im Gesundheitswesen an der Technischen Universität Berlin

Finanzierung

Die Studie wurde von GKV-Spitzenverband gefördert.

Danksagung

Wir bedanken uns bei unseren studentischen Mitarbeiter*innen: Helena Clara Aurich, Anne Charlotte Bunge, Alessandro Campione, Anna Irshad, Fabian Krakowski, Hauke Langhoff, Yasmina Mansour, Carmen Cecilia Schroll, Fabian Schütte, Nathan Alexander Shuftan, Maximilian Teitscheid und Iris Thielemann.

Korrespondenzadresse

Cornelia Henschke
Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 135, H80
10623 Berlin

Einführung von medizintechnischen Innovationen im Krankenhaus

Eine systematische Analyse von 27 neuen Untersuchungs-
und Behandlungsmethoden zwischen 2005 und 2017:
Diffusion, Evidenz und Forschungsaktivitäten

Herausgeber*innen:
Dimitra Panteli
Cornelia Henschke
Helene Eckhardt
Reinhard Busse

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de/> abrufbar.

Universitätsverlag der TU Berlin, 2023

<https://verlag.tu-berlin.de>

Fasanenstr. 88, 10623 Berlin

Tel.: +49 (0)30 314 76131

E-Mail: publikationen@ub.tu-berlin.de

Diese Veröffentlichung ist unter der CC-Lizenz CC BY 4.0 lizenziert.

Lizenzvertrag: Creative Commons Namensnennung

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Umschlagfoto: AhmadArdity | <https://pixabay.com/de/photos/medizinisch-betrieb-operation-arzt-5051153/> | freie kommerzielle Nutzung, fein Bildnachweis nötig

Satz/Layout: Cornelia Henschke, Helene Eckhardt, Dimitra Panteli

Online veröffentlicht auf dem institutionellen Repositorium der Technischen Universität Berlin:

DOI 10.14279/depositonce-15412

<http://dx.doi.org/10.14279/depositonce-15412>

ORCID iD:

Reinhard Busse: 0000-0003-4961-9130, <https://orcid.org/0000-0003-4961-9130>

Cornelia Henschke: 0000-0001-5261-2330, <https://orcid.org/0000-0001-5261-2330>

Helene Eckhardt: 0000-0002-3921-428X, <https://orcid.org/0000-0002-3921-428X>

Dimitra Panteli: 0000-0003-2110-3335, <https://orcid.org/0000-0003-2110-3335>

ISBN 978-3-7983-3261-4 (online)

ISSN 2698-8771 (online)

Zusammenfassung

Die Anwendung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) im stationären Sektor bleibt auch nach der Einführung einer frühen Nutzenbewertung für bestimmte Medizinprodukte hoher Risikoklassen ein kontroverses Thema der gesundheitspolitischen Debatte. Es gilt eine Balance zu finden zwischen dem Zugang zu innovativen Methoden, der Sicherstellung des Nutzens sowie der Finanzierbarkeit durch die gesetzliche Krankenversicherung. Schwächer ausgestaltete Zulassungskriterien für Medizinprodukte im Vergleich zu Arzneimitteln erfordern ein Nachsteuern, wenn es darum geht Medizinprodukte in der Regelversorgung anzuwenden.

Das übergreifende Ziel der Studie ist, die Bedeutung wissenschaftlicher Evidenz bei der Einführung und Verbreitung von NUB in deutschen Krankenhäusern zu untersuchen. Aufbauend auf einer systematischen Vorgehensweise werden kriterienbasiert 27 versorgungsrelevante NUB identifiziert. Für diese werden die Entwicklungen der Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Entwicklung der Fallzahlen in anwendenden Krankenhäusern longitudinal (2005-2017) analysiert. Wissenschaftliche Publikationen werden systematisch identifiziert, selektiert und ausgewertet, um eine Übersicht zu schaffen, welche Evidenz zu welchem Zeitpunkt des Anwendungsgeschehens vorlag. Weitere Faktoren wie Finanzierungsänderungen und Sicherheitswarnungen werden in der Analyse berücksichtigt. Zudem werden die Versorgungs- und Forschungsaktivitäten deutscher Krankenhäuser erfasst und deskriptiv ausgewertet.

Ein Zusammenhang zwischen Diffusion und Evidenzentwicklung kann für ca. die Hälfte der untersuchten Methoden vermutet werden. Für die restlichen Methoden ist entweder nicht genügend Evidenz vorhanden, sind die Fallzahlen zu gering, um einen Zusammenhang abzuleiten, oder die Fallzahl- und die Evidenzentwicklung weisen eine entgegengesetzte Richtung auf. In der Stichprobe dauert es von der Marktzulassung bis zur ersten Veröffentlichung der ersten Ergebnisse einer randomisiert klinischen Studie bis zu zehn Jahre. Ein robuster Evidenzkörper liegt für die Mehrheit der Methoden erst nach mehreren Jahren der Anwendung vor oder entsteht überhaupt nicht im betrachteten Zeitraum. Hinsichtlich der Finanzierung bestätigt die Studie die Kenntnis, dass NUB mehrere Jahre in der Systematik zeitlich befristeter Entgelte verweilen, ohne dass ein Nutzen nachgewiesen ist. Die Notwendigkeit, jährlich NUB-Anträge für eine Finanzierung zu stellen, scheint kein Hindernis für eine zügige Diffusion einer Technologie zu sein.

Trotz diverser Unterschiede zwischen den Methoden sind die Fallzahlen der Anwendungen von NUB in an Studien beteiligten Krankenhäusern (in der Regel große Häuser oder Universitätskliniken) im Allgemeinen höher im Vergleich zu den übrigen anwendenden Krankenhäusern, im Besonderen in den ersten Jahren der Anwendung. Gleichzeitig fallen jedoch Krankenhäuser auf, die neue Methoden basierend auf Hochrisikomedizinprodukten sehr selten anwenden, was wiederum Fragen hinsichtlich der Patientensicherheit und Behandlungsqualität in diesen Krankenhäusern hinsichtlich dieser NUB aufwirft.

Insgesamt bleibt die Abwägung zwischen Innovationsförderung und evidenzbasierter Versorgung eine grundsätzliche Herausforderung. Unter Berücksichtigung aller methodischen Limitationen untermauern die Ergebnisse den Anstoß, das existierende Regelwerk des Verbotsvorbehalts im stationären Sektor zu hinterfragen und eine systematische Evidenzgenerierung in den Vordergrund zu rücken. Wesentlich ist hierbei eine Lösung, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Methoden für PatientInnen in den Vordergrund rückt, aber auch einen Rahmen bietet, um eine systematische Evidenzgenerierung voranzutreiben.

Abstract

The use of new examination and treatment methods (NUB) in the inpatient sector remains a controversial topic of health policy discussions even after the introduction of an early benefit assessment for certain medical devices of high-risk class. Policy makers must balance access to innovative technologies, risks and benefits of the technologies, and the ability and resilience of the statutory health insurance systems to finance those. Weaker approval criteria for medical devices compared to pharmaceuticals require consequent evaluation of (clinical) effectiveness and safety when it comes to the diffusion of medical devices in standard care.

The overall aim of the study is to investigate the importance of scientific evidence for the adoption and diffusion of NUB in German hospitals. Using a new systematic, criteria-based approach, 27 health care relevant NUB have been identified for further analyses. For these, the development of evidence regarding efficacy and safety as well as the development of the case numbers in hospitals was analyzed longitudinally (2005-2017). Publications were systematically identified, selected, and evaluated to create an overview of evidence available at different point of times. Other factors such as changes in financing schemes and safety alerts have been considered in the analysis. In addition, the utilization and research activities of German hospitals have been identified and analyzed descriptively.

A relationship between diffusion and evidence development can be assumed for about half of the included methods. For the remaining methods, either the body of evidence is too sparse, the case numbers are too small to infer a relationship, or the case number and evidence development show opposite directions. In the sample, it takes up to ten years after marketing authorization until the first results of a randomized clinical trial are published. A robust body of evidence is only available for the majority of technologies after several years of use or does not emerge at all during the observation period. With regard to financing schemes, the study confirms that temporary payments for NUB have been paid for several years without evidence of benefit of the corresponding technologies. The need to submit annual NUB applications for funding does not appear to be a barrier to rapid diffusion.

Despite various differences between technologies, case numbers in hospitals participating in studies (usually large hospitals or university hospitals) were generally higher compared to the remaining hospitals; in particular in the first years of NUB utilization. At the same time, however, some hospitals use new methods based on high-risk medicines infrequently, which in turn raise questions about patient safety and quality of care in these hospitals.

Overall, the trade-off between promoting innovation and ensuring evidence-based care remains a fundamental challenge. Considering all methodological limitations, the results support the impetus to question the existing regulatory framework for NUB and to focus on systematic evidence generation. It is essential to find a common solution that focuses on the efficacy/effectiveness and safety of the technologies for patients, but also provides a framework for systematic evidence generation.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	i
Abstract	ii
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii

Cornelia Henschke und Dimitra Panteli

1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Zusammenhang von Nutzenbewertung und Erstattung im stationären Sektor in Deutschland	1
1.3 Ziele der vorliegenden Untersuchung	3

Marie Dreger, Helene Eckhardt, Susanne Felgner, Reinhard Busse, Cornelia Henschke, Dimitra Panteli

2 Auswahl neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden	4
2.1 Ziele und Vorgehen	4
2.2 Methodik und Ergebnisse	6
2.2.1 Graphische Darstellung der Verlaufskurven	6
2.2.2 Analyse der Fallzahlenentwicklungen und Typologisierung	14
2.2.3 Extraktion des Evidenzstandes aus MDS-Gutachten.....	18
2.2.4 Auswahl der Verfahren	19
2.2.5 Herausforderungen und Limitationen	20
2.3 Fazit und Ausblick	24

Helene Eckhardt, Susanne Felgner, Marie Dreger, Sabine Fuchs, Hanna Ermann, Hendrikje Lantzsch, Wiktor Lucak, Tanja, Rombey, Reinhard Busse, Cornelia Henschke, Dimitra Panteli

3 Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden	25
3.1 Ziele und Vorgehen	25
3.2 Methodik	31
3.2.1 Suche nach Evidenz	31
3.2.2 Selektion relevanter Evidenz.....	33
3.2.3 Extraktion relevanter Informationen aus eingeschlossenen Publikationen	34
3.2.4 Suche nach kontextualisierender Information.....	36
3.2.5 Auswertung/Synthese.....	36
3.3 Ergebnisse	38

3.3.1	Identifizierte Evidenz und kontextualisierende Informationen	39
3.3.2	Charakteristika der Evidenzgenerierung und Diffusion einzelner Methoden	44
3.3.3	Übergreifende Ergebnisse: Zusammenhang zwischen Evidenz- und Versorgungsentwicklung .	51
3.3.4	Herausforderungen und Limitationen	55
3.4	Fazit und Ausblick	56
Tanja Rombey, David Kuklinski, Marie Dreger, Helene Eckhardt, Susanne Felgner, Hanna Ermann, Handrikje Lantzsch, Wiktor Luzak, Reinhard Busse, Dimitra Panteli, Cornelia Henschke		
4	<i>Versorgungs- und Forschungsaktivitäten deutscher Krankenhäuser</i>	58
4.1	Zielsetzung.....	58
4.2	Methodik	58
4.2.1	Selektionskriterien und Datenquellen	58
4.2.2	Datenerhebung	59
4.2.3	Analyse	60
4.3	Ergebnisse.....	61
4.3.1	Einbezogene Technologien	61
4.3.2	Anzahl und Fälle anwendender und an Studien beteiligter Krankenhäuser.....	61
4.3.3	Charakteristika anwendender und an Studien beteiligter Krankenhäuser	68
4.3.4	Charakteristika der Studien mit deutscher Beteiligung	71
4.3.5	Evidenzlevel von Studien mit deutscher Beteiligung im internationalen Vergleich	73
4.3.6	Herausforderungen und Limitationen	75
4.4	Fazit.....	75
Dimitra Panteli und Cornelia Henschke		
5	<i>Gesamtfazit.....</i>	76
Literatur	78
Anhang	80
Anhang A	81
	Tabelle A 1: Ausgeschlossene Methoden inklusive Begründung des Ausschlusses.....	82
	Tabelle A 2: Verzeichnis zu allen Abbildungen und Ergebnissen von Kapitel 2	88
	Abbildung A 1: Verlaufskurven für Fälle und Krankenhäuser in Juxtaposition mit einheitlichen Werten der y-Achse	90
	Abbildung A 2: Typ 1 kontinuierliche Zunahme	91
	Abbildung A 3: Typ 2 kontinuierliche Abnahme.....	92
	Abbildung A 4: Typ 3 Einstellung einer Sättigung	92
	Abbildung A 5: Typ 4 Lokales Maximum	92
	Abbildung A 6: Typ 5 Lokales Minimum	92
	Abbildung A 7: Typ 0 Komplex	93

Abbildung A 8: Typ 0.1 nach Clusteringverfahren.....	94
Abbildung A 9: Typ 0.2 nach Clusteringverfahren.....	94
Tabelle A 3: Vorlage der ersten und zweiten Seite des Extraktionsbogens.....	95
Anhang B: Steckbriefe.....	96
Pumpless Extracorporeal Lung Assist (PECLA)	97
Excimer-Laser-Extraktion von Schrittmacher- & Defibrillatorelektroden	105
Mikroaxiale Blutpumpe.....	114
Mechanische Thrombektomie bei akutem Schlaganfall	125
Citrat-Antikoagulation bei Nierenersatztherapie.....	134
Adjustierbare Kontinenztherapie.....	142
Fluoreszenzgestützte transurethrale Resektion	150
Medikamentefreisetzende Mikrosphären zur TACE	157
Minimal residual disease monitoring mit PCR	170
High-cut-off-Hämodialyse	177
Lungenvolumenreduktion mittels bronchoskopischer Spiralen (Coils)	184
Fetoskopische Drainagetherapie	191
Bioresorbierbare Koronarstents	196
Bioaktive Coils zur intrakraniellen Aneurysmathherapie.....	209
Medikamentenbeschichtete Stents in Ober- & Unterschenkelgefäßen	216
Selbstexpandierende, nichtmedikamentenbeschichtete Koronarstents.....	231
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen: Implantation eines Aortenklappenersatzes (TAVI).....	240
Perkutane Mitralklappenanuloplastie mit Spange.....	250
Medikamentenbeschichtete Ballonkatheter (DCB) – Anwendung abdominal, intrakraniell, koronar und in unteren Extremitäten.....	258
Implantation eines Ereignisrekorders nach ablativen Maßnahmen	275
Hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung peripherer Aneurysmen in Oberschenkelgefäßen	282
Anhang C	288
Tabelle C 1: Gegenüberstellung ermittelter Fallzahlen aus SQB und Abrechnungsdaten	289
Abbildung C 1: Fallzahlen sowie Anzahl anwendender und an Studien beteiligter Krankenhäuser, 2006-2017	290
Abbildung C 2: Anteil (nicht) an Studien beteiligter Krankenhäuser nach Häufigkeit der Anwendung neuer Methoden.....	294
Abbildung C 3: Anteil (nicht) an Studien beteiligter Krankenhäuser nach Bettenzahl.....	295
Abbildung C 4: Anteil (nicht) an Studien beteiligter Krankenhäuser nach Status Lehrkrankenhaus/Universitätsklinik	296
Abbildung C 5: Anteil (nicht) an Studien beteiligter Krankenhäuser nach Trägerschaft.....	297
Abbildung C 6: Anteil (nicht) an Studien beteiligter Krankenhäuser nach Versorgungstyp/-stufe.....	298

Tabellenverzeichnis

TABELLE 2.1: IN DIE AUSWERTUNG EINGESCHLOSSENE METHODEN.....	5
TABELLE 2.2: ENTWICKLUNG DER VERLAUFSTYPEN	17
TABELLE 2.3: EVIDENZSTUFEN NACH DER DEFINITION DES GEMEINSAMEN BUNDESAUSSCHUSSES (G-BA)	18
TABELLE 2.4: SELEKTIERTE METHODEN	21
TABELLE 3.1: BESCHREIBUNG EINGESCHLOSSENER METHODEN UND CHARAKTERISTIKA DER ANWENDUNG ...	27
TABELLE 3.2: DETAILS DER RECHERCHEN NACH PRIMÄR- UND SEKUNDÄRLITERATUR	32
TABELLE 3.3: ERGEBNISSE DER LITERATURRECHERCHEN IN ELEKTRONISCHEN DATENBANKEN	40
TABELLE 3.4: ERGEBNISSE HINSICHTLICH ZULASSUNG, FINANZIERUNG UND KONTEXTUALISIERENDEN INFORMATIONEN.....	41
TABELLE 3.5: ERGEBNISSE DER SUCHE NACH EVIDENZ UNTERSCHIEDEN NACH EVIDENZLEVEL.....	45
TABELLE 3.6: VERGLEICHSINTERVENTIONEN, POPULATIONSGRÖÙE, ENDPUNKTE UND AUTORENSCHLUSSFOLGERUNGEN EINGESCHLOSSENER STUDIEN	47
TABELLE 3.7: ZUSAMMENHANG EVIDENZ-, DIFFUSIONSENTWICKLUNG UND EVIDENZQUALITÄT	52
TABELLE 4.1: EINBEZOGENE TECHNOLOGIEN	61
TABELLE 4.2: ÜBERSICHT METHODEN – ANWENDUNG UND STUDIENBETEILIGUNG	63
TABELLE 4.3: CHARAKTERISTIKA DER ANWENDENDEN KRANKENHÄUSER	69
TABELLE 4.4: VERSORGUNGSSTUFE/-TYP DER ANWENDENDEN KRANKENHÄUSER	70
TABELLE 4.5: CHARAKTERISTIKA DER STUDIEN MIT DEUTSCHER BETEILIGUNG.....	72

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 2.1: VERLAUFSKURVEN ALLER 59 METHODEN FÜR FÄLLE UND KRANKENHÄUSER IN JUXTAPOSITION	8
ABBILDUNG 2.2: ANZAHL DER FÄLLE (Y-ACHSE) ÜBER ANZAHL DER KRANKENHÄUSER (X-ACHSE) ALLER 59 METHODEN	9
ABBILDUNG 2.3: PROZENTUALE VERÄNDERUNG DER FALLZAHLEN ZUM VORJAHR (Y-ACHSE) FÜR 59 METHODEN	11
ABBILDUNG 2.4: DURCHSCHNITTLICHE ANZAHL AN FÄLLEN UND KRANKENHÄUSERN JE METHODE IN SUPERPOSITION FÜR ALLE 59 METHODEN	13
ABBILDUNG 2.5: OPTIMALE ANZAHL AN CLUSTERN ANHAND ELLENBOGENKRITERIUM FÜR GRUPPE 0	15
ABBILDUNG 2.6: CLUSTER-DENDROGRAMM DER GRUPPE 0	16
ABBILDUNG 2.7: SELEKTIERTE METHODEN.....	22
ABBILDUNG 4.1: ANTEIL KRANKENHÄUSER UND FALLZAHLEN IN AN STUDIEN BETEILIGTEN KRANKENHÄUSERN ÜBER DIE JAHRE	65
ABBILDUNG 4.2: EVIDENZLEVEL VON STUDIEN MIT DEUTSCHER BETEILIGUNG IM INTERNATIONALEN VERGLEICH	74

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
DCB	Drug-coated balloon (medikamentbeschichteter Stent)
DEB-TACE	Drug-eluting bead transarterial chemoembolization (Medikamentefreisetzende Mikrosphären zur transarteriellen Chemoembolisation)
DES	Drug-eluting stent (medikamentefreisetzender Stent)
DRG	Diagnosis Related Groups
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KH	Krankenhäuser
Krit.	Kriterium
LoE	Level of Evidence
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen
MRD	Molekulares Monitoring der Resttumorlast
n.a.	not available – nicht verfügbar
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PECLA	Pumpless Extracorporeal Lung Assist
PICOS	Population, Intervention, Vergleichsintervention, Endpunkte, Studiendesign
SAQ	Summe der Abweichungsquadrate
Tab.	Tabelle
TAVI	Transcatheter aortic-valve implantation (Transkatheter-Aortenklappenimplantation)
VerfO	Verfahrensordnung
Vnr.	Verfahrensnummer
VZW	Vorzeichenwechsel

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) sind ein wesentlicher Eckpfeiler der Gesundheitsversorgung. Sie haben weltweit zu erheblichen Verbesserungen der Patientenoutcomes in Form eines patientenrelevanten Nutzens wie verringerter Morbidität, Mortalität und einer erhöhten Lebensqualität geführt, haben jedoch auch gezeigt, dass sie PatientInnen schaden können. Bis die Wirksamkeit und Sicherheit von NUB unter Studienbedingungen und in der Routinepraxis belegt werden können, vergehen Jahre [1].

Der lange Weg von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in die Routinepraxis startet mit der Zulassung bzw. Zertifizierung von Medizinprodukten. Im Vergleich zu Arzneimittelzulassungen sind die Anforderungen an die Zulassung (bzw. Zertifizierung der EU) von Medizinprodukten geringer [2, 3]. Aber auch hier gibt es international Unterschiede. Während in der EU sog. benannte Stellen die Konformität von Medizinprodukten prüfen und dies im Wesentlichen basierend auf der Leistungsfähigkeit mit einem Konformitätszertifikat (Conformité Européenne, CE-Zertifikat) versehen, verlangen die USA für bestimmte Medizinprodukte den Nachweis der klinischen Effektivität [4, 5]. In vielen Ländern wurden über die Zulassung hinaus in den letzten Jahrzehnten nationale oder regionale Technologiebewertungsprogramme eingeführt, hauptsächlich ausgelöst durch ein wachsendes Bedenken hinsichtlich des Nutzens von Innovationen in Bezug auf patientenrelevante Ergebnisse und Sicherheit sowie die damit verbundene Ressourcenverteilung im Gesundheitssystem [6, 7].

Die Debatte über eine evidenzbasierte Entscheidungsfindung hinsichtlich der Anwendung und auch der Erstattung von Gesundheitstechnologien gewinnt zunehmend an Bedeutung. Entscheidungsträger weltweit stehen vor dem Konflikt, den (potenziellen) Nutzen einer Technologie gegen die Risiken abzuwägen und vorhandene Ressourcen optimal auszugeben. Ein Großteil der neuen Technologien kommt über den stationären Sektor in Gesundheitssysteme. Krankenhäuser vereinnahmen den höchsten Anteil an den Gesundheitsausgaben in den meisten Ländern [8], was der Technologienutzung in der stationären Versorgung aus Patienten- und Systemperspektive eine enorme Relevanz zuschreibt. Die unmittelbare Entscheidung über den Einsatz von spezifischen Medizintechnologien wird in der stationären Versorgung in der Regel auf Krankensebene getroffen. Es kommt vor, dass einige Gesundheitsinnovationen trotz eines Mangels an Evidenz weithin genutzt werden, während andere mit starker wissenschaftlicher Unterstützung ungenutzt bleiben. Ob und wie die Evidenz und Kostenübernahmeentscheidungen der öffentlichen Zahler die Technologienutzung beeinflussen, scheint jedoch noch nicht hinreichend erforscht zu sein. Dies verdeutlicht, dass es noch Potenzial zur Steuerung der Nutzung von Technologien in der Patientenversorgung gibt.

1.2 Zusammenhang von Nutzenbewertung und Erstattung im stationären Sektor in Deutschland

Bei Betrachtung des deutschen korporatistisch geprägten Gesundheitssystems herrschen unterschiedliche Regelungen in Bezug auf die Anwendung und die Bewertungsprozesse von Technologien zwischen dem stationären und dem ambulanten Versorgungssetting. Während in der ambulanten Versorgung jede neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vor der Erstattung bewertet werden muss (Erlaubnisvorbehalt, geregelt in § 135 SGB V), kann im stationären Sektor jede zugelassene Technologie verwendet werden, sofern dies nicht durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ausgeschlossen ist (sog. Verbotsvorbehalt, geregelt in § 137c SGB V) [9]. Die Anwendungen von NUB unterliegen somit systematisch keiner vorherigen Nutzenbewertung. Es gelten einzig die sozialrechtlichen Kriterien der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit. Zudem dürfen medizinische Leistungen zu Lasten der GKV nur erbracht werden, wenn sie grundsätzlich dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse

entsprechen. Ergänzend gilt, dass Methoden im Krankenhaus angewendet werden dürfen, wenn sie mindestens das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweisen und ihre Anwendung „nach den Regeln der ärztlichen Kunst“ erfolgt (§ 137c SGB V). Der G-BA prüft jedoch einzig auf Antrag (§ 137c Abs. 1 SGB V), ob die jeweilige NUB den genannten Kriterien entspricht. Dies geschieht meist nachträglich, d.h. wenn sich die Methode bereits in der Anwendung befindet. Die Gesundheitspolitik hat auf die Kritik zum Verbotsvorbehalt in der stationären Versorgung teilweise reagiert, indem mit dem GKV-Versorgungsstrukturgesetz im Jahr 2012 die sog. Erprobungsregelung eingeführt wurde, die als eine Variante der „Erstattung mit Evidenzgenerierung“ angesehen werden kann (§ 137e SGB V). Damit kann der G-BA neben der Evidenzbewertung auch klinische Studien für Methoden initiieren, bei denen die Studienlage nicht ausreicht, um Nutzen und medizinische Notwendigkeit abschließend bewerten zu können. Mit der Erprobung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode sollen weitere Erkenntnisse zum medizinischen Nutzen gewonnen werden [10, 11]. Seit Einführung der Verordnung sind jedoch nur wenige Entscheidungen zur Erprobung veröffentlicht worden. Mittlerweile laufen sechs Studien; es wurde noch keine abgeschlossen.

Die Regelungen zur Vergütung von Krankenhausleistungen werden durch das Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) bestimmt. Dies geschieht unabhängig von Fragen zur Bewertung des Nutzen- und Schadenpotenzials. Der Gesetzgeber hat mit der Einführung des Fallpauschalensystems (Diagnosis Related Groups, DRG) im Jahr 2005 zusätzlich sog. NUB-Entgelte eingeführt [2]. Damit soll die systemimmanente zeitliche Verzögerung des DRG-Systems für neue noch nicht sachgerecht im Fallpauschalenkatalog und über Zusatzentgelte abgebildete Methoden (§ 1 Abs. 2 der Vereinbarung gemäß § 6 Abs. 2 S. 3 KHEntgG) ausgeglichen werden. Einzelne Krankenhäuser können Anträge auf diese besondere Vergütung für NUB gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG stellen. Das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) prüft auf Anfrage eines Krankenhauses, ob die neue Methode mit bereits abgebildeten Fallpauschalen und Zusatzentgelten sachgerecht vergütet werden kann. Ist dies nicht der Fall (Vergabe NUB-Status 1), können anfragende Krankenhäuser mit den Kostenträgern zeitlich befristete, fallbezogene Entgelte oder Zusatzentgelte (NUB-Entgelte) außerhalb des Erlösbudgets auf Ortsebene zwischen den einzelnen Krankenhäusern und Krankenkassen vereinbaren [2, 3]. Die Krankenkassen können zusätzlich den Medizinischen Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS) beauftragen, Gutachten zu NUB anzufertigen, die die Evidenzlage zur jeweiligen Methode zusammenfassen. Die Gutachten werden für die Budgetverhandlungen der Krankenkassen mit Krankenhäusern herangezogen. Diese sind in der Regel nicht öffentlich verfügbar [12].

Methoden werden dann in der Regel nach einigen Jahren in den Fallpauschalenkatalog überführt. Dies geschieht entweder über eine Anpassung des entsprechenden Relativgewichtes der DRG (implizite Integration), einen DRG-Split oder die Einführung einer neuen DRG. Weitere Möglichkeiten umfassen die Überführung in ein unbewertetes oder bewertetes Zusatzentgelt. Beide Zusatzentgeltarten sind im Anhang des Fallpauschalenkataloges gelistet. Während für unbewertete Zusatzentgelte jedes einzelne Krankenhaus jährlich einen Preis verhandeln kann, werden für bewertete Zusatzentgelte die Preise, die für alle Krankenhäuser gelten, jährlich durch das InEK kalkuliert [9].

Das im Juli 2015 verabschiedete GKV-Versorgungsstärkungsgesetz hat den Prozess der Einführung von bestimmten NUB, deren Anwendung maßgeblich auf einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse beruht, im stationären Sektor verändert. Nach § 137h SGB V ist demnach für alle NUB-Anfragen neben dem NUB-Verfahren des InEK zusätzlich zu prüfen, ob für die neue Methode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage auf ein NUB-Entgelt (nach § 6 Abs. 2 S. 3 des KHEntgG) gestellt wurde. Ist dies der Fall, hat das anfragende Krankenhaus im Einvernehmen mit dem Hersteller des Medizinprodukts dem G-BA zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode sowie zu der Anwendung des Medizinprodukts zu übermitteln. Hierzu gehören Daten zum klinischen Nutzen und zu durchgeführten klinischen Studien. Eine Nutzenbewertung durch den G-BA auf Grundlage der übermittelten Informationen erfolgt, sofern die Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist, sich also das Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet der Methode von anderen, in der stationären Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich

unterscheidet [13]. In Abhängigkeit von den Ergebnissen – (1) Nutzen hinreichend belegt, (2) die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit ist als belegt anzusehen, (3) weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode ist als belegt anzusehen – dürfen entweder NUB-Entgelte verhandelt werden, die Technologie wird aus dem Leistungskatalog ausgeschlossen oder es wird über eine Erprobung entschieden. Diese Regelung gilt jedoch nur für eine geringe Anzahl an NUB und ermöglicht dementsprechend auch nur für diesen kleinen Bereich evidenzbasierte Entscheidungsfindungen.

1.3 Ziele der vorliegenden Untersuchung

Das übergreifende Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung wissenschaftlicher Evidenz bei der Einführung und Verbreitung (Diffusion) von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in deutschen Krankenhäusern zu untersuchen. Zu diesem Zweck werden die Entwicklung der Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Entwicklung der Anwendungen von medizintechnischen Innovationen (stationäre Fälle) im Krankenhaus gegenübergestellt und deskriptiv ausgewertet. Innovationen umfassen hierbei neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB), welche maßgeblich auf der Anwendung eines Medizinprodukts beruhen und die im Sinne des § 6 Abs. 2 KHEntgG im DRG-System noch nicht sachgerecht abgebildet werden. Das heißt, der Begriff Innovation wird nicht wertend eingesetzt: Es wird nicht vorausgesetzt, dass der Einsatz der untersuchten Methoden bereits einen Patientennutzen suggeriert. Der Untersuchungszeitraum umfasst die Jahre 2005 bis 2017 und fokussiert neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, für die gleichzeitig NUB-Entgelte zwischen einzelnen Krankenhäusern und Krankenkassen verhandelt werden durften. Es wurde folgende Vorgehensweise definiert:

Auswahl neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (Kapitel 2)

Ziele sind die Entwicklung eines systematischen Verfahrens sowie dessen iterative Anpassung und Anwendung, um aus der Stichprobe der in Frage kommenden innovativen Methoden diejenigen mit einer besonderen Versorgungsrelevanz und unterschiedlichen Verlaufstypen der Diffusion auszuwählen. Die Versorgungsrelevanz für die Auswahl der Innovationen wird zum einen durch eine hohe Fallzahl im stationären Sektor und zum anderen durch eine starke prozentuale Veränderungsrate in der Verlaufskurve der Diffusion bestimmt. Das bedeutet im Umkehrschluss nicht, dass nicht einbezogene Innovationen irrelevant sind und nicht untersucht bzw. thematisiert werden sollen.

Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (Kapitel 3)

Veröffentlichungen zur klinischen Evidenz werden systematisch identifiziert, selektiert und hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der ausgewählten Methoden ausgewertet. Es findet keine Nutzenbewertung im Sinne des SGB V für die einzelnen Methoden statt; vielmehr wird eine Übersicht geschaffen, welche Evidenz zu welchem Zeitpunkt vorlag. Anschließend wird unter Berücksichtigung von weiteren relevanten Faktoren, wie Finanzierungsänderungen und Sicherheitswarnungen bzw. Produktrückrufen, die Evidenz mit der jeweiligen Fallzahlentwicklung in Zusammenhang gebracht. Somit wird die Frage beantwortet, in welchem Umfang und wie lange Innovationen in deutschen Krankenhäusern angewendet werden, ohne dass ein tragfähiger Evidenzkörper vorliegt, der den Nutzen belegt.

Versorgungs- versus Forschungsaktivitäten deutscher Krankenhäuser (Kapitel 4)

Basierend auf einer deskriptiven Analyse werden Versorgungs- und Forschungsaktivitäten deutscher Krankenhäuser medizintechnischen Innovationen gegenübergestellt. So wird unter anderem die Frage beantwortet, ob und welche Krankenhäuser aktiv an Studien zu dem Set an neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden beteiligt sind.

2 Auswahl neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

2.1 Ziele und Vorgehen

Das Ziel in diesem Kapitel ist es, ein systematisches Verfahren zu entwickeln, um eine Stichprobe von Innovationen mit einer besonderen Versorgungsrelevanz und unterschiedlichen Verlaufstypen der Anwendungshäufigkeit auszuwählen. Die Versorgungsrelevanz für die Auswahl der Innovationen wird zum einen durch eine hohe Fallzahl im stationären Sektor und zum anderen durch eine starke prozentuale Veränderungsrate in der Adoptionskurve bestimmt. Der Untersuchungszeitraum umfasst die Jahre 2005 bis 2017.

Voraussetzungen für den Einschluss einer Innovation in die Betrachtung sind:

1. Das Vorhandensein mindestens eines Abrechnungsjahres mit NUB-Status 1 (Erlaubnis zur Vereinbarung von NUB-Entgelten) zwischen 2005 und 2012,
2. Die Anfrage zur Vereinbarung eines NUB-Entgelts von mehr als zehn Krankenhäusern in mindestens einem Abrechnungsjahr,
3. Verfügbarkeit von Versorgungsdaten über mindestens vier Jahre und
4. mindestens ein Abrechnungsjahr mit mehr als 100 Fällen.

Kriterien 1 und 2 stellen sicher, dass es sich um Methoden handelt, die noch nicht ausreichend über den DRG-Katalog bzw. Zusatzentgelte abgebildet werden und von einer Mindestanzahl von zehn Krankenhäusern in mindestens einem Jahr angefragt wurden. Kriterium 3 stellt sicher, dass Methoden einbezogen werden, deren Versorgungsdaten für mindestens vier Jahre vorliegen. Das letzte Kriterium wurde ergänzt, um sich bei der Analyse auf besonders häufig angewandte Methoden zu beschränken.

Um aus der Gesamtheit der in Frage kommenden innovativen Methoden systematisch diejenigen mit einer besonderen Versorgungsrelevanz und unterschiedlichen Verlaufstypen auszuwählen, wurden vier Schritte durchgeführt:

1. Graphische Aufbereitung der stationären Fallzahlen sowie der Anzahl der Krankenhäuser, in denen die jeweilige Methode Anwendung fand (Kapitel 2.2.1).
2. Entwicklung von Verlaufstypologien und Zuordnung der betrachteten Methoden zu den Typologien (Kapitel 2.2.2).
3. Extraktion der jeweiligen Entwicklung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse aus vorliegenden Gutachten des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS) (Kapitel 2.2.3).
4. Ableitung und Entwicklung von Kriterien, auf deren Grundlage anschließend repräsentative Methoden für weitere Auswertungen ausgewählt werden (Kapitel 2.2.4).

Insgesamt wurden 83 Methoden durch den GKV-Spitzenverband zur Verfügung gestellt, die Kriterium 1 bis 3 erfüllten. Den Methoden wurde jeweils eine Vorgangsnummer (Vnr.) zugeordnet, die im späteren Verlauf jeweils um eine Abkürzung (Abk.) der Methode ergänzt wurde. Nach Anwendung des vierten Kriteriums verblieben 59 Methoden, die in die weitere Betrachtung eingeschlossen wurden. In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 2.1) sind alle in die Auswertung eingeschlossenen Methoden dargestellt. Die ausgeschlossenen Methoden sind, inklusive Begründung, in Tabelle A 1 im Anhang A aufgeführt.

Von den 59 eingeschlossenen Methoden werden 42 bei Krankheiten des Kreislaufsystems eingesetzt. Die 17 verbleibenden Methoden werden unter anderem bei Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems (Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens, zwei Methoden), des Atmungssystems (drei Methoden), des Urogenitalsystems (sechs Methoden), des Ohres (eine Methode), bei bösartigen

Neubildungen (zwei Methoden), zwei zur Stimulation des peripheren Nervensystems und eine Methode bei Krankheiten des Verdauungssystems angewendet.

TABELLE 2.1: IN DIE AUSWERTUNG EINGESCHLOSSENE METHODEN

Vnr.	Bezeichnung der Methode (N = 59)
1	Pumpless Extracorporeal Lung Assist (PECLA)
2	Excimer-Laser-Extraktion von Schrittmacher- und Defibrillatorelektroden
3	Mikroaxial-Blutpumpe
5	Ex-vivo-Chemosensibilitätstestung
6	Koronare Bifurkationsstents
7	Fenestrierte Endoprothesen bei Bauchortenaneurysmen
8	Intrakranielle endovaskuläre Thrombektomie (Mikrodraht-Retriever)
9	Citratdialyse
10	Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib
11	Adjustierbare Kontinenztherapie
12	Antikörperbeschichteter Koronarstent
15	Fluoreszenzzytoskopie (Photodynamische Diagnostik) HAL
18	Medikamentefreisetzende Mikrosphären zur transarteriellen Chemoembolisation (DEB-TACE)
19	Überlange Coils (3D) zur intrakraniellen Aneurysmathherapie
21	Doppel-J-Stent aus Metall zur Harnableitung bei Ureterstrikturen
22	Molekulares Monitoring der Resttumorlast (MRD)
25	Hybrid-Kochleaimplantat
27	Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents in Unterschenkelgefäße
28	Intraaortale Ballonokklusion mit extrakorporaler Zirkulation
30	Perkutan-transluminale Clipping bei Mitralklappeninsuffizienz
31	Dialyse mit High-Cut-off-Dialysemembran
36	Lungenvolumenreduktion durch Einlage von Coils
38	Volumencoils zur Aneurysmathherapie (intrakraniell Status 1, sonst Status 4)
40	Defibrillator mit subkutan implantierbarer Elektrode
41	Endovaskuläre Implantation/Reparatur einer Stent-Prothese mittels eines Endostaplers (Status 1 nur wenn Stentimplantation in einem Voraufenthalt erfolgt)
42	Fetoskopische Drainagetherapie (neuer NUB-Terminus)
43	Intraaneurysmales hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung intrakranieller Aneurysmen
44	Koronarstent, medikamentefreisetzend, komplett bioresorbierbar
46	Medikamentenbeschichtete Stents zur Behandlung von Läsionen der supraaortalen Arterien
47	Ösophagusphinkterimplantat, magnetisch
48	Therapie der Skoliose mittels magnetisch-kontrollierter Stangen
50	Endobronchialventil
51	Neurostimulator zur Stimulation des Rückenmarks oder des peripheren Nervensystems, wiederaufladbar
52	Barorezeptor-Aktivierung
82	Bioaktive Coils zur intrakraniellen Aneurysmathherapie
83	Bioaktive überlange Coils zur intrakraniellen Aneurysmathherapie
86	Einlage beschichteter (gecoverter) Stents mit bioaktiver Oberfläche für periphere Gefäße
126	Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents in Oberschenkelgefäße
145	Koronarstent, selbstexpandierend (Status 1 mindestens zwei Stents, nicht medikamentefreisetzend)
92	Koronarstent, selbstexpandierend (Status 1 mindestens zwei Stents, medikamentefreisetzend)
201	Minimalinvasive Operationen an Herzklappen (Implantation eines Aortenklappenersatzes) TAVI
202	Minimalinvasive Operationen an Herzklappen (Endovaskuläre Implantation eines Pulmonalklappenersatzes)

Vnr.	Bezeichnung der Methode (N = 59)
203*	Minimalinvasive Operationen an Herzklappen (Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik)
204	Minimalinvasive Operationen an Herzklappen (Implantation eines Mitralklappenersatzes)
332	Einlage beschichteter (gecoverter) Stents mit bioaktiver Oberfläche für viszerale und supraaortale Gefäße
333	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, koronar
359	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [0: Gefäße intrakraniell]
360	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [2: Gefäße Schulter und Oberarm]
361	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [3: Gefäße Unterarm]
366	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [8: Andere Gefäße thorakal]
367	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [9: Andere Gefäße abdominal - q, r ab 2017]
368	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [a: Gefäße viszeral]
369	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [b: Gefäße Oberschenkel - s, t ab 2017]
370	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [c: Gefäße Unterschenkel]
372	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [e: Künstliche Gefäße]
381	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [x: Sonstige]
399	Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Implantation] und ablative Maßnahmen bei „Tachyarrhythmie“
400	Hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung intrakranieller Aneurysmen
410	Hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung peripherer Aneurysmen [Gefäße Oberschenkel, Arterien/Venen ab 2017]

*Analyse ab 2011 aufgrund von Kodierungsänderungen

2.2 Methodik und Ergebnisse

2.2.1 Graphische Darstellung der Verlaufskurven

Im ersten Arbeitsschritt wird die Entwicklung der Fallzahlen und die Entwicklung der Anzahl an anwendenden Krankenhäusern für 59 Methoden, die die Kriterien 1 bis 4 erfüllen, für die Jahre von 2005 bis 2017 graphisch dargestellt:

- (i) die Verlaufskurven der Fallzahlen und der Anzahl der anwendenden Krankenhäuser für alle 59 Methoden von 2005 bis 2017 (Abbildung 2.1, Abbildung 2.2),
- (ii) die prozentualen Veränderungsraten der Fallzahlen in Relation zum Vorjahr (Abbildung 2.3),
- (iii) der Mittelwert der Fallzahlen und der Anzahl der anwendenden Krankenhäuser über die verfügbaren Datenjahre (Abbildung 2.4).

Die Fallzahlen bewegen sich in den einzelnen Datenjahren zwischen null und 42.203. Die maximale Anzahl an anwendenden Krankenhäusern beträgt 790 (beide Maxima entstammen der Citratdialyse). Nur wenige Methoden überschreiten 10.000 Fälle in einem Datenjahr (Abbildung 2.1). Bei der Betrachtung von Abbildung 2.1 entsteht der Eindruck, dass die Entwicklung der Fallzahlen in starker Abhängigkeit zu der Anzahl an anwendenden Krankenhäusern steht, da die beiden Kurven je Methode nahezu kongruent verlaufen. Dieser Eindruck wird durch Abbildung 2.2 abgeschwächt, da die Kurven im Falle der angenommenen Proportionalität der beiden Größen idealtypisch den Verlauf einer Geraden annehmen müssten. In Abbildung 2.2 sind die Fallzahlen über die Anzahl an anwendenden Krankenhäusern abgetragen, um ggf. ihre entgegengerichteten Entwicklungen auf einen Blick feststellen zu können (Kurven, deren Verlauf von $y = ax$, $a \in \mathbb{R}^{>0}$ abweicht).

Abbildung 2.3 zeigt anhand von Balkendiagrammen für die jeweiligen Methoden die Höhe der prozentualen Veränderung der Fallzahlen in Relation zum Vorjahr. Die meisten Kurvenverläufe zeigen insbesondere zu Beginn der Anwendung einen stärkeren jährlichen prozentualen Anstieg an Fallzahlen. Zum Ende der Beobachtungsperiode nimmt der Anstieg kontinuierlich ab. In einigen der Methoden folgt dem Anstieg eine kontinuierliche Abnahme der Fallzahlen.

In Abbildung 2.4 dient ein globales Koordinatensystem als Datenbezug, in dem weiterhin die Fallzahlen über die Anzahl an anwendenden Krankenhäusern je Methode auf der x-Achse abgetragen sind. In dieser Abbildung wurde für jede Methode der Mittelwert der Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die verfügbaren Datenjahre abgetragen. Der Mittelwert der Fälle je Methode liegt bei 1.929 Fällen und 100 anwendenden Krankenhäusern (Abbildung 2.4). Die aufgeführten Abbildungen werden in Tabelle A 2 in Anhang A ausführlich beschrieben. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Methoden zu ermöglichen, werden in einer ergänzenden Abbildung A 1 in Anhang A die Achsen auf die Maximalwerte unter allen Methoden arretiert.



ABBILDUNG 2.1: VERLAUFSKURVEN ALLER 59 METHODEN FÜR FÄLLE UND KRANKENHÄUSER IN JUXTAPOSITION

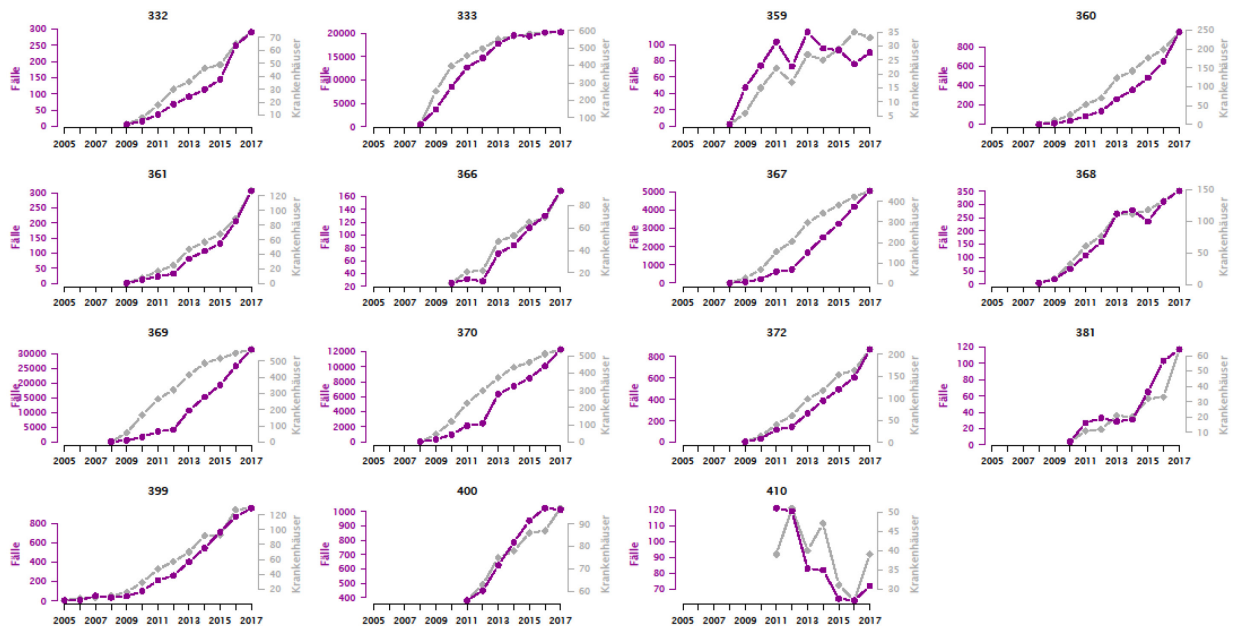


ABBILDUNG 2.1: (FORTSETZUNG)

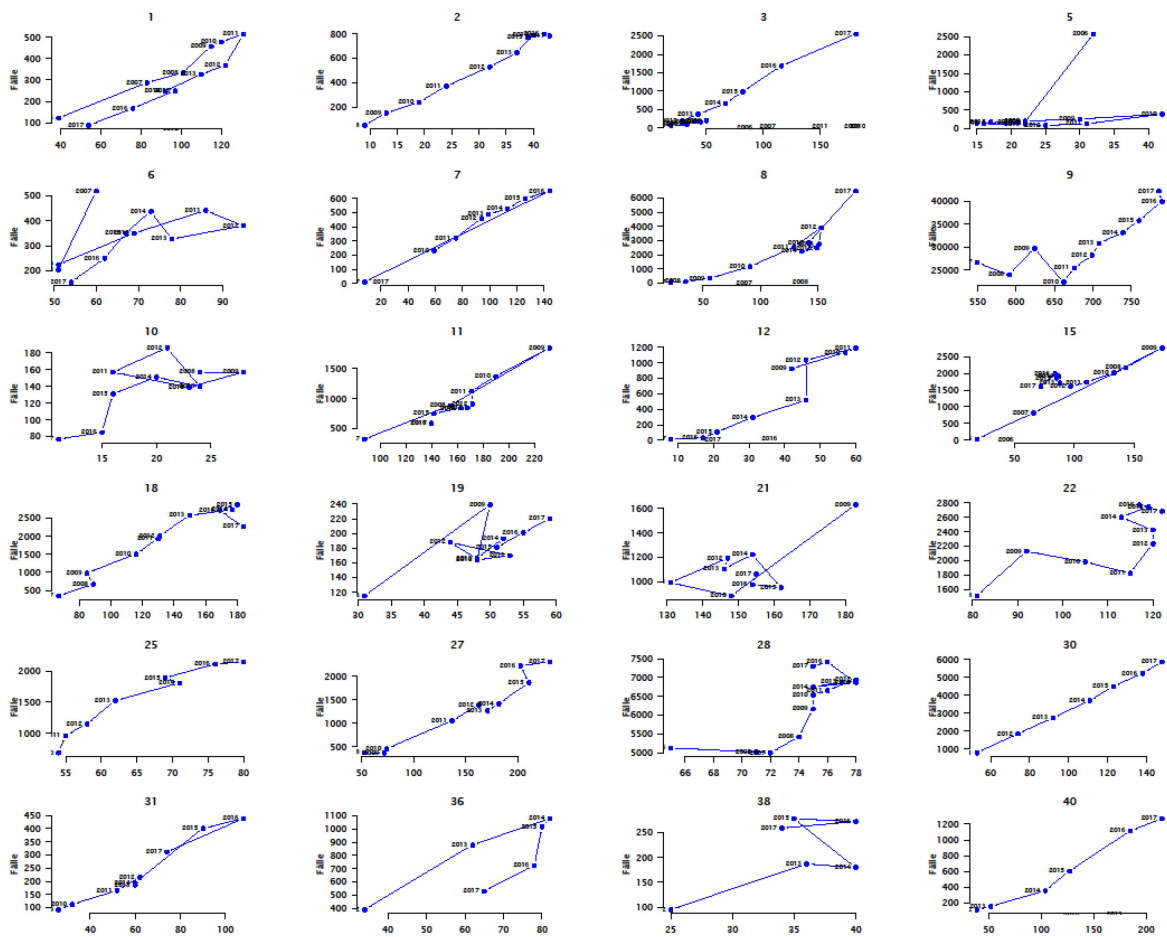


ABBILDUNG 2.2: ANZAHL DER FÄLLE (Y-ACHSE) ÜBER ANZAHL DER KRANKENHÄUSER (X-ACHSE) ALLER 59 METHODEN

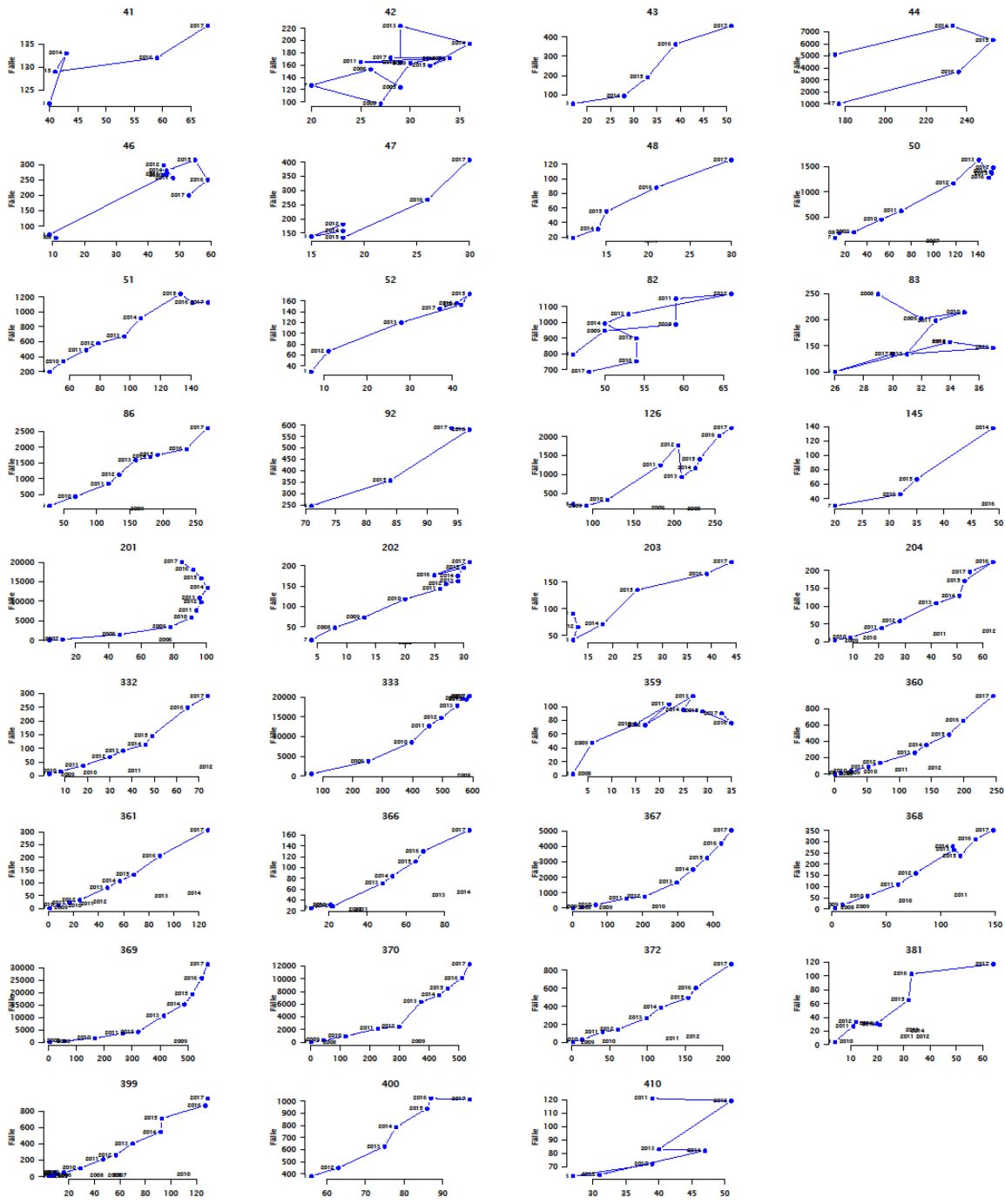


ABBILDUNG 2.2: (FORTSETZUNG)

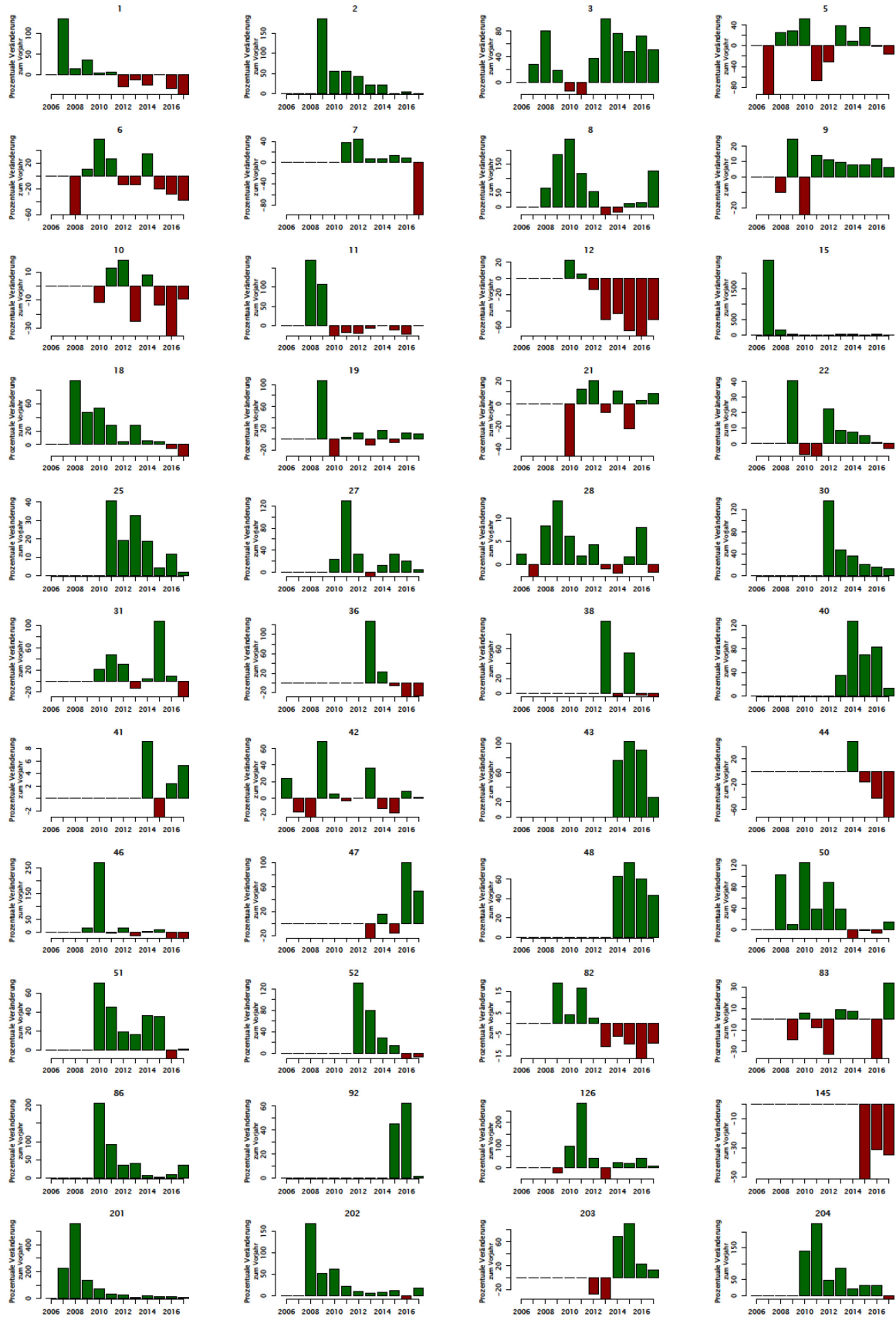


ABBILDUNG 2.3: PROZENTUALE VERÄNDERUNG DER FALLZAHLEN ZUM VORJAHR (Y-ACHSE) FÜR 59 METHODEN

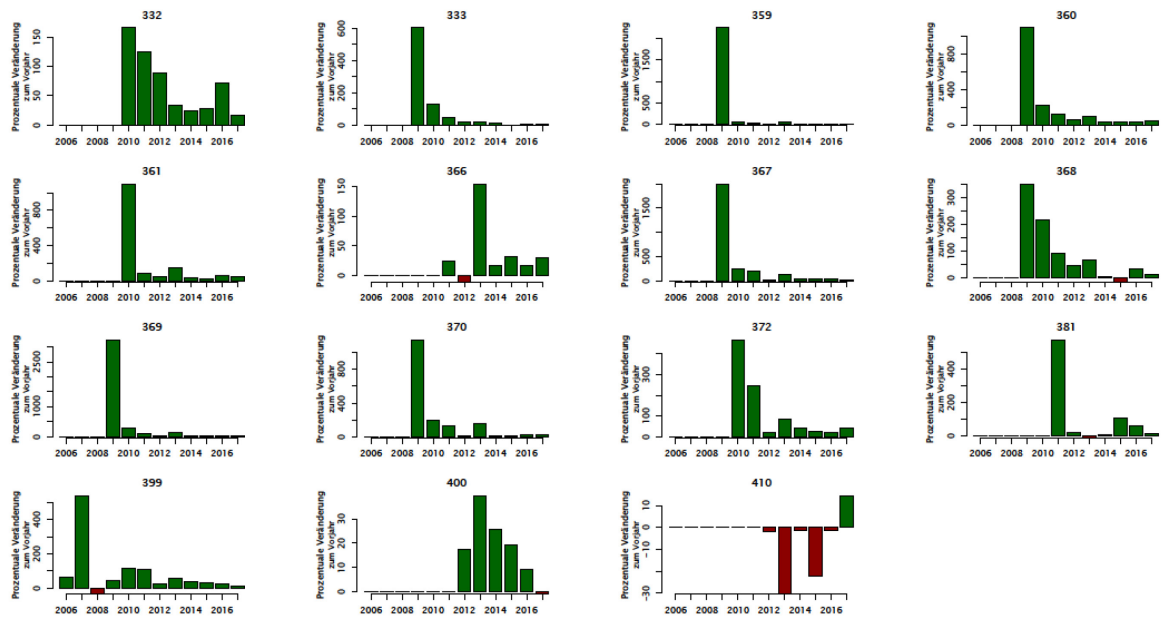


ABBILDUNG 2.3: (FORTSETZUNG)

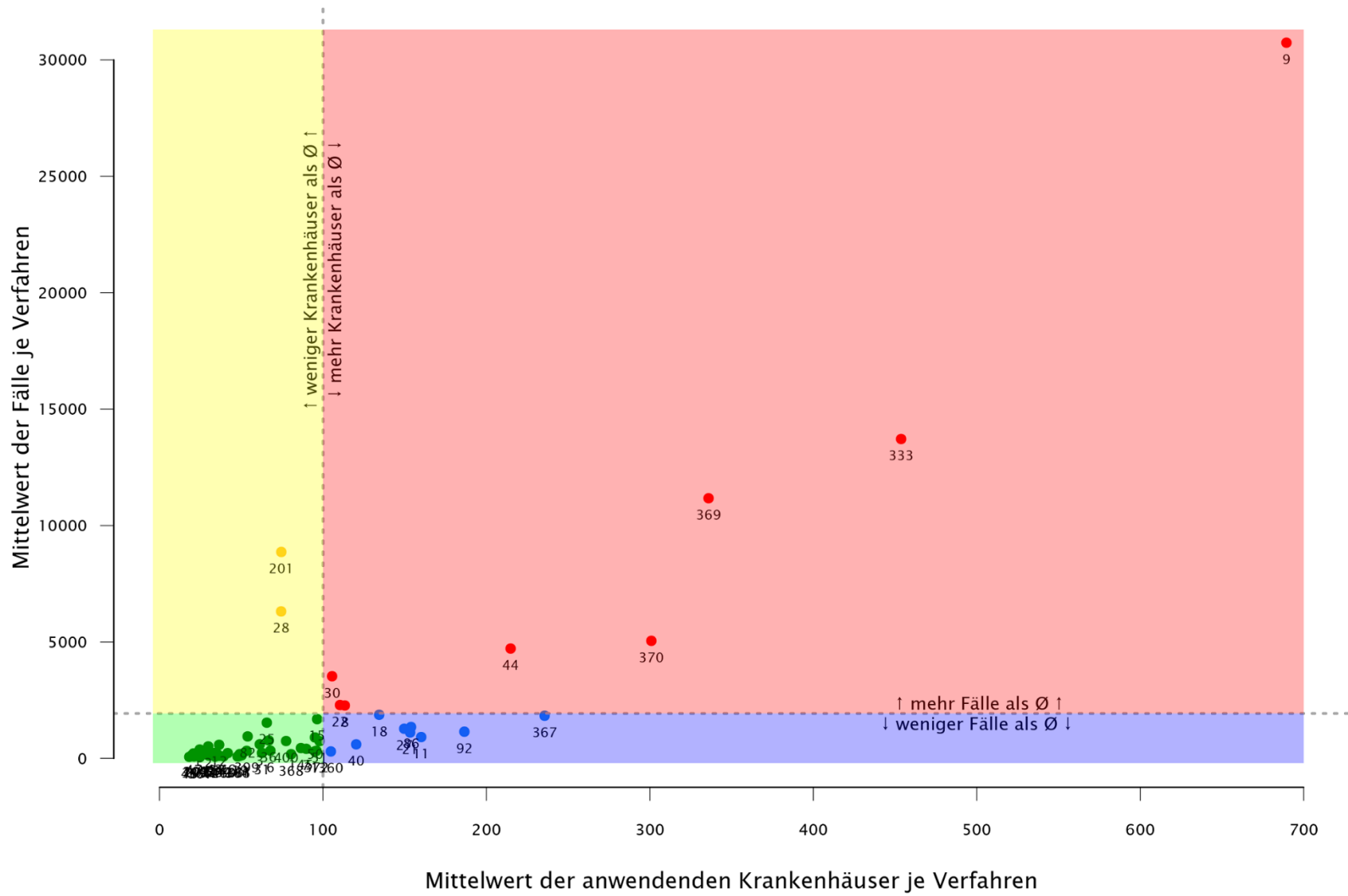


ABBILDUNG 2.4: DURCHSCHNITTLICHE ANZAHL AN FÄLLEN UND KRANKENHÄUSERN JE METHODE IN SUPERPOSITION FÜR ALLE 59 METHODEN

2.2.2 Analyse der Fallzahlenentwicklungen und Typologisierung

Um Verlaufstypologien zu entwickeln, indem Gruppierungen möglichst homogener Kurvenverläufe vorgenommen werden, werden ein qualitativer und ein quantitativer Ansatz kombiniert. Zunächst erfolgt eine qualitative Typologisierung der Kurven, die auf eine eindeutige Zuordnung der Kurvenverläufe abzielt. Betrachtet werden die Steigungen der Kurven im Zeitverlauf, Richtungswechsel (Anstieg oder Abstieg der Kurve) sowie ggf. die Annäherung der Kurve an eine Sättigungsmenge. Die Operationalisierung dieser Kriterien kann unter „Kriterium“ in Tabelle 2.2 nachvollzogen werden.

Es ergeben sich die fünf Typen:

- (1) kontinuierliche Zunahme der Fallzahlen (Abbildung A 2, Anhang A),
- (2) kontinuierliche Abnahme der Fallzahlen (Abbildung A 3, Anhang A),
- (3) Einstellen einer Sättigung (Abbildung A 4, Anhang A),
- (4) lokales Maximum: kontinuierliche Zunahme gefolgt von kontinuierlicher Abnahme (Abbildung A 5, Anhang A) und
- (5) lokales Minimum: kontinuierliche Abnahme gefolgt von kontinuierlicher Zunahme (Abbildung A 6, Anhang A).

Nach diesem Vorgehen sind 28 der 59 Methoden keinem der fünf Typen zuordenbar. Diese werden zunächst in einer weiteren Gruppe („0“) unter dem Schlagwort „komplex“ zusammengefasst. Einige der Methoden weisen zwar den Typen 1-5 ähnliche Verläufe auf, verfügen aber mindestens über ein Datenjahr, in dem das Kriterium zur Gruppierung in den jeweiligen Typ nicht erfüllt ist. Zur Gewährleistung der Eineindeutigkeit und Replizierbarkeit der Systematik wurden keine Ausnahmen zugelassen. Um jedoch eine weitere Differenzierung dieses Residuums an Kurvenverläufen zu erlangen, wird ein quantitatives Clusteringverfahren angewandt. Die *„Clusteranalyse [...] ist der systematische Versuch, Substichproben von untereinander ähnlichen Beobachtungen in einer Stichprobe zu finden, wobei sich diese [...] Gruppen möglichst deutlich voneinander unterscheiden sollen“* [14].

Die Voraussetzungen zur Anwendung einer Clusteranalyse und der Umgang zu ihrer Erfüllung werden im Folgenden kurz beschrieben. Zunächst erfordert die Anwendung von Vergleichsmaßen ein einheitliches und im vorliegenden Fall im Speziellen ein metrisches Skalenniveau der zu analysierenden Daten. Fehlende Werte im Datensatz treten, bedingt durch die zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Versorgung eingeführten Methoden auf. Für das Clusteringverfahren wird diesen die Abkürzung „NA“ (not available – nicht verfügbar) in der Statistiksoftware R zugewiesen. Dieser Ausdruck wird von der Software als von null verschieden interpretiert. Um die Gruppierung der Methoden nicht von den unterschiedlichen Zeitpunkten der Einführung abhängig zu machen, werden alle Kurvenverläufe entlang der Zeit- bzw. der x-Achse in den Koordinatenursprung verschoben. Somit wird für alle Methoden ein von den Jahreszahlen unabhängiger Zeitraum von t_1 bis t_{13} geschaffen. Hierbei wird die Annahme getroffen, dass die Entwicklung der Fallzahlen nicht vom jeweiligen Jahr, sondern von der vergangenen Zeit in Jahren seit Einführung der jeweiligen Methode abhängt. Weiterhin werden die Fallzahlen f jeder Methode i der Jahre t_2 bis t_{13} auf den Startwert $f_i(t_1)$ normiert. Dadurch basiert das Clustering auf der Verlaufsentwicklung und nicht auf der absoluten Höhe der Fallzahlen, die je nach Indikation und Zweckbestimmung divergieren können.

Da a priori keine Information über die Anzahl an Clustern vorliegt, kommt ein hierarchisch-agglomeratives Clusteringverfahren zur Anwendung. Hierbei wird, beginnend bei den einelementigen Methoden, über mehrere kleine und homogene überschneidungsfreie Aggregate hinweg, bis zu einem allumfassenden Aggregat geclustert. Die Homogenität dieser Aggregate sinkt mit ihrer Größe bis zur maximalen Heterogenität in der Vereinigung der Ausgangsstichprobe. Aufgrund seiner Leistungsstärke in der Anwendung bei metrischen Daten erfolgt die Analyse im vorliegenden Fall mittels des Ward-Algorithmus basierend auf der euklidischen Distanz d_{eukl} zwischen den Kurvenverläufen f und g zweier Methoden als Proximitätsmaß [15]:

$$d_{eukl} = \sqrt{\sum_i^n [f(x_i) - g(x_i)]^2}$$

Der Ward-Algorithmus wird in der verwendeten Statistiksoftware R (Version 3.4.2) in „Ward.D2“ implementiert; „Ward.D“ ist der quadrierten euklidischen Distanz als Vergleichsmaß vorbehalten [16].

Die Partition der Methoden wurde zunächst anhand des sog. Ellenbogenkriteriums erschlossen. Hierfür wird die sinkende Heterogenität mit der Clusteranzahl – numerisch als die Summe der Änderungsquadrate (SAQ) innerhalb eines Clusters – über die Anzahl an Clustern abgetragen. Die optimale Anzahl an Clustern lässt sich anhand dieses Verlaufs an einem „Knick“ im Kurvenverlauf erkennen. Gemäß Abbildung 2.5 ergibt sich nach Anwendung des Ellenbogenkriteriums eine optimale Anzahl von zwei Clustern.

Die Clusterzugehörigkeit der Methoden lässt sich dann wiederum am Dendrogramm (Abbildung 2.6) ablesen. Dieses bildet die hierarchische Agglomeration von den einelementigen Methoden hin zu einem einzigen Aggregat der Stichprobe ab. Anhand einer angestrebten euklidischen Distanz zwischen den Clustern („Height“) oder einer optimalen Anzahl an Clustern (hier: 2) lassen sich die Partition der Methoden und die Zugehörigkeit zu einem Cluster ablesen.

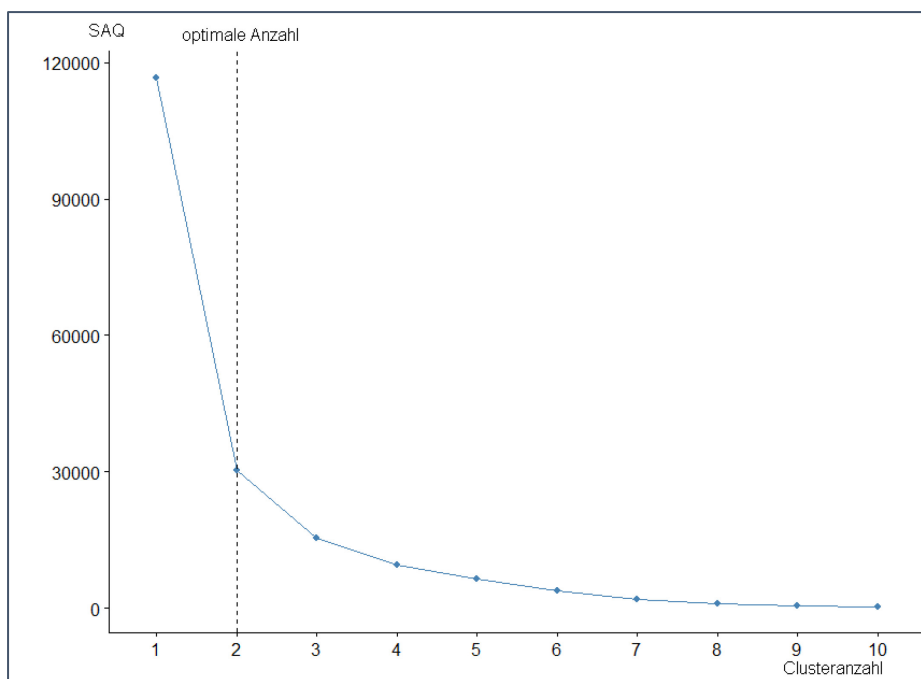


ABBILDUNG 2.5: OPTIMALE ANZAHL AN CLUSTERN ANHAND ELLENBOGENKRITERIUM FÜR GRUPPE 0

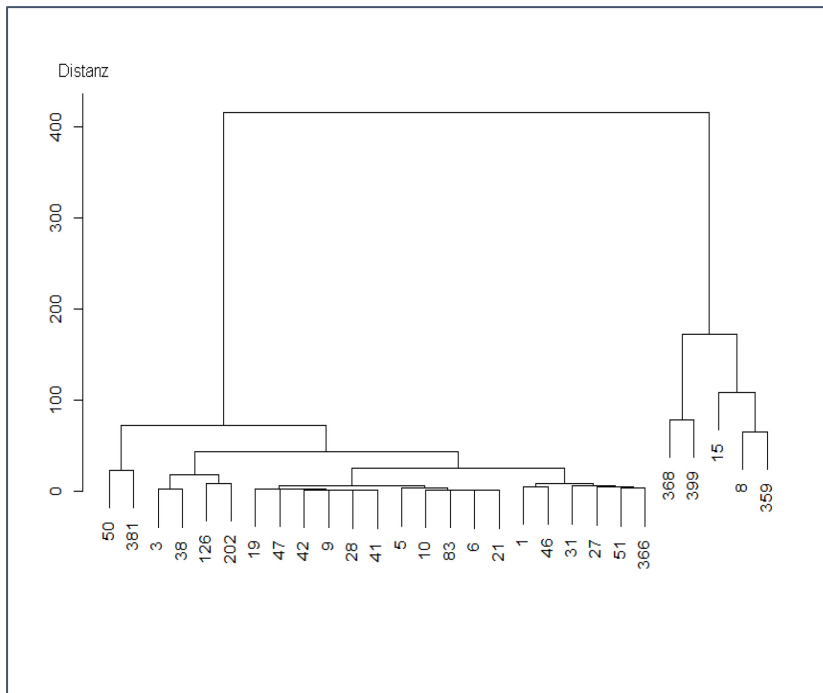


ABBILDUNG 2.6: CLUSTER-DENDROGRAMM DER GRUPPE 0

Bei zwei zu bildenden Clustern gemäß dem Ellenbogenkriterium resultiert für die Gruppe 0 (Abbildung A 7, Anhang A) eine Aufteilung von 23 Methoden in Gruppe „0.1“ (Abbildung A 8, Anhang A) und 5 Methoden in Gruppe „0.2“ (Abbildung A 9, Anhang A). Die Kurvenverläufe innerhalb eines Clusters erscheinen rein optisch teils heterogen, dennoch sind sie in ihren normierten Fallzahlen bzw. in deren Abständen möglichst ähnlich.

Tabelle 2.2 fasst das Verfahren der Typologisierung zusammen. Neben den jeweiligen Bezeichnungen der qualitativ abgeleiteten Typen in der Spalte „Typ“ ist in der Spalte „Kriterium“ die Operationalisierung der Kriterien gegeben. In Spalte „Vnr.“ sind die betreffenden Methoden aufgelistet. Die Einträge in Spalte „Abb.“ verweisen auf die jeweiligen Abbildungen in Anhang A, in denen die Kurvenverläufe je Typus gruppiert dargestellt sind. Eine weitere Übersicht über diese Abbildungen kann der Tabelle A 2 in Anhang A, welche das Abbildungsverzeichnis darstellt, entnommen werden.

TABELLE 2.2: ENTWICKLUNG DER VERLAUFSTYPEN

Typ	Kriterium	Vnr.	Abb.
1: Kontinuierliche Zunahme	$\frac{df(t)}{dt} =: m(t) > 0$ $\forall t \in [2006; 2017]$	25, 30, 40, 43, 48, 86, 92, 201, 332, 360, 361, 367, 369, 370, 372 (n = 15)	A 2
2: Kontinuierliche Abnahme	$\frac{df(t)}{dt} =: m(t) < 0$ $\forall t \in [2006; 2017]$	145 (n = 1)	A 3
3: Einstellen einer Sättigung	$\frac{f(2015)}{f(2014)} < 1.1 \wedge$ $\frac{f(2016)}{f(2015)} < 1.075 \wedge$ $\frac{f(2017)}{f(2016)} < 1.05 \wedge$ $f(2015) > f(t) \forall t < 2015$ $m(t_I) > 0 \wedge$ $m(t_{II}) < 0$	2, 22, 333 (n = 3)	A 4
4: Lokales Maximum: kontinuierliche Zunahme gefolgt von kontinuierlicher Abnahme	$t_I \in [t_i; t_j], t_{II} \in [t_j; t_k]$ $t_i, t_j < t_k$	7, 11, 12, 18, 36, 44, 52, 82, 204, 400 (n = 10)	A 5
5: Lokales Minimum: kontinuierliche Abnahme gefolgt von kontinuierlicher Zunahme	$m(t_I) < 0 \wedge$ $m(t_{II}) > 0$ $t_I \in [t_i; t_j], t_{II} \in [t_j; t_k]$ $t_i, t_j < t_k$	203, 410 (n = 2)	A 6
0: Komplex	n.a.	1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 15, 19, 21, 27, 28, 31, 38, 41, 42, 46, 47, 50, 51, 83, 126, 202, 359, 366, 368, 381, 399 (n = 28)	A 7
0.1	gemäß hierarchisch-agglomerativem Clusteringverfahren	1, 3, 5, 6, 9, 10, 19, 21, 27, 28, 31, 38, 41, 42, 46, 47, 50, 51, 83, 126, 202, 366, 381 (n = 23)	A 8
0.2	gemäß hierarchisch-agglomerativem Clusteringverfahren	8, 15, 359, 368, 399 (n = 5)	A 9

t – Datenjahr, $f(t)$ – Fallzahl zum Datenjahr t , m_t – Anstieg der Verlaufskurve in einem Datenjahr t , Indices $i, j, m, n \in [1, 13]$, n.a. – not available (nicht verfügbar)

2.2.3 Extraktion des Evidenzstandes aus MDS-Gutachten

Das Ziel dieses Arbeitsschrittes bestand darin, auf der Grundlage der Gutachten des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS), welche in der Praxis auf Antrag der Krankenkassen für die Evaluierung von NUB erstellt werden, einen Überblick zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die in Von den 59 eingeschlossenen Methoden werden 42 bei Krankheiten des Kreislaufsystems eingesetzt. Die 17 verbleibenden Methoden werden unter anderem bei Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems (Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens, zwei Methoden), des Atmungssystems (drei Methoden), des Urogenitalsystems (sechs Methoden), des Ohres (eine Methode), bei bösartigen Neubildungen (zwei Methoden), zwei zur Stimulation des peripheren Nervensystems und eine Methode bei Krankheiten des Verdauungssystems angewendet.

Tabelle 2.1 aufgelisteten Methoden zu geben. Aus dem jeweils jüngsten MDS-Gutachten pro Methode wurden das Datum der Veröffentlichung der jeweils berücksichtigten Studien, der Evidenzgrad, die Patientenzahlen sowie die wichtigsten Outcomes extrahiert und zusammengefasst.

Es lagen Gutachten der Jahre von 2005 bis 2018 zur Auswertung vor. Sofern für die ausgewählten 59 Methoden besagte Dokumente vorlagen, wurden jegliche Angaben zur in den Berichten eingeschlossenen Evidenz extrahiert. Betrachtet wurden die jeweils jüngsten Gutachten der Methoden. Enthielten diese keine Zusammenfassung der Erkenntnisse aus den Vorgängerversionen, wurden die vorhergehenden Versionen hinzugezogen und bezüglich der Angaben zur Evidenz durchsucht.

Zur Extraktion der Informationen aus den MDS-Gutachten wurde ein Extraktionsbogen entwickelt, welcher aus zwei Teilen besteht (vgl. Tabelle A 3, Anhang A). Auf der ersten Seite des Extraktionsbogens werden Informationen zur Methode, eine Zusammenfassung der Evidenzlage und die Schlussfolgerungen des jeweiligen MDS-Gutachtens dargestellt. Im zweiten Teil des Extraktionsbogens werden Informationen zum MDS-Gutachten (z.B. Jahr, PICOS-Kriterien) und zu der eingeschlossenen Evidenz erfasst. Zu den einzelnen Studien wurden Informationen zu dem Evidenzgrad, der Patientenzahl und den in diesen Studien betrachteten Endpunkten erhoben.

TABELLE 2.3: EVIDENZSTUFEN NACH DER DEFINITION DES GEMEINSAMEN BUNDESAUSSCHUSSES (G-BA)

Evidenzstufen (LoE) nach G-BA¹	
I a	systematische Übersichtsarbeiten von RCT
I b	randomisierte klinische Studien (RCT)
II a	systematische Übersichtsarbeiten von N-RCT
II b	prospektive vergleichende Kohortenstudien (N-RCT)
III	retrospektive vergleichende Studien
IV	Fallserien / Andere nicht vergleichende Studien

¹. § 11 der Verfahrensordnung d. G-BA [17]

Der Evidenzgrad wird nach der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (Tabelle 2.3) bestimmt. Die Endpunkte werden nach Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen in Anlehnung an die VerfO des G-BA und die allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) definiert [18]. So fasst das IQWiG unter dem Begriff Morbidität solche Zielgrößen zusammen, die Beschwerden und Komplikationen von Krankheiten beschreiben. Unter dem Begriff werden unter anderem Komplikationen, Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen, Krankenhausaufenthalte bzw. die Dauer von Krankenhausaufenthalten, die Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung, die Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen, aber auch die Häufigkeit wiederholter Eingriffe zusammengefasst.

Im Zuge der Datenextraktion wurden die Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien einzeln und die Ergebnisse nichtkontrollierter Studien summarisch dargestellt. Um einen ersten Überblick über die Ergebnisse der kontrollierten Studien zu schaffen, wurden den Effekten der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe spezifische Symbole zugeordnet (z.B. „+“ = statistisch signifikanter positiver Effekt, „-“ = statistisch signifikanter negativer Effekt) und tabellarisch dargestellt. Bei den nichtvergleichenden Studien hingegen wurden die untersuchten Endpunkte dokumentiert.

Die aus den MDS-Gutachten extrahierten Daten zu dem Evidenzlevel der eingeschlossenen Studien, die berichteten Endpunkte, die Aussagekraft der vorhandenen Evidenz und die vorhandenen Behandlungsalternativen sowie die Schlussfolgerungen zum Nutzen und Schaden der untersuchten Methode wurden zusammengefasst und ausgewertet. Anschließend wurden die Methoden unter anderem danach gruppiert, ob aussagekräftige Studien zum Nutzen- und Schadenspotenzial des höheren Evidenzlevels (LoE I-II) vorhanden waren und in welche Richtung die Ergebnisse dieser Studien hindeuteten (Gruppen: „tendenziell positive Evidenz, ohne Einschränkung“, „tendenziell positive Evidenz für bestimmte Patientengruppen“, „tendenziell keine positive Evidenz“, „keine Evidenz vorhanden“).

Insgesamt konnte mindestens ein Gutachten zu 56 der 59 eingeschlossenen Methode identifiziert werden. Die vollständigen Ergebnisse unterliegen der Geheimhaltung.

2.2.4 Auswahl der Verfahren

Im letzten Schritt werden anhand eines definierten Kriteriums aus Machbarkeitsgründen 20-30 repräsentative Methoden selektiert, welche in Kapitel 3 detailliert ausgewertet werden. Die Methoden erfüllen zunächst die eingangs angeführten grundlegenden Voraussetzungen:

1. Vorhandensein mindestens eines Abrechnungsjahres mit NUB-Status 1 zwischen 2005 und 2012,
2. mindestens in einem Abrechnungsjahr von mehr als 10 Krankenhäusern angefragt,
3. Verfügbarkeit von Versorgungsdaten über mindestens fünf Jahre und
4. mindestens ein Abrechnungsjahr mit mehr als 100 Fällen.

Aus diesen 59 Methoden werden auf Grundlage der in Kapitel 2.2.2 gebildeten Verlaufstypen besonders versorgungsrelevante Methoden ausgewählt. Versorgungsrelevanz spiegelt sich zum einen in der Fallzahl und zum anderen in einer starken prozentualen Veränderungsrate der Fallzahlen wider. Diese UND-Verknüpfung wird in eine Multiplikation übersetzt [19]. Zur Kombination der beiden Parameter wird somit das Produkt aus der maximalen Fallzahl und der betragsmäßig maximalen Veränderungsrate in Prozent (Krit.) aus allen verfügbaren Datenjahren einer Methode i gebildet:

$$\begin{aligned}
 \text{Krit.}_i &= (\text{größte Fallzahl jeder Methode}) \cdot (\text{größte Veränderungsrate jeder Methode}) \\
 &= \max_{j \in [1,13]} \{f_i(t_j)\} \cdot \max_{j \in [1,13]} \left\{ \left| \frac{f_i(t_{j+1})}{f_i(t_j)} - 1 \right| \right\}
 \end{aligned}$$

Innerhalb jedes Verlaufstypus (vgl. Kapitel 2.2.2) werden daraufhin alle Methoden der Größe von *Krit.* nach absteigend sortiert. Um eine repräsentative Auswahl an verschiedenen Verlaufskurven zu treffen, werden aus jeder der sieben Gruppen der gebildeten Rangfolge nach vier Methoden selektiert, sodass eine Anzahl von 28 Methoden angestrebt wird. Die Auswahl der Methoden wird zudem hinsichtlich der Anzahl an MDS-Gutachten im Untersuchungszeitraum je Methode kontrolliert. Um eine möglichst ausgewogene Stichprobe zu erhalten, sollen demnach sowohl Methoden mit besonders vielen als auch Methoden mit besonders wenigen angefertigten Gutachten in der Auswahl enthalten sein.

Da die Verlaufstypen 2, 3 und 5 jeweils weniger als vier Methoden beinhalten, liegt die tatsächlich ausgewählte Anzahl der Methoden nach dem oben beschriebenen Vorgehen bei 22. Um eine größere Stichprobe zu erhalten, werden die Methoden nach einem Cross-Check mit den Ergebnissen des Kapitels 2.2.3 aufgefüllt. Hierbei gilt, dass jede Gruppe möglichst gleichmäßig vertreten sein soll. Die Auswahl beschränkt sich daher auf die Gruppen mit vorhandener Evidenzaussage in MDS-Gutachten. Zunächst werden jene Methoden ausgeschlossen, die im Rahmen einer in der Stichprobe schon stark repräsentierten Indikation eingesetzt werden. Anschließend werden aus den Gruppen 1 und 3, welche bisher prozentual am geringsten vertreten sind, drei bzw. zwei zusätzliche Methoden selektiert. Somit ergibt sich eine gleichmäßige Verteilung über die Gruppen: 55 % (6 von 11 Methoden) selektiert aus Gruppe 1, 60 % (3 von 5 Methoden) selektiert aus Gruppe 2 und 57 % (4 von 7 Methoden) selektiert aus Gruppe 3. Mit dieser Auswahl sind zudem gleichmäßig viele Methoden aus den Gruppen mit verschiedener Evidenzlage vertreten. Die Grundlage für die Auswahl der fünf Methoden bilden auch hier die Kurvenverläufe der Fallzahlen. Demnach werden die Verläufe der verbleibenden Methoden pro Gruppe verglichen und jene eingeschlossen, die besonders komplementär zu den bereits selektierten Methoden erscheinen. Nach diesem Vorgehen werden die Verfahrensnummern 1, 28, 31, 42 und 82 zusätzlich eingeschlossen. Die ausgewählten NUB sind in Tabelle 2.4 aufgeführt. Abbildung 2.7 zeigt die Verlaufskurven aller eingeschlossenen Methoden ($n = 59$). Die für die weitere Bearbeitung selektierten Methoden ($n = 27$) sind grün markiert.

TABELLE 2.4: SELEKTIERTE METHODEN

Vnr.	Abk.	Bezeichnung der Methode	Zugehörigkeit zu Typ nach Tab. 3
1	PECLA	Pumpless Extracorporeal Lung Assist (PECLA)	0.1
2	Excimer-Laser	Excimer-Laser-Extraktion von Schrittmacher- und Defibrillatorelektroden	3
3	Mikroaxial-Blutpumpe	Mikroaxial-Blutpumpe	0.1
8	Mikrodraht-Retriever	Intrakranielle endovaskuläre Thrombektomie (Mikrodraht-Retriever)	0.2
9	Citratdialyse	Citratdialyse	0.1
11	Adjustierbare Kontinenztherapie	Adjustierbare Kontinenztherapie	4
15	Fluoreszenzzytoskopie	Fluoreszenzzytoskopie (Photodynamische Diagnostik) HAL	0.2
18	DEB-TACE	Medikamentefreisetzende Mikrosphären zur transarteriellen Chemoembolisation (TACE)	4
22	MRD	Molekulares Monitoring der Resttumorlast (MRD)	3
27	DES Unterschenkelgefäße	Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents in Unterschenkelgefäße	0.1
28	Intr. Ballonokkl.	Intraaortale Ballonokklusion mit extrakorporaler Zirkulation	0.1
31	High-Cut-off-Dialyse	Dialyse mit High-Cut-off-Dialysemembran	0.1
36	Lungenvolumenreduktion Coils	Lungenvolumenreduktion durch Einlage von Coils	4
42	Fetoskopische Drainagetherapie	Fetoskopische Drainagetherapie (neuer NUB-Terminus)	0.1
44	koronarer DES, bioresorbierbar	Koronarstent, medikamentefreisetzend, komplett bioresorbierbar	4
82	Bioaktive Coils Aneurysmatherapie	Bioaktive Coils zur intrakraniellen Aneurysmatherapie	4
126	DES Oberschenkelgefäße	Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents in Oberschenkelgefäße	0.1
145	Koronarstent, selbstexpandierend	Koronarstent, selbstexpandierend (Status 1 mindestens zwei Stents, nicht medikamentefreisetzend)	2
201	TAVI	Minimalinvasive Operationen an Herzklappen (Implantation eines Aortenklappenersatzes)	1
203	Mitralklappenanuloplastik	Minimalinvasive Operationen an Herzklappen (Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik)	5
333	DCB, koronar	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, koronar	3
359	DCB, nichtkoronar	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [0: Gefäße intrakraniell]	0.2
367	DCB, nichtkoronar	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [9: Andere Gefäße abdominal - q, r ab 2017]	1
369	DCB, nichtkoronar	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [b: Gefäße Oberschenkel - s, t ab 2017]	1
370	DCB, nichtkoronar	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [c: Gefäße Unterschenkel]	1
399	Ereignisrekorder	Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Implantation] und ablativ Maßnahmen bei "Tachyarrhythmie"	0.2
410	Hämodynamisch wirksames Implantat	Hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung peripherer Aneurysmen [Gefäße Oberschenkel, Arterien/Venen ab 2017]	5

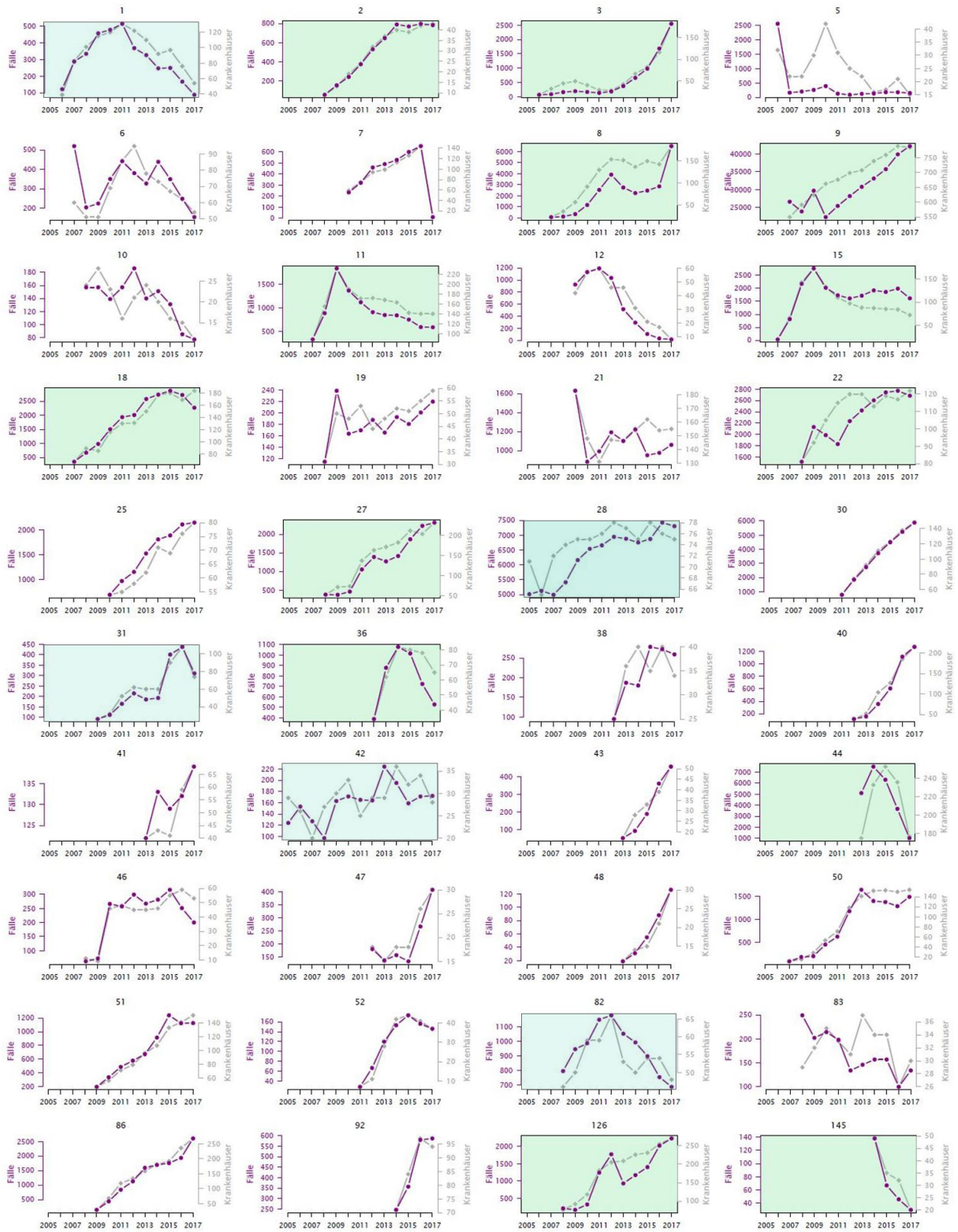
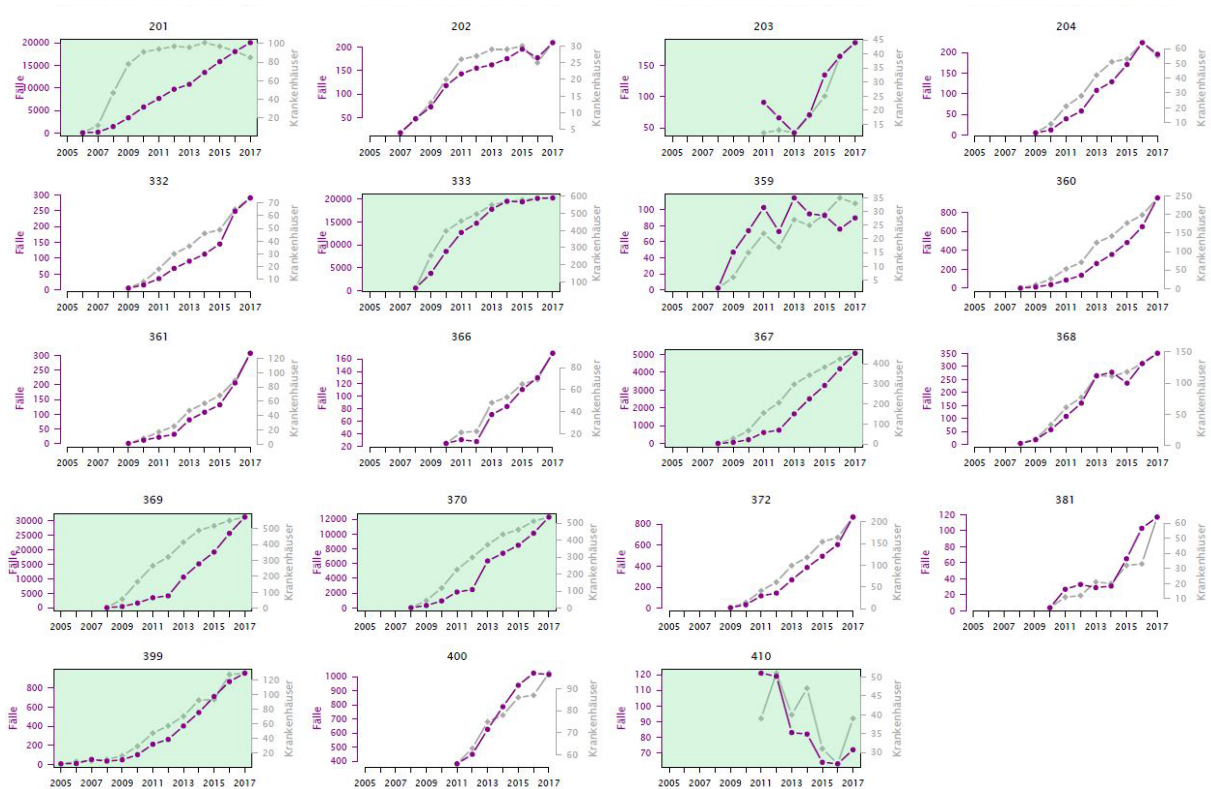


ABBILDUNG 2.7: SELEKTIERTE METHODEN



FORTSETZUNG ABBILDUNG 2.7

2.2.5 Herausforderungen und Limitationen

Die Auswahl der Methoden basiert auf den Fallzahlen, die mit den entsprechenden Operationen- und Prozedurschlüsseln (OPS) berechnet wurden. Diese haben sich über die Jahre kontinuierlich verändert, wobei die Kodierung über die Jahre detaillierter wird. Auch scheint es die Praxis in Krankenhäusern zu geben, bei neuen, ähnlichen Technologien ohne eigenen OPS über einen ähnlichen OPS zu kodieren, was irreführend zu einer überproportionalen Steigerung der Fallzahlen und damit einer Überschätzung der Bedeutung einer Technologie führen kann. Bei einer anschließenden Spaltung kommt es dann zu einem plötzlichen Einbruch der Fallzahlen, was wiederum zu der Auswahl der Methode in dieser Studie geführt haben kann, da eins der Kriterien (Kapitel 2.2.2) berücksichtigt wurde (komplexe Verläufe mit mehreren Steigerungen und Rückgängen der Fallzahlen).

2.3 Fazit und Ausblick

Es wurde ein systematisches Verfahren entwickelt, um eine ausgewogene Stichprobe von Methoden mit einer besonderen Versorgungsrelevanz und unterschiedlichen Verlaufstypen der Anwendungshäufigkeiten auszuwählen. Über eine qualitative Typologisierung und ein Clustering wurden zunächst aus 59 Methoden 22 ausgewählt. Anschließend wurden kriterienbasiert fünf weitere ergänzt, sodass letztlich 27 Methoden für die weitere Analyse identifiziert wurden. Von diesen werden 19 bei Krankheiten des Kreislaufsystems eingesetzt. Zwei Methoden finden Anwendung am Atmungssystem und fünf weitere Methoden werden am Urogenitalsystem eingesetzt. Eine weitere Methode ist ein prognostisches Verfahren zur Quantifizierung der Resttumorlast.

Die Gruppierung lässt erkennen, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Methoden einem therapeutischen Ansatz entspricht. Mehr als die Hälfte der Methoden findet ihren Einsatz bei Problemen des Herz-Kreislauf-Systems; vier Methoden werden bei onkologischen Indikationen eingesetzt. Lediglich drei Methoden haben eine diagnostische bzw. prognostische Funktion. Zwei der drei diagnostischen Methoden werden für Krebserkrankungen eingesetzt.

Obwohl es gelungen ist, ein systematisches Verfahren für die Auswahl der Methoden zu entwickeln, kann nicht sichergestellt werden, dass die Auswahl repräsentativ für alle Methoden ist, für die gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG die Erlaubnis zur Vereinbarung von sog. NUB-Entgelten beantragt wurde. Darüber hinaus wurde die Auswahl durch die Kodierung und die kontinuierliche Weiterentwicklung des OPS-Katalogs eingeschränkt.

3 Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

3.1 Ziele und Vorgehen

Das übergreifende Ziel ist die Untersuchung der Bedeutung wissenschaftlicher Evidenz bei der Einführung und Diffusion medizintechnischer Innovationen im Krankenhaus. Zu diesem Zweck werden die Entwicklungen der Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit mit den Verlaufskurven der Anwendung der jeweiligen medizintechnischen Innovationen in Verbindung gebracht. Die Verlaufskurven umfassen einerseits die Anzahl an abgerechneten Fällen und andererseits die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser.

Für die vorab ausgewählten Methoden (vgl. Kapitel 2) wird die veröffentlichte Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit der einzelnen Methoden systematisch identifiziert, selektiert und ausgewertet und anschließend unter Berücksichtigung von weiteren relevanten Faktoren, wie Finanzierungsänderungen und Sicherheitswarnungen bzw. Produktrückrufen, mit der jeweiligen Fallzahlentwicklung in Zusammenhang gebracht. Somit wird unter anderem die Frage beantwortet, ob und wie lange Innovationen in deutschen Krankenhäusern erbracht werden, ohne dass ein tragfähiger Evidenzkörper vorliegt, der ihren Nutzen belegt.

Tabelle 3.1 fasst die wichtigsten Charakteristika der eingeschlossenen Methoden zusammen. An dieser Stelle wird bei der Gruppierung der eingeschlossenen Methoden von der in Kapitel 2 verwendeten Klassifikation nach Organsystemen abgewichen. Die Methoden lassen sich nach Indikationsgebiet, in Kombination mit dem grundsätzlichen Ansatz des Verfahrens, in folgende Gruppen aufteilen:

- a) Bei der größten Gruppe geht es um zwölf Methoden, die **endovaskuläre Interventionen** zur Wiederherstellung der Durchgängigkeit von Gefäßen und entsprechend des Blutflusses bzw. Behandlungen von vaskulären Aneurysmen darstellen, darunter
 - i. drei zu *endokraniellen Prozessen* (Intrakranielle endovaskuläre Thrombektomie, Bioaktive Coils zur intrakraniellen Aneurysma-Therapie und medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar);
 - ii. drei die *koronaren Gefäße* betreffend (Koronarstent komplett bioresorbierbar, Koronarstent, selbstexpandierend, und medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, koronar);
 - iii. fünf die *peripheren Gefäße* betreffend (Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents in Unterschenkelgefäße, Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents in Oberschenkelgefäße, medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar, medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [Gefäße Unterschenkel] und hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung peripherer Aneurysmen; und
 - iv. eine die *abdominalen Gefäße* betreffend (medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar).
- b) Drei Methoden umfassen Verfahren, die über einen endovaskulären Zugang **Einsätze in den Herzkammern** darstellen, entweder um **Herzklappen** zu ersetzen oder zu modifizieren bzw. die **Herzfunktion** direkt zu unterstützen (Mikroaxial-Blutpumpe, minimalinvasive Operationen an Herzklappen (Implantation eines Aortenklappenersatzes) und minimalinvasive Operationen an Herzklappen (Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik).

- c) Zwei Methoden stellen minimalinvasive Verfahren am Herzen dar, die mit der Implantation bzw. Entfernung von Geräten zur Unterstützung bei **Herzrhythmusstörungen** befasst sind (Excimer-Laser-Extraktion von Schrittmacher- und Defibrillatorelektroden und Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Implantation] und ablative Maßnahmen bei „Tachyarrhythmie“).
- d) Zwei weitere Methoden zielen auf die **(vorübergehende) Okklusion von Blutgefäßen** ab, entweder zur Behandlung von malignen Tumoren oder zur Ermöglichung von chirurgischen Eingriffen am Herzen (medikamentefreisetzende Mikrosphären zur transarteriellen Chemoembolisation (DEB-TACE) und Intraaortale Ballonokklusion mit extrakorporaler Zirkulation).
- e) Drei Methoden werden eingesetzt, um bei (drohendem) Organversagen die **Funktion der Niere bzw. der Lunge zu ersetzen**, indem sie das Blut filtern und bestimmte Moleküle bzw. Stoffe entfernen (Pumpless Extracorporeal Lung Assist (PECLA), Citratdialyse und Dialyse mit High-Cut-off-Dialysemembran).
- f) Drei Methoden werden für **Eingriffe im Urogenitalbereich** eingesetzt zur Diagnose und/oder Therapie von fetalen Fehlbildungen bzw. malignen Tumoren oder zur therapeutischen Behandlung der Inkontinenz (Adjustierbare Kontinenztherapie, Fluoreszenzzytoskopie (Photodynamische Diagnostik) HAL und Fetoskopische Drainagetherapie).
- g) Zwei Methoden sind in dieser Hinsicht keiner Gruppe zuzuordnen: das Molekulare Monitoring der Resttumorlast (MRD) und die Lungenvolumenreduktion durch Einlage von Coils.

Neben der eben aufgeführten Gruppierung lässt sich erkennen, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Methoden einem therapeutischen Ansatz entspricht. Mehr als die Hälfte der Methoden finden ihren Einsatz bei Problemen des Herz-Kreislauf-Systems; hingegen werden nur vier Methoden bei onkologischen Indikationen eingesetzt (Fluoreszenzzytoskopie, DEB-TACE, MRD, High-Cut-off-Dialyse). Lediglich drei Methoden (Fluoreszenzzytoskopie, MRD, implantierbarer Ereignisrekorder) haben eine diagnostische bzw. prognostische Funktion; zwei der drei diagnostischen Methoden werden für Krebserkrankungen eingesetzt.

Die Produkte, deren Anwendung maßgeblich für die eingeschlossenen Methoden ist, sind unterschiedlich lange auf dem deutschen Markt erhältlich. Das hat durchaus einen Einfluss auf die Etablierung der Methoden und somit auf die Fallzahlen. Wie Tabelle 3.1 zu entnehmen ist, unterscheiden sich die Größenordnungen von Fallzahlen und anwendenden Krankenhäusern erheblich über die Methoden hinweg. Maximalwerte von jährlich behandelten Fällen schwanken zwischen 121 Fällen, die mit einem hämodynamisch wirksamen Implantat zur endovaskulären Behandlung peripherer Aneurysmen behandelt wurden, und 42.203 Fällen, die eine Citratdialyse bekommen haben. Maßgeblich hängt dies zudem von der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankungen ab. Die Zahl der anwendenden Krankenhäuser ist voraussichtlich auch mit diesem Faktor assoziiert. Zusätzlich können hier jedoch auch andere Faktoren wie die technische Ausstattung von Krankenhäusern, die vorhandenen Fachabteilungen, das Management von Krankenhäusern, bestimmte Charakteristika von Krankenhäusern und weitere Faktoren eine Rolle spielen. Ein medikamentenbeschichteter Ballonkatheter für intrakranielle Gefäße wurde beispielsweise maximal von 35 Krankenhäusern in einem Jahr angewendet, während die Citratdialyse in bis zu 790 Krankenhäusern Anwendung fand.

In den folgenden Abschnitten wird erst die Methodik der Identifikation, Selektion, Auswertung und Synthese der vorhandenen Evidenz und kontextualisierender Information für die eingeschlossenen Methoden beschrieben (Kapitel 3.2). Anschließend wird in Kapitel 3.3 ein Überblick zu den Ergebnissen der eingeschlossenen Methoden gegeben, um darauf basierend Kernbotschaften abzuleiten (Kapitel 3.4). Für jede Methode wurde ein „Steckbrief“ erstellt, welcher die Methode vorstellt, die Zeitschiene der Evidenzgenerierung aufarbeitet und die gewonnenen Erkenntnisse zur Evidenz in den Zusammenhang mit der jeweiligen Diffusionskurve bringt. Die Steckbriefe sind in Anhang B aufgeführt.

TABELLE 3.1: BESCHREIBUNG EINGESCHLOSSENER METHODEN UND CHARAKTERISTIKA DER ANWENDUNG

Abk. der Methoden-Bezeichnung (N = 27)	Anwendungsbereich	Beschreibung	Fälle: Min (Jahr)/Max (Jahr)	Anwendende Krankenhäuser: Min (Jahr)/Max (Jahr)	OPS
PECLA	Akutes reversibles Lungenversagen	System zur pumpenlosen Unterstützung der Lungenfunktion für die Notfall- und Intensivmedizin. Arteriellem Blut wird durch Membrandiffusion Kohlendioxid entzogen und Sauerstoff hinzugefügt.	88 (2017)/514 (2011)	39 (2006)/131 (2011)	8-852.2
Excimer-Laser	Entfernung von Defibrillator- bzw. Schrittmacherelektroden aus dem Herzen bei entsprechender Indikation (z.B. Infektion oder Fehlfunktion)	Kreisförmig angeordnete Lichtleitfasern mit innerem Lumen, das die Schrittmacherelektrode aufnehmen kann. Eine Vorrichtung wird über eine Elektrodenleitung zur im Herzen liegenden Elektrodenspitze vorgeschoben, der Excimer-Laser gibt kurze, energieintensive Niedrigtemperatur-Impulse ab, die kleine Gewebemengen abtragen (Photoablation) und die Elektrode freilegen.	54 (2008)/797 (2016)	9 (2008)/43 (2017)	5-378.a0 i.V.m. 5-378.1, 5-378.2, 5-378.6, 5-378.7
Mikroaxial-Blutpumpe	Akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Herz-Kreislauf-Unterstützung bei PCI	Minimalinvasives Herzunterstützungssystem (linker Ventrikel), das ohne Öffnen des Brustkorbes über einen perkutanen Zugang in der Leiste via Femoralarterie in das Herz eingeführt und auf gleichem Wege auch wieder entfernt werden kann.	72 (2006)/2.546 (2017)	19 (2006)/181 (2017)	8-839.42; 8-839.43
Intrakranielleendovasculäre Thrombektomie	Akuter ischämischer Schlaganfall (unterschiedliche Lokalisationen)	Endovaskulär ins betroffene Gefäß eingeführte Retriever-Systeme, die Thromben mechanisch entfernen.	74 (2007)/6.499 (2017)	22 (2007)/183 (2017)	8-836.80 i.V.m. 8-83b.80, 8-83b.82, 8-83b.83
Citratdialyse	Nierenersatztherapie, meist bei Heparinunverträglichkeit oder Blutungsgefährdung	Extrakorporale Nierenersatztherapie mit Ersatz des Antikoagulanten von Heparin zu Citrat.	22.336 (2010)/42.203 (2017)	549 (2007)/790 (2016)	8-854.3, 8-854.5, 8-854.7, 8-855.4, 8-855.6, 8-855.8
Adjustierbare Kontinenztherapie	Schwere Harninkontinenz	Die vollständig implantierbaren mit Flüssigkeit gefüllten Silikonballons werden zur Behandlung von Harninkontinenz bei Männern und Frauen beidseits neben der Harnröhre am Blasenausgang platziert.	327 (2007)/1.843 (2009)	88 (2007)/232 (2009)	5-596.7
Fluoreszenzzytoskopie	Diagnostik eines (nicht-muskelinvasiven) Blasenkarzinoms oder carcinoma in situ oder bei Läsionen unklaren Ursprungs der Blase	Verstärkung des visuellen Kontrasts zwischen gutartigem Gewebe und Tumorzellen, indem ein photodynamischer Prozess induziert wird, der zur selektiven Fluoreszenzmission von Tumorzellen führt.	32 (2006)/2.763 (2009)	19 (2006)/173 (2009)	5-573.41 oder 1-661 i.V.m. 5-989

Abk. der Methoden-Bezeichnung (N = 27)	Anwendungsbereich	Beschreibung	Fälle: Min (Jahr)/ Max (Jahr)	Anwendende Krankenhäuser: Min (Jahr)/ Max (Jahr)	OPS
DEB-TACE	PatientInnen (P.) mit hepatozellulärem Karzinom	Hydrogel-Mikrosphären aus Polyvinylalkohol, die mit Doxorubicin beladen werden können. Sie werden zur transarteriellen Chemoembolisation von Gefäßen eingesetzt, die maligne Tumore versorgen, und verabreichen dabei eine lokale, anhaltende Dosis Doxorubicin.	345 (2007)/ 2.870 (2015)	67 (2007)/ 184 (2017)	8-836.k i.V.m. 8-83b.10
MRD	P. mit akuter lymphatischer Leukämie (B-ALL, T-ALL) oder akuter myeloischer Leukämie (AML) oder chronischer myeloischer Leukämie (CML)	Polymerasekettenreaktion-(PCR-)Analyse, die auch sehr kleine Mengen maligner Zellen („minimal residual disease“, MRD) erfasst und zur Einschätzung des Erfolgs von Therapiemaßnahmen sowie der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs beiträgt.	1.513 (2008)/ 2.772 (2016)	81 (2008)/ 122 (2017)	1-991
DES Unterschenkel	P. mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) in Unterschenkelgefäßen	Mit Zytostatika (Paclitaxel) oder Immunsuppressiva (Sirolimus, Everolimus) beschichtete Stents (sog. Drug-eluting stents, DES); die Beschichtung soll das Restenoserisiko senken.	374 (2009)/ 2.310 (2017)	53 (2008)/ 231 (2017)	8-841, 6. Stelle c
Intraaortale Ballonokklusion	Herzchirurgische Eingriffe ohne Thorakotomie	Verschluss der Aorta ascendens durch Ballonokklusion von innen her (Endoclapping), Stilllegung des Herzens durch intraaortale Ballonokklusionskanüle.	129 (2010)/ 526 (2017)	38 (2011)/ 55 (2015)	8-851.01, 8-851.11, 8-851.31, 8-851.41, 8-851.51.
High-Cut-off-Dialyse	Unterstützung der Nierenfunktion bei Bedarf einer Clearance von Mittelmolekülen (z.B. bei multiplem Myelom)	Dialysemembran mit Fähigkeit, sog. Mittelmoleküle (Molekulargewicht zwischen 15 und 45 kDa, wie z.B. Leichtketten bei Multiplem Myelom) selektiv und effektiv zu entfernen.	92 (2009)/ 438 (2016)	26 (2009)/ 108 (2016)	8-854.8
Lungenvolumenreduktion Coils	P. mit Lungenemphysem	Lungenvolumenreduktion durch den bronchoskopischen Einsatz von Spiralen (Coils), die gestreckt appliziert werden und nach Freisetzung ihre vorgegebene Form einnehmen und das Lungenparenchym mitziehen.	388 (2012)/ 1.079 (2014)	34 (2012)/ 82 (2014)	5-339.8
Fetoskopische Drainage-therapie	Verlegung der fetalen Harnröhre, Urethralklappen	Vesiko-amnialer Shunt (VAS) oder direkter fetoskopischer Zugang zum fetalen Blasenhal mit Katheterisierung bzw. Laserablation sichtbarer Urethralklappen.	97 (2008)/ 224 (2013)	20 (2007)/ 36 (2014)	5-754.1
koronarer DES, bioresorbierbar	P. mit arterieller Verschlusskrankheit (koronare Herzkrankheit, KHK)	Implantat wird endovaskulär in das Koronargefäß eingebracht und hält die stenosierte Läsion über einen Zeitraum von einigen Jahren mechanisch offen und wird im Verlauf dieser Zeit vollständig vom Körper resorbiert.	1.016 (2017)/ 7.494 (2014)	175 (2013)/ 253 (2015)	8-83d0

Abk. der Methoden-Bezeichnung (N = 27)	Anwendungsbereich	Beschreibung	Fälle: Min (Jahr)/ Max (Jahr)	Anwendende Krankenhäuser: Min (Jahr)/ Max (Jahr)	OPS
Bioaktive Coils Aneurysmatherapie	Intrakranielle Aneurysmen	Mit einem Mikrokatheter endovaskulär eingebrachte Spiralen, die mit bioaktiven Materialien (Polyglycolsäure, Polymilchsäure) beschichtet sind, um das Aneurysma besser zu verschließen.	686 (2017)/ 1.180 (2012)	46 (2008)/ 66 (2012)	8-836.m0 i.V.m. 8-83b.31
DES Oberschenkelgefäße	P. mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) in Oberschenkelgefäßen	Mit Zytostatika (Paclitaxel) oder Immunsuppressiva (Sirolimus, Everolimus) beschichtete Stents (sog. Drug-eluting stents, DES); die Beschichtung soll das Restenoserisiko senken.	166 (2009)/ 2.230 (2017)	76 (2008)/ 270 (2017)	8-841, 6. Stelle s oder t (2017) - vor 2017: 6. Stelle "b"
Koronarstent, selbstexpandierend	P. mit arterieller Verschlusskrankheit (koronare Herzkrankheit, KHK)	Stents aus Nitinol, die einen Memory-Effekt im Sinne eines Formgedächtnisses aufweisen, und negativem Recoil. Dies kann einen zusätzlichen Lumengewinn im gestenteten Gefäßsegment im Verlauf von Tagen und Wochen nach erfolgter Koronarintervention bedeuten.	30 (2017)/ 138 (2014)	20 (2017)/ 49 (2014)	8-83d.1
TAVI	P. mit Herzklappeninsuffizienz bzw. -Stenose der Aortenklappe	Minimalinvasiver Ersatz von Herzklappen, welcher die Patienten intraoperativ einer geringeren Belastung aussetzt. Die neue Klappe wird über einen Katheter in Position gebracht und vor Ort entfaltet.	68 (2006)/ 20.021 (2017)	4 (2006)/ 101 (2014)	5-35a.0
Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik	P. mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz (FMI)	Endovaskuläre, indirekte Raffung des bindegewebigen Mitralklappenannulus um dehizente Mitralklappensegel einander anzunähern und Insuffizienz zu reduzieren.	21 (2007)/ 231 (2010)	5 (2007)/ 44 (2017)	5-35a.2
DCB koronar [ab 2005: 0, ab 2011: 2-5, ab 2013: 6-9)	P. mit arterieller Verschlusskrankheit (koronare Herzkrankheit, KHK)	Weiterentwicklung eines herkömmlichen Ballonkatheters: Die Oberfläche wird mit einem antiproliferativen Medikament beschichtet, das am Ort der Gefäßverengung sofort freigesetzt wird und einer Restenose entgegenwirken soll.	533 (2008)/ 20.220 (2017)	63 (2008)/ 590 (2017)	8-837.0 i.V.m. 8-83b.b* (* = 0, 2-9)
DCB nichtkoronar [0: Gefäße intrakraniell]	P. mit AVK in intrakraniellen Gefäßen (zerebrovaskuläre Insuffizienz)		2 (2008)/ 115 (2013)	2 (2008)/ 35 (2016)	8-836.00 i.V.m 8-83b.b
DCB nichtkoronar [9: Andere Gefäße abdominal - q, r ab 2017]	P. mit AVK in anderen Gefäßen, abdominal		3 (2008)/ 5.061(2017)	3 (2008)/ 452 (2017)	8-836.0* (*=9, q, r) i.V.m. 8-83b.b
DCB nichtkoronar [b: Gefäße Oberschenkel - s, t ab 2017]	P. mit AVK (pAVK) in Oberschenkelgefäßen		13(2008)/ 31.350(2017)	4(2008)/ 572(2017)	8-836.0* (*=b, s, t) i.V.m. 8-83b.b
DCB nichtkoronar [c: Gefäße Unterschenkel]	P. mit AVK (pAVK) in Unterschenkelgefäßen		26(2008)/ 12.281(2017)	3 (2008)/ 536 (2017)	88-836.0c i.V.m. 8-83b.b

Abk. der Methoden-Bezeichnung (N = 27)	Anwendungsbereich	Beschreibung	Fälle: Min (Jahr)/ Max (Jahr)	Anwendende Krankenhäuser: Min (Jahr)/ Max (Jahr)	OPS
Ereignisrekorder	Diagnostik von Herzrhythmusstörungen (Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern) nach einer ablativen Maßnahme	Gerät zum kontinuierlichen Monitoring von EKG-Informationen über einen langen Zeitraum, welches ambulant subkutan unter Lokalanästhesie implantiert wird. Über Oberflächenelektroden am Gehäuse wird ein Einkanal-EKG kontinuierlich in einer Endlosschleife („loop-recorder“) aufgezeichnet. Pathologische Sequenzen können automatisch erkannt und gespeichert werden.	5 (2005)/ 956 (2017)	5 (2005)/ 129 (2017)	5-377.8 UND 8-835
Hämodynamisch wirksames Implantat	Aneurysma der Oberschenkelgefäße	Selbstexpandierende Blutflussmodulatoren (Gitternetz/Stent-Gebilde), die endovaskulär direkt in die Aneurysmaausackung platziert werden, sodass im Bereich der Aneurysmabasis eine funktionelle Abtrennung zwischen Abgangsgefäß und Aneurysmaausackung entsteht.	63 (2016)/ 121 (2011)	27 (2016)/ 51 (2012)	8-84b (5. Stelle: Anzahl Stents) - 6. Stelle „b“ (bis 2016) „s“ oder „t“ 2017

3.2 Methodik

In den folgenden Abschnitten wird das angewendete methodische Vorgehen im Detail beschrieben. Dabei wird zur Erläuterung exemplarisch, aber nicht erschöpfend, auf Besonderheiten bei einzelnen Methoden eingegangen.

3.2.1 Suche nach Evidenz

Für die Konzeption der Suche nach relevanter Evidenz zu den eingeschlossenen Methoden war die Feststellung ausschlaggebend, dass unterschiedliche Arten von Veröffentlichungen die Diffusion von Innovationen in der Versorgung beeinflussen können. Dazu zählen neben Primärstudien [20]¹ auch Evidenzsynthesen; diese schließen neben narrativen und systematischen Übersichtsarbeiten auch evidenzbasierte Leitlinien, die Klinikern und Klinikerinnen bekannt sind bzw. zur Verfügung gestellt werden, sowie HTA-Berichte, die in der Regel die Gestaltung von Leistungskatalogen prägen und somit das Versorgungsgeschehen mitgestalten können, ein. Mit diesem Ausgangspunkt wurde zur Identifikation relevanter Evidenz sowohl nach Primärstudien als auch nach zusammenfassenden Evidenzberichten gesucht. Zu diesem Zweck wurden bibliographische Datenbanken, Studienregister sowie die Seiten von ausgewählten Organisationen durchsucht. Tabelle 3.2 fasst die Quellen der Literaturrecherche und das jeweilige Datum zusammen.

Nach Primärstudien und systematischen Übersichtsarbeiten wurde in den bibliographischen Datenbanken PubMed, Medline (über OVID), Embase und Cochrane Library gesucht. Pro eingeschlossene Methode wurde zunächst auf Basis der Informationen der MDS-Gutachten (Kapitel 2.2.3) eine weiterführende Onlinerecherche durchgeführt, um möglichst alle mit der Methode verbundenen Produktnamen zu identifizieren. Anschließend wurden die Suchbegriffe, auch unter Betrachtung der Indikation in den für die Fallzahlkurven ausschlaggebenden OPS-Kodes, entwickelt und miteinander verknüpft. Dies erfolgte nach der aktuellen besten Praxis von systematischen Übersichtsarbeiten [21, 22]². Von Interesse war im Rahmen der Untersuchung zusätzlich, wie viele Studien eines niedrigen Evidenzlevels für eine Methode vorliegen im Vergleich zu robusteren Studiendesigns wie RCTs. Entsprechend wurde in den Suchen keine Einschränkung bezüglich des Studiendesigns aufgenommen und es wurden Suchstrategien mit hoher Sensitivität verwendet. Das hatte zum Ergebnis, dass für viele der eingeschlossenen Methoden eine Vielzahl an Treffern gescreent werden musste (vgl. Tabelle 3.3, Kapitel 3.3). Die Ergebnisse der Suchen wurden in das Literaturverwaltungsprogramm EndNote (Version x9, Clarivate) importiert. Pro Methode wurde eine EndNote-Datei erstellt, die als Basis für die Dokumentation des weiteren Vorgehens fungierte.

Zur Identifikation von weiteren Primärstudien wurden sowohl die Referenzlisten von eingeschlossenen systematischen Reviews als auch Studienregister durchsucht. Die Suche über die internationale Plattform für Register klinischer Studien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie über die amerikanische Datenbank clinicaltrials.gov wurden mittels modifizierter Suchbegriffe auf Basis der Suchstrategien in den bibliographischen Datenbanken durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Suchen zeitlich so geplant bzw. nachträglich ergänzt, dass zusätzliche Produktnamen aus bereits identifizierten Primärstudien in die Registersuche einfließen konnten. Die Treffer wurden mit bereits eingeschlossenen Studien verglichen, um Publikationen abzugleichen und ggf. zusätzliche Studien bzw. Publikationen einzuschließen.

¹ Der Begriff „Primärstudie“ wird in dieser Arbeit angewendet, um Studien der Primärforschung von denen der Sekundärforschung abzugrenzen, in Anlehnung an Röhrig et al. 2009. Es wird nicht ausgeschlossen, dass im Rahmen von so definierten Primärstudien auch Sekundärdaten (solche, die für andere Zwecke gesammelt wurden und zur Verfügung standen) herangezogen wurden, z.B. zur Erstellung einer Kontrollgruppe.

² Zu diesem Zweck wurde der aktuellen Onlineversion des Cochrane Handbooks [21] gefolgt; es wurde sichergestellt, dass die Dokumentation den Aspekten des PRISMA-Statements [22] entspricht.

TABELLE 3.2: DETAILS DER RECHERCHEN NACH PRIMÄR- UND SEKUNDÄRLITERATUR

Verwendete Informationsquellen	Datum der Suche
Datenbanken	
PubMed [Zeitraum]	Mai 2019 (mit einzelnen Ausnahmen)
Ovid MEDLINE(R) 1946 to Mai 2019	
Ovid Embase 1980 bis Mai 2019	
Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
HTA	
LBI-HTA (http://eprints.hta.lbg.ac.at/)	April-Mai 2019
IQWiG (https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/publikationen/iqwig-berichte.1071.html)	März 2019
DIMDI-DAHTA (https://www.dimdi.de/dynamic/de/weitere-fachdienste/health-technology-assessment/)	März 2019
CRD/INAHTA (https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/)	April-Juni 2019
EUnetHTA (https://www.eunethta.eu/assessment-archive-2006-2015/ ; https://www.eunethta.eu/rapid-reas/)	April 2019
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (https://www.g-ba.de/beschluesse)	September 2019
öffentlich verfügbare MDS-Gutachten (Google)	September 2019
Klinische Studienregister	
WHO International clinical trials registry platform (http://apps.who.int/trialsearch/)	variabel
ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/)	
Leitlinien	
AWMF (https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html)	April 2019
European Society of Cardiology (ESC) (https://www.escardio.org/Guidelines)	Juli-August 2019
European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) (http://www.ests.org/guidelines_and_evidence/guideline_database.aspx)	Juli-August 2019
European Association of Urology (EAU) (https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/)	Juli-August 2019
European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) (https://www.esmint.eu/)	Juli-August 2019
European Society for Medical Oncology (ESMO) (https://www.esmo.org/Guidelines)	Juli-August 2019
European Society for Vascular Surgery (ESVS) (http://www.esvs.org/journal/guidelines/)	Juli-August 2019
European Society for Vascular Medicine (ESVM) (http://vascular-medicine.org/guidelines/)	Juli-August 2019
European Academy of Neurology (EAN) (https://www.ean.org/Neurology-Guidelines.2680.0.html)	Juli-August 2019
European Respiratory Society (ERS) (https://www.ers-education.org/guidelines.aspx)	Juli-August 2019
European Stroke Organisation (ESO) (https://eso-stroke.org/guidelines/eso-guideline-directory/#acute-stroke)	Juli-August 2019
Meldungen/Vorkommnisse	
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (https://www.bfarm.de/)	variabel
The Implant Files (https://medicaldevices.icij.org/)	
Finanzierung	
Fallpauschalenkataloge, ihre Anhänge sowie Listen mit Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) 2005-2017 (https://www.g-drg.de/Archiv)	Juli-August 2019

Über die Literatursuche in den bibliographischen Datenbanken konnten neben Primärstudien und systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen auch Leitlinien und HTA-Berichte identifiziert werden. Da nicht alle potenziell relevanten Evidenzsynthesen und -empfehlungen in solchen Datenbanken gelistet werden, diese aber sehr wohl die Diffusion von Innovationen beeinflussen können, wurde auch gezielt auf den offiziellen Webseiten der entsprechenden Organisationen gesucht. Wie Tabelle 3.2 zu entnehmen ist, wurde der Fokus auf europäische (Spitzen-)Organisationen gelegt. Je nach Anwendungsbereich der jeweiligen Methode wurden die Seiten der entsprechenden Fachgesellschaften aufgerufen. Diese spiegeln auch die oben beschriebene Gruppierung der eingeschlossenen Methoden wider. Auf diesem Weg identifizierte Leitlinien bzw. HTA-Berichte wurden eingeschlossen, wenn sie in den relevanten Beobachtungszeitraum der betrachteten Methoden fielen.

3.2.2 Selektion relevanter Evidenz

Bibliographische Datenbanken

Im Anschluss an die Suche in bibliographischen Datenbanken wurden in den EndNote-Dateien die Duplikate entfernt, die aufgrund der Listung der gleichen Zitate in mehreren Datenbanken entstanden sind. Dafür wurde eine Kombination aus automatisierten und händischen Verfahren eingesetzt.

Für die Selektion von relevanten Zitaten wurden zunächst über die Methoden hinweg allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien entwickelt, die dann hinsichtlich Population, Intervention, Vergleichsintervention und Endpunkte (PICO-Schema) pro Methode angepasst wurden. Für alle Technologien wurde festgelegt, dass nur Studien an Menschen eingeschlossen werden, die die Methode als (Vergleichs-)Intervention für die im OPS beschriebene Indikation untersuchen. Für die Vergleichsintervention und die Endpunkte wurden keine strengen Einschränkungen vorgegeben. Wenn Studien keine patientenrelevanten Endpunkte berichteten, sondern nur Surrogatparameter, wurde dies notiert. Studien, die ausschließlich Kostendaten berichten, ohne Möglichkeit für einen Rückschluss auf den Nutzen der Methode, wurden ausgeschlossen. Obwohl nach dem Grundprinzip der Fragestellung keine Studiendesigns ausgeschlossen wurden, wurde vorausgesetzt, dass für die Zitate ein Volltext vorhanden sein muss. Somit wurden Konferenzabstracts und Formate, wie Briefe an die Redaktion, ausgeschlossen.

Die allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien wurden während der Bearbeitung der ersten Methoden angepasst und präzisiert. Zum Beispiel wurde festgestellt, dass aufgrund der Einsatzbereiche der Technologien häufig auch in den Interventionsarmen relevanter Studien keine ausschließliche Behandlung mit der Methode möglich war oder dass Studien den Einsatz der Methode berichten (z.B. „mechanische Thrombektomie“), aber die damit verbundenen Geräte nicht präzisieren (z.B. ob Stent-Retriever, MERCI-Retriever oder Aspirationskatheter bei mechanischer Thrombektomie), so dass eine Zuordnung zur Interventions- bzw. Vergleichsgruppe nach den Einschlusskriterien nicht möglich war. Um die Kohärenz mit den Fallzahlkurven sicherzustellen, wurde in Anlehnung an die internationale Praxis eine 10%-Regel eingeführt: Studien wurden eingeschlossen, sofern der Anteil der Behandlungen mit einer anderen Technologie im Interventionsarm 10 % nicht übersteigt. Für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurde zusätzlich zu den sonstigen Kriterien vorausgesetzt, dass die Methodik ausreichend beschrieben ist, um ein systematisches Verfahren zu belegen. Zitate wurden eingeschlossen, wenn sie in den Zeitraum von zwei Jahren vor dem ersten dokumentierten Krankenhausfall bis zum Ende der Betrachtungsperiode (2017) veröffentlicht wurden; später erschienene Studien wurden dokumentiert, aber nicht extrahiert.

Aufgrund des Umfangs des Vorhabens und der hohen Anzahl an Treffern pro Methode war ein vollumfänglicher Einsatz des Vier-Augen-Prinzips für die Selektion relevanter Zitate nicht möglich. Daher wurde ein sog. Qualitätscheck-Ansatz bevorzugt. Nach Entfernung der Duplikate wurde eine zufällige Stichprobe von 10 % (jedoch mindestens 100) der jeweiligen Treffer über RStudio gezogen. Jeweils zwei WissenschaftlerInnen haben unabhängig voneinander die Treffer in der Stichprobe nach Titel und Abstract gescreent und relevante Zitate selektiert. Bei Diskrepanzen wurden die Ein- und Ausschlusskriterien erneut diskutiert und angepasst, ggf. unter Einbezug einer dritten Person. Anschließend

wurden die restlichen Treffer pro Methode von einer Person gescreent, in einem ersten Schritt nach Titel und Abstract. Ausschlussgründe wurden in diesem Schritt nicht dokumentiert.

Nach Titel- und Abstractscreening eingeschlossene Zitate wurden soweit möglich als Volltext beschafft. Die Volltextsuche erfolgte über folgende Wege:

- a) mittels der automatisierten Suche von EndNote, die verbundene Onlineressourcen nutzt;
- b) über gezielte Suchen pro Methode in der Bibliothek der Charité-Universitätsmedizin Berlin (mit der freundlichen Unterstützung der Kollegen und Kolleginnen an der Berlin School of Public Health);
- c) über zusätzliche Suchen über die Oberfläche von Google; und
- d) über das direkte Anschreiben von StudienautorInnen, vorwiegend über die Plattform ResearchGate.

Trotz dieser Bemühungen waren nicht immer alle erforderlichen Volltexte verfügbar (vgl. Kapitel 3.3.4). Identifizierte Volltexte wurden weiterhin jeweils von einer Person gescreent; ausgeschlossene Zitate wurden einem Ausschlussgrund zugeordnet. Dabei wurde zwischen inhaltlichen (nach PICO-Schema) und technischen Gründen differenziert (z.B. Sprache, Art der Publikation usw.).

Klinische Studienregister

Die Ergebnisse der Suchen über die Oberfläche der WHO und auf Clinicaltrials.gov wurden in Excel-Tabellen extrahiert. Anschließend wurden sie auf Basis der PICO-Aspekte anhand der oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien gescreent und mit bereits über die Datenbanksuche identifizierten und eingeschlossenen Studien hinsichtlich der Relevanz und Verfügbarkeit von Publikationen abgeglichen.

Klinische Leitlinien und HTA-Berichte

Klinische Leitlinien wurden eingeschlossen, wenn sie konkrete Empfehlungen für oder gegen den Einsatz der jeweiligen Methoden enthielten und während des Betrachtungszeitraums erschienen sind. HTA-Berichte wurden nur dann eingeschlossen, wenn sie explizit den Nutzen einer der eingeschlossenen Methoden untersucht haben. Dabei wurden keine strengen Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichsinterventionen definiert.

3.2.3 Extraktion relevanter Informationen aus eingeschlossenen Publikationen

Daten aus den eingeschlossenen Publikationen wurden pro Methode anhand eines standardisierten Extraktionsbogens in Excel extrahiert. Für Primärstudien umfasste die Extraktionstabelle folgende Variablen:

- Autor (Jahr)
- Jahr der ersten (Online-)Publikation
- Für vergleichende Studien: Datum der endgültigen Publikation im Journal
- Studienakronym, wenn vorhanden
- Produkte/Technologien (Hersteller) im Interventionsarm
- Produkte/Technologien (Hersteller) im Vergleichsarm, wenn vorhanden
- Evidenzlevel – Level of Evidence (LoE), nach Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA)
- Patientenanzahl zu Beginn der Studie (gesondert für Interventions- und Vergleichsarme, wenn vorhanden)
- Durchschnittliche Beobachtungsdauer (Follow-up) in der Veröffentlichung (anmerken, wenn der geplante Follow-up in der Studie länger dauert) in Monaten
- Wenn relevant: Anzahl der Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums
- Follow-up-Rate (wenn relevant)

- Berichtete Endpunkte (diese wurden pro Methode im Voraus bestimmt)
 - Mortalität
 - Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit)
 - Morbidität (methodenspezifisch)
 - Lebensqualität
 - Surrogat-Endpunkte („SURE“)
 - Andere Endpunkte
- Schlussfolgerung der AutorInnen aus dem Abstract
- Schlussfolgerung der AutorInnen aus dem Haupttext (bzw. aus der Diskussion, wenn keine Schlussfolgerung als Abschnitt vorhanden war)
- Finanzierungsquelle der Studie

Die Zuordnung zu einem Evidenzlevel wurde auf Basis der Ausführungen des G-BA realisiert (VerfO des G-BA, 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3). Schwierigkeiten bei der Einordnung bezüglich Studiendesign oder Evidenzlevel wurden in der Arbeitsgruppe diskutiert und konsentiert. Aufgrund der Zielsetzung der Arbeit wurde entschieden, dass vergleichende Studien, die unterschiedliche Modelle des gleichen Produkts im Rahmen der gleichen Methode untersuchten, nicht ausgeschlossen, sondern als nichtvergleichende Studien eingeschlossen werden. Eine detaillierte Extraktion hat für Studien der Levels I-IV stattgefunden. Veröffentlichungen des Levels V (z.B. Fallbeschreibungen) wurden dokumentiert, aber nur in Ausnahmen extrahiert, z.B. wenn nur eine sehr geringe Anzahl an Studien höherer Evidenzlevel vorlag. Ebenso nicht extrahiert wurden Publikationen, die narrative Übersichten darstellen (also Sekundärstudien, welche die Kriterien einer systematischen Bewertung nicht erfüllen). Diese wurden nur bezüglich ihrer Anzahl dokumentiert, um ein umfangreicheres Bild über die den Klinikern vorliegende Evidenz zu erstellen.

Auf Basis der extrahierten Schlussfolgerung der AutorInnen wurde jeder Publikation eine vereinfachte Bewertung hinsichtlich ihrer Kernaussage zugeordnet:

- **Positiv:** Die Schlussfolgerungen der AutorInnen sind durchgehend positiv (hinsichtlich Wirksamkeit UND Sicherheit, und über Patientengruppen hinweg). Wenn eine neutrale (z.B. „genauso sicher“) und eine positive (z.B. „wirksam“) Aussage kombiniert wurden, wurde diese Publikation als positiv eingestuft.
- **Negativ:** Die Schlussfolgerungen der AutorInnen sind durchgehend negativ (hinsichtlich Wirksamkeit UND Sicherheit, und über Patientengruppen hinweg). Wenn eine neutrale (z.B. „weniger sicher“) und eine negative (z.B. „weniger wirksam“) Aussage kombiniert wurden, wurde diese Publikation als negativ eingestuft.
- **Neutral:** Die AutorInnen schlussfolgern keinen Unterschied zwischen Intervention und Vergleichsintervention.
- **Unschlüssig:** Die AutorInnen schlussfolgern, dass keine eindeutige Aussage gemacht werden kann, z.B. weil
 - eine bessere Wirksamkeit, aber schlechtere Sicherheit vorliegt
 - das Ergebnis nicht für alle Patienten verallgemeinerbar ist (empfohlen für einige, aber nicht für alle)
 - die Autoren kein Statement in der Schlussfolgerung abgeben, entweder explizit („es ist keine Aussage möglich“) oder implizit („könnte“, „vielleicht“, „möglicherweise“)
 - Studien ausschließlich Surrogatparameter berichten und kein Rückschluss auf den Nutzen möglich ist.

Für die Extraktion von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen sowie HTA-Berichten wurde ein angepasster Extraktionsbogen auf Basis des Bogens für Primärstudien entwickelt. Es wurden zusätzlich die Anzahl der eingeschlossenen Studien und die Gesamtpopulation über die Studien hinweg dokumentiert. Wenn Übersichtsarbeiten auch Studien enthielten, die nicht konkret die eingeschlossene Methodik bewertet haben, wurden diese für die Gesamtpopulation nicht mitgezählt.

Die Extraktion der Empfehlungen aus Leitlinien erfolgte mittels eines vereinfachten Extraktionsbogens in Word. Extrahiert wurden Informationen zu Autoren, Publikationsjahr, herausgebende Leitlinieninstitution, Herkunftsland, Zielgruppe, Intervention (Produkt/Hersteller), Indikation, Evidenzlevel (Level of Evidence, LoE) und Stärke der Empfehlung nach GRADE (falls vorhanden) sowie relevante Empfehlungen zu den eingeschlossenen Methoden.

Identifizierte randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) wurden hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA ([17], S. 164 ff.) bewertet. Auch diese Bewertung wurde mittels standardisierter Word-Tabellen durchgeführt. In Fällen, in denen die Bewertungskriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

3.2.4 Suche nach kontextualisierender Information

Es wird davon ausgegangen, dass neben der vorhandenen Evidenz zum Nutzen der jeweiligen Methode auch andere Faktoren die Diffusion von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im stationären Sektor beeinflussen. Somit würde die alleinige Betrachtung der Fallzahlen und der Publikationen pro Jahr ein unvollständiges Bild der Situation liefern. Entsprechend wurde zusätzlich nach den Zulassungsdaten der für die eingeschlossenen Methoden maßgeblichen Medizinprodukte sowie nach Rückrufen und Sicherheitswarnungen gesucht. Darüber hinaus wurde nach Informationen zu Finanzierungsänderungen (NUB-Entgelte, unbewertete und bewertete Zusatzentgelte, Einschluss in Fallpauschale) für die eingeschlossenen Methoden gesucht.

Um Zulassungsdaten für relevante Medizinprodukte zu identifizieren, wurde eine Handsuche in Onlinequellen durchgeführt. Dabei wurde nach Informationen zur europäischen Konformitätsbewertung gesucht, vorwiegend zum Datum der Erteilung der CE-Zertifizierung. Die Suche wurde während der Extraktion der Primärstudien ergänzt, wenn zusätzliche Produkte in den Studien identifiziert wurden. Relevante Informationen wurden jeweils in Excel-Tabellen dokumentiert.

Die Datenbanken des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie der Initiative „Implant Files“ wurden auf Basis von Produkt- und Herstellernamen durchsucht, um mögliche Sicherheitswarnungen und Rückrufe zu identifizieren.

Schließlich wurden die Fallpauschalenkataloge des deutschen DRG-Systems (Diagnosis Related Groups) inklusive der Anhänge zu bewerteten und unbewerteten Zusatzentgelten sowie die sog. NUB-Listen und die Kalkulationshandbücher des InEK durchsucht, um die Entwicklung der Finanzierung pro eingeschlossene Methode nachzuvollziehen.

3.2.5 Auswertung/Synthese

Die Auswertung der extrahierten Informationen zu den eingeschlossenen Methoden (klinische Evidenz, Leitlinien- bzw. HTA-Empfehlungen, Sicherheitswarnungen, Finanzierung) wurde zunächst pro Methode durchgeführt und im Sinne eines Profils aufbereitet. Es wurde jeweils ein „Steckbrief“ vorbereitet, in einem Format, welches die wichtigsten Informationen zusammenfasst und pro Technologie die Kernforschungsfrage beantwortet, nämlich wie der Zusammenhang zwischen Evidenz und Diffusion vor dem Hintergrund weiterer Faktoren ausfällt. Die Steckbriefe wurden so konzipiert, dass sie

auch unabhängig gelesen und verstanden werden können. Alle Steckbriefe folgen der gleichen Struktur, die nach einer Pilotierung auf Basis einer eingeschränkten Anzahl von Methoden ausgearbeitet wurde; dies ermöglicht unter anderem die Vergleichbarkeit über Methoden hinweg.

Am Anfang werden die *Kernaussagen* des Steckbriefs zusammengefasst, vor allem hinsichtlich der folgenden drei Punkte:

- Was kann zusammenfassend zum vorhandenen Evidenzkörper gesagt werden (Größe, Zusammenfassung, Richtung der Ergebnisse)?
- Seit wann wird die Technologie angewendet, wie verläuft die Fallzahlkurve, gibt es Auffälligkeiten hinsichtlich der anwendenden Krankenhäuser?
- Wie kann der Zusammenhang zwischen Evidenz und Fallzahlen beschrieben werden? Zu welchem Zeitpunkt gab es (erste) tragfähige Evidenz?

Der zweite Abschnitt der Steckbriefe befasst sich mit einer einführenden *Beschreibung der Technologie*. Hier werden die Funktionsweise, der Aufbau, die Materialien und der Zweck der Anwendung der maßgeblichen Medizinprodukte beschrieben, unter Nennung der Hersteller sowie der zugrundeliegenden Indikation. Es wird darüber hinaus auf das medizinische Verfahren im Ganzen eingegangen, welches für den Einsatz der Methode notwendig ist (z.B. chirurgischer Zugang – minimalinvasiv, endoskopisch, offene Operation; Dauer; ambulanter bzw. stationärer Aufenthalt). Wenn die Methode selbst nicht den Goldstandard für die entsprechende Behandlung/Diagnostik darstellt, wird dieser hier erwähnt und ggf. beschrieben; auch andere Alternativen zur eingeschlossenen Methode werden thematisiert.

In einem nächsten (dritten) Abschnitt wird die *Anwendung der Methode in Deutschland* dargestellt. Als Erstes werden hier die Zertifizierung und die Finanzierung behandelt: Es wird das Zulassungsdatum, sofern vorhanden, von etlichen für die Methode eingesetzten Produkte aufgeführt. Anschließend wird der Zeitraum beschrieben, für den die Methode den NUB-Status 1 bzw. eine Anschlussfinanzierung erhalten hat, und wie diese aussah (bewertetes bzw. unbewertetes Zusatzentgelt, DRG-Finanzierung). Danach werden die Kennzahlen zur Anwendung der Methode beschrieben. Es werden die OPS- und Zusatzcodes genannt und es wird berichtet, ob diese die Methode eindeutig abbilden; wenn das nicht der Fall ist, werden die Einschränkungen zugrunde gelegt. Die Entwicklung der Fallzahlen sowie der Zahl der anwendenden Krankenhäuser wird an dieser Stelle zum ersten Mal thematisiert und es werden Jahre bzw. Zeiträume hervorgehoben, in denen die beiden Kurven divergieren. Gleichzeitig werden einschränkende Maßnahmen oder Meldungen zu den relevanten Produkten und Zeiträumen aufgeführt bzw. wird vermerkt, wenn keine Vorkommnisse aufzufinden waren. Schließlich werden in diesem Abschnitt Leitlinien aus dem deutschsprachigen oder europäischen Raum, Richtlinien, G-BA-Beschlüsse, öffentlich verfügbare MDS-Gutachten bzw. Einzelfallgutachten thematisiert.

Der vierte Abschnitt der Steckbriefe beschreibt die *Entwicklung der Evidenz über die Zeit*, für die auch Fallzahlen in deutschen Krankenhäusern vorhanden sind. Hier wird zunächst die Anzahl der ausgewerteten Publikationen insgesamt und nach Evidenzlevel (LoE) aufgeführt sowie ein möglicher Zusammenhang zwischen der Anzahl der Studien und der Anzahl der Veröffentlichungen (z.B. wenn eine Studie in mehreren Publikationen analysiert wird). Es wird darauf geachtet, ob es gleichmäßig viele Publikationen über den gesamten Zeitraum gab oder ihre Anzahl zu- oder abgenommen hat und inwiefern ein Muster hinsichtlich des Evidenzlevels bzw. der Studiengröße zu erkennen ist. Markante Datenpunkte, wie die Veröffentlichung von Studien mit großen Stichproben, von randomisierten kontrollierten Studien oder bedeutenden systematischen Übersichtsarbeiten, werden gesondert hervorgehoben. Hier wird auch kommentiert, inwiefern die in den Studien erkannten Vergleichsinterventionen mit dem Goldstandard zusammenhängen bzw. wie sich die Vergleichsinterventionen über die Zeit ändern. Wenn über die Registersuche potenziell relevante laufende Studien identifiziert wurden, werden diese hier dargestellt. Anschließend werden in diesem Abschnitt die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien detaillierter diskutiert: Es werden Anteile positiver bzw. negativer Studien mit Bezug auf die Evidenzlevel beschrieben sowie erkennbare Muster über die Zeit herausgearbeitet. Hier werden

markante Datenpunkte, wie z.B. erste positive bzw. negative Ergebnisse, thematisiert. Darüber hinaus wird in diesem Abschnitt auf das Verzerrungspotenzial eingeschlossener RCTs eingegangen und darauf, inwiefern einzelne RCTs vom Evidenzlevel Ib abgestuft wurden (vgl. Methodik, Kapitel 3.2.3).

Kernstück des vierten Abschnitts zur Entwicklung der Evidenz ist eine Abbildung der veröffentlichten Evidenz und der Fallzahlen sowie anwendender Krankenhäuser im Zeitverlauf in einem Koordinatensystem je NUB. Die Abbildung der Steckbriefe umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche der Evidenzlevel I bis IV. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“, „neutral“ oder „unschlüssig“ erfolgt, wie oben beschrieben, auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichung und ist in der Abbildung farbkodiert (positiv = grün, negativ = rot, neutral = hellgrau, unschlüssig = dunkelgrau). Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, werden in die Abbildung ohne Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten StudienteilnehmerInnen in der Interventions- und Kontrollgruppe ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser wurden über die Ordinate abgetragen. Bei einigen Steckbriefen gibt es zusätzliche Details zu beachten, die jeweils in den Fußnoten aufgeführt sind.

Im fünften und finalen Abschnitt der Steckbriefe erfolgt eine Gesamtbetrachtung der vorherigen Abschnitte und des möglichen Zusammenhangs zwischen Diffusion und Evidenzentwicklung sowie der potenziellen Rolle anderer Faktoren. Hier wird vor allem darauf geachtet, ob sich Änderungen im Verlauf der Fallzahlkurve durch die Evidenz erklären lassen, und, wenn nicht, welche weiteren Faktoren einen Einfluss auf die Fallzahlenentwicklung gehabt haben könnten (Wechsel der Finanzierung, Konkurrenzprodukte, Rückrufe usw.). Schließlich wird eine verdichtende Aussage, soweit angemessen, formuliert, ab wann für die jeweilige Methode belastbare Evidenz vorhanden ist; dies berücksichtigt nicht nur das Vorhandensein von RCTs, sondern auch ihr dokumentiertes Verzerrungspotenzial. Die Schlussfolgerung zieht kein Fazit bezüglich der Wirksamkeit der Methoden, da das Vorgehen nicht auf eine Nutzenbewertung abzielte.

Die nächsten Abschnitte in diesem Kapitel betrachten die Ergebnisse der Untersuchung über die eingeschlossenen Methoden hinweg und streben an eine Gesamtsynthese bereitzustellen.

3.3 Ergebnisse

Das Kernprodukt dieser Untersuchung ist die ausführliche Auseinandersetzung mit dem Zusammenhang der Evidenzgewinnung und der Diffusion pro Methode (Anhang B: Steckbriefe). Dennoch ist es zielführend, diese Zusammenhänge übergreifend zu berücksichtigen. Obwohl die Stichprobe der eingeschlossenen Methoden nach einem systematischen Verfahren ausgewählt wurde, kann kein Anspruch auf Repräsentativität für alle neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden erhoben werden. So müssen die übergreifenden Schlussfolgerungen dieses Kapitels (Kapitel 3.3.3) indikativ bleiben; dabei verlieren die Fallstudien nicht an Relevanz.

3.3.1 Identifizierte Evidenz und kontextualisierende Informationen

Für die 27 eingeschlossenen Methoden wurden 22 systematische Suchen nach der beschriebenen Methodik durchgeführt. Methoden, die aufgrund unterschiedlicher Lokalisationen ihrer Anwendung mehrfach in die Stichprobe eingeflossen sind, wurden dabei gebündelt recherchiert (z.B. medikamentbeschichtete Ballonkatheter: koronar, intrakraniell, abdominal und für Ober- und Unterschenkel), da Suchbegriffe zur Lokalisation der Methode die Sensitivität der Suche kritisch reduziert hätten.

Tabelle 3.3 stellt die Ergebnisse der Suchen in den unterschiedlichen bibliographischen Datenbanken dar. Durch den ausgewählten Ansatz einer erhöhten Sensitivität der Suchstrategie erzielten die Recherchen für die Mehrheit der Methoden Trefferzahlen im vierstelligen Bereich. Nach Entfernung der Duplikate bewegen sich die Trefferzahlen pro Suche zwischen 602 und 7.970. Insgesamt wurden 71.057 Zitate gescreent, um die relevante Evidenz zu erfassen. Die meisten Zitate wurden erwartungsgemäß über die klinisch orientierte Datenbank EMBASE identifiziert. Die relativ hohe Zahl an Duplikaten für viele Methoden hebt die Überschneidung der Datenbanken hervor; jedoch wird von den Zahlen ebenso deutlich, dass eine kombinierte Suche durchaus sinnvoll ist, wenn das Ziel eine möglichst umfassende Abbildung der Evidenz ist.

Neben den Suchen nach wissenschaftlicher Literatur in bibliographischen Datenbanken wurde auch nach grauer Literatur bzw. noch nicht veröffentlichter Evidenz gesucht. In Tabelle 3.4 werden die Ergebnisse der Recherchen in klinischen Registern sowie für klinische Leitlinien und HTA-Berichte aufgeführt. Auch hier gibt es zwischen den eingeschlossenen Methoden bedeutende Unterschiede im Umfang der identifizierten Information. Zur richtigen Einordnung dieser Ergebnisse sei darauf hingewiesen, dass gemäß der ausgewählten Methodik nur bestimmte Leitlinienquellen und HTA-Institutionen in die Recherche eingeflossen sind. Somit entsprechen diese Ergebnisse keiner erschöpfenden Darstellung.

Um den Zusammenhang der wissenschaftlichen Evidenz und der Diffusion der einzelnen Methoden im stationären Sektor im Kontext zu betrachten, wurde zusätzlich nach Hintergrundinformationen zum Datum der Erstzulassung in der Europäischen Union sowie zur Finanzierung im deutschen Gesundheitswesen gesucht. Diese Informationen sind ebenso in Tabelle 3.4 aufgeführt. Es lassen sich beträchtliche Unterschiede in der Länge des Zeitraums beobachten, in welchem die für die Methoden maßgeblichen Produkte auf dem deutschen Markt verfügbar sind bzw. waren. Für viele Methoden wurden über den Beobachtungszeitraum hinweg mehrere Produkte mit unterschiedlichen Zulassungsjahren untersucht. Darüber hinaus war es für manche Methoden nicht möglich das Zulassungsdatum festzulegen bzw. es war davon auszugehen, dass die Innovation darin bestand, dass bereits etablierte Geräte für neue Indikationen bzw. im Rahmen von neuen Verfahren angewendet wurden.

TABELLE 3.3: ERGEBNISSE DER LITERATURRECHERCHEN IN ELEKTRONISCHEN DATENBANKEN

Methode Abk.	Elektronische Datenbanken								Summe der Treffer pro Technologie	
	MEDLINE (Ovid)		EMBASE (Ovid)		PubMed		Cochrane Library		Vor Dubletten- entfernung	Nach Dubletten- entfernung
	Datum	Treffer	Datum	Treffer	Datum	Treffer	Datum	Treffer		
PECLA	5/24/2019	1.786	5/24/2019	3.736	5/24/2019	388	5/21/2019	618	6.528	4.668
Excimer-Laser	5/17/2019	1.264	5/17/2019	2.440	5/24/2019	486	5/20/2019	288	4.478	3.308
Mikroaxial-Blutpumpe	5/17/2019	782	6/11/2019	1.917	5/24/2019	235	5/20/2019	251	3.185	2.238
Intrakranielle endovaskuläre Thrombektomie	5/18/2019	2.971	5/18/2019	6.719	5/24/2019	903	5/20/2019	701	11.294	7.970
Citratdialyse	5/18/2019	548	5/18/2019	986	5/24/2019	77	5/20/2019	203	1.814	1.150
Adjustierbare Kontinenztherapie	5/18/2019	277	5/18/2019	789	5/25/2019	51	5/20/2019	116	1.233	894
Fluoreszenzzytoskopie	5/18/2019	1.732	5/18/2019	2.864	5/24/2019	256	5/20/2019	183	5.035	3.178
DEB-TACE	5/18/2019	1.281	5/18/2019	2.977	5/24/2019	275	5/20/2019	761	5.294	3.770
MRD	5/19/2019	1.335	5/19/2019	3.443	5/24/2019	177	5/20/2019	256	5.211	3.687
DES Unter-/Oberschenkelgefäße	5/18/2019	584	5/18/2019	1.625	5/24/2019	192	5/22/2019	270	2.671	2.372
Intraaortale Ballonokklusion	5/19/2019	1.107	5/19/2019	2.371	5/24/2019	461	5/22/2019	412	4.351	3.702
High-Cut-off-Dialyse	5/22/2019	1.043	5/22/2019	1.768	5/24/2019	12	5/22/2019	392	3.215	2.611
Lungenvolumenreduktion Coils	5/19/2019	1.255	5/19/2019	2.339	5/25/2019	58	5/19/2019	329	3.981	2.978
Fetoskopische Drainagetherapie	5/20/2019	374	5/20/2019	531	5/20/2019	50	5/20/2019	52	1.007	602
Koronarer DES, bioresorbierbar	5/18/2019	1.434	5/18/2019	2.881	5/25/2019	280	5/21/2019	758	5.353	3.403
Bioaktive Coils Aneurysmatherapie	5/22/2019	348	5/22/2019	635	5/25/2019	65	5/21/2019	169	1.217	779
Koronarstent, selbstexpandierend	5/18/2019	528	5/18/2019	1.705	5/24/2019	73	5/21/2019	103	2.409	1.916
TAVI	5/20/2019	2.034	5/20/2019	3.898	5/24/2019	606	5/22/2019	894	7.432	5.991
Mitralklappenanuloplastik	10/03/2019	1.520	10/03/2019	2.883	10/03/2019	1.671	10/03/2019	125	6.199	3.191
DCB koronar/nichtkoronar	5/18/2019	2.781	5/18/2019	6.128	5/24/2019	598	5/20/2019	793	10.300	5.991
Ereignisrekorder	5/20/2019	356	5/20/2019	1.214	5/24/2019	159	5/22/2019	409	2.138	1.768
Hämodynamisch wirksames Implantat	5/20/2019	1.002	5/20/2019	1.570	5/24/2019	170	5/22/2019	310	3.052	4.014

TABELLE 3.4: ERGEBNISSE HINSICHTLICH ZULASSUNG, FINANZIERUNG UND KONTEXTUALISIERENDEN INFORMATIONEN

Methoden- Abk.	Erstzulassung (Produkt, Hersteller)	Finanzierung*	Meldungen/ Vorkommnisse	Register (RCTs)	HTAs	LL
PECLA	2002 (Novalung, Novalung)	2006: NUB 2007-2017: unb. ZE	1	1	1	2
Excimer-Laser	1994 (SLS I, Spectranetics)	2005-2016: NUB 2012-2017: DRG	6	0	0	0
Mikroaxial-Blutpumpe	2001 (Impella, Abiomed) 2015 (HeartMate PHP, Abbott)	2005-2007: NUB 2008-2017: unb. ZE	4	9	2	2
Intrakranielle endovas- kuläre Thrombektomie	2002 Merci™ Retriever System (Stryker) 2009 Solitaire™ (Medtronic) 2010 Trevo™ (Stryker)	2006-2009: NUB 2010-2011: unb. ZE 2012-2017: bew. ZE	0	2 ¹	5	4
Citratdialyse	1978 (FDA, Sodium Citrate, Terumo) 1982 (Patent, Antikoagulationskreislauf mit Citrat)	2005-2011: NUB 2007-2017: bew. ZE	0	0	0	1
Adjustierbare Kontinenztherapie	2002 (ACT/ProACT, Uromedica Inc)	2007: NUB 2008-2017: bew. ZE	0	0	1	1
Fluoreszenz- zystoskopie	1998 (Karl Storz D-Light C PDD System) 2005 (Hexylaminolävulinsäure, Hexvix®, Photocure)	2007-2009: NUB 2010-2017: DRG	2	6	1	2
DEB-TACE	2003 (DC Beads, Biocompatibles UK; heute: Boston Scientific)	2007-2008: NUB	3	45	0	1
MRD	nicht eindeutig identifizierbar für die Technologie			0	0	2
DES Unterschen- kelgefäße	keine (nur Koronarstents)	2009-2011: NUB 2012-2017: DRG	0 ²	5	4	1 ³
Intraaortale Ballonokklusion	1997 (Heartport, jetzt: Edwards Lifesciences) 1999 (Estech arterial RAP, ESTECH) 2012 (EndoClamp, CardioVations, Ethicon Inc., a Johnson & Johnson Company; jetzt: Edwards Lifesciences) 2012 (IntraClude, Edwards Lifesciences)	2009-2017: NUB	38	0	0	0
High-Cut-off-Dialyse	2007 HCO-Membrane Gambro Theralite, Gambro Dialysatoren GmbH, jetzt: Bax- ter)	2010-2014: NUB 2009-2014: bew. ZE 2015-2017: unb. ZE	3	1	0	2
Lungenvolumenreduk- tion Coils	2010 RePneu™-Coils	2011-2016: NUB ab 2017 unb. ZE	0	2	2	0
Fetoskopische Drainagetherapie	k.A.	2007-2017: NUB	0	0	0	0

Methode Abk.	Erstzulassung (Produkt, Hersteller)	Finanzierung*	Meldungen/ Vorkommnisse	Register (RCTs)	HTAs	LL
Koronarer DES, biore- sorbierbar	2010 (AbsorbTM) 2014 (DESolveTM) 2016 (MagmarisTM) 2017 (FantomTM)	2012-2014: NUB 2015-2017: unb. ZE	48	10	2	1
Bioaktive Coils Aneu- rysmtherapie	2005 (Cerecyte, Micrus Endovascular) NA (Matrix der ersten und zweiten Generation, Boston Scientific) NA (Axiom MicroFX, ev3/Medtronic) NA (Nexus, ev3/Covidien/Micro Therapeutics/Medtronic)	2007-2017: NUB	0	1	0	0
DES Oberschenkelge- fäße	2009 (Zilver PTX, Cook Medical) 2016 (Eluvia, Boston Scientific)	2009-2011: NUB 2012-2017: DRG	13	19	4	1 ³
Koronarstent, selbstex- pandierend	1998 (Radius, Boston Scientific) kein CE, nur FDA 2009 (Cappella Sideguard, Cappella Inc.) 2009 (vProtect Luminal Shield, Prescient Medical Inc.) 2010 (CardioMind Sparrow, CardioMind Inc.) 2010 (Stentys, Stentys SA)	2014-2017: NUB	0	3	0	1
TAVI	2007 (SAPIEN, Edwards Lifesciences) (SAPIEN XT (2010), Sapien 3 (2014)) 2007 (CoreValve, Medtronic) (CoreValve R (2014), CoreValve Evolut (2017)) 2011 (Accurate TA Symetis (Accurate neo (2014) Acutrate neoTA (2017)) 2011 (Direct Flow Medical, Direct Flow Medical) (JenaValve, JenaValve Technol- ogy) 2013 (Engager, Medtronic) 2015/2016 (Portico, St. Jude Medical) (Lotus, Boston Scientific) 2017 (Centera, Edwards Lifesciences)	2006-2009: NUB 2010-2017: DRG	12	9	5 ⁴	3
Mitralklappenanulo- plastik	2009 (CARILLON™ Mitral Contour System, Cardiac Dimensions)	2009-2017: NUB	0	2	2	0
DCB, koronar	k.A. (Restore DEB, Cardionovum) 2007 (Dior PCB, Eurocor) 2009 (Sequent Please Neo, B.Braun Melsungen) 2013 (Elutax SV, Aachen Resonance)	2008-2010: NUB 2011-2012: unb. ZE 2013-2017: bew. ZE	0	k.A.	4	1
DCB, nichtkoronar [Ge- fäße intrakraniell]	keine (DCB für Koronargefäße)	2008-2011: NUB 2012-2017: - ⁵	0	0	0	1

Methoden- Abk.	Erstzulassung (Produkt, Hersteller)	Finanzierung*	Meldungen/ Vorkommnisse	Register (RCTs)	HTAs	LL
DCB, nichtkoronar [An- dere Gefäße abdomi- nal]	keine (Ballonkatheter mit nachträglicher Medikamentenbeschichtung)	2008-2011: NUB 2013-2017: bew. ZE	0	0	0	2
	k.A. (Aperto OTW, Cardionovum) k.A. (Paccocath Balloon, Bavaria Medizin/Lubrizol) k.A. (Orchid, Acotec Scientific) 2009 (SeQuent Please OTW, B. Braun Melsungen) 2010 (IN.PACT Admiral, Medtronic/Invatec)					
DCB, nichtkoronar [Ge- fäße Oberschenkel]	2011 (Advance PTX, Cook Medical) (Cotavance Balloon, Medrad/Bayer) 2011/2012 (Legflow RX/OTW, Cardionovum) 2012 (Lutonix, CR Bard) 2013 (Elutax SV, Aachen Resonances/Abmedica) 2014 (Ranger, Boston Scientific) 2016 (Luminor, iVascular) (FREEWAY, Eurocor) (Stellarex, Covidien/Spec- tranetics/Philips) (Passeo-18 Lux, Biotronik)	2008-2011: NUB 2013-2017: bew. ZE	26 (davon 2 ⁶)	k.A.	2	2 ⁷
DCB, nichtkoronar [Ge- fäße Unterschenkel]	2011/2012 (Legflow RX/OTW, Cardionovum) 2014 (Agent Drug-Coated Balloon, Boston Scientific)	2008-2011: NUB 2013-2017: bew. ZE	2 ⁶	2	2	2 ⁷
Ereignisrekorder	2007 (Reveal Plus/Reveal XT/Reveal DX, Medtronic Inc) 2012 (BioMonitor I, BIOTRONIK SE & Co. KG) 2014 (Reveal LinQ, Medtronic Inc) 2015 (BioMonitor II, BIOTRONIK SE & Co. KG) 2017 (Confirm Rx, Abbott Laboratories)	2008-2017: NUB 2012-2017: DRG	0	0	0	2
Hämodynamisch wirk- sames Implantat	2009 (Peripheral Multilayer Flow Modulator, Cardiatis SA)	2010-2017: NUB	0	0	0	0

*Es wurde nur der Zeitraum von 2005 bis 2017 betrachtet

¹ RCT zu Stent-Retrievern

² Für Koronarstents: 20 Meldungen/Vorkommnisse

³ Leitlinie für DES Unter- und Oberschenkelgefäße

⁴ HTAs nur bezogen auf TAVI/SAVR (bzw. Vergleichsintervention), nicht betrachtet wurden Vergleiche innerhalb der TAVI

⁵ DCB für intrakranielle Gefäße wird im Zusatzentgeltkatalog nicht gelistet, da jedoch keine speziell für intrakranielle Gefäße entwickelte DCB identifiziert wurden, ist es denkbar, dass die Anwendung mit den Entgelten für Koronargefäße vergütet werden könnte

⁶ Keine Unterscheidung zwischen DCB in Unter- und Oberschenkelgefäßen

⁷ Leitlinie für DCB Unter- und Oberschenkelgefäße

k.A.: keine Angabe (siehe Steckbrief)

3.3.2 Charakteristika der Evidenzgenerierung und Diffusion einzelner Methoden

Für die Bestimmung der Bedeutung wissenschaftlicher Evidenz bei der Einführung und Diffusion von medizintechnischen Innovationen im Krankenhaus ist nicht nur die Anzahl der verfügbaren Publikationen relevant, sondern auch die Aussagekraft der beschriebenen Studien. Wie Tabelle 3.5 zu entnehmen ist, unterscheidet sich die Zahl der eingeschlossenen Publikationen pro Methode erheblich (min. 2, max. 342). Für Methoden mit mehreren relevanten Publikationen überwiegen fast immer Studien des niedrigsten Evidenzlevels (LoE IV). Diese Publikationen befassen sich häufig mit ersten bzw. langjährigen Erfahrungen von klinischen Zentren in der Form von Fallserien unterschiedlicher Größe. Während die Veröffentlichung solcher Erkenntnisse für Zwecke des Austausches in der medizinischen Gemeinschaft nicht zuletzt bezüglich der Praxis in der jeweiligen Versorgungsrealität wichtig ist, liefern solche Publikationen vor allem wegen der fehlenden Kontrollgruppe keine aussagekräftigen Ergebnisse zum Nutzen der angewendeten Methoden.

Eine interessante Einsicht der Evidenzaufbereitung ist auch die Anzahl der jeweiligen Fallberichte (Case Reports) und narrativer Übersichtsarbeiten, die auf Basis einer unsystematischen Recherche nach bereits publizierten Studien zu einem Thema berichten. Für einzelne Methoden aus der Stichprobe wurden Fallberichte und/oder narrative Reviews im dreistelligen Bereich identifiziert, während die Anzahl von Studien höherer Evidenzlevel bedeutend niedriger ausfiel. Für 7 der 27 Methoden wurde nur eine bzw. gar keine Studie der Evidenzlevel Ia und Ib gefunden. Auch an dieser Stelle ist die Sinnhaftigkeit der aktuellen Veröffentlichungsstrategien zu hinterfragen: Einerseits sind narrative Übersichtsarbeiten zur Information für anwendende KlinikerInnen nützlich, andererseits ist die Vollständigkeit der darin enthaltenen Informationen nicht gegeben. Allerdings ist auch eine hohe Anzahl an Publikationen des Evidenzlevels Ia (systematische Übersichtsarbeiten) nicht immer mit einem Informationsgewinn gleichzusetzen. So wurden z.B. für die mechanische Thrombektomie bei akutem Schlaganfall mehrere systematische Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen innerhalb von zwei Jahren publiziert, welche die gleichen sechs RCTs mit ähnlichen Methoden und Ergebnissen gepoolt betrachten. Die Aufschlüsselung der eingeschlossenen Publikationen nach Evidenzlevel bestätigt, dass das Volumen der vorhandenen Evidenz nicht unbedingt auch die Tragfähigkeit des Evidenzkörpers zum Nutzen einer Methode indiziert. Die Güte identifizierter Sekundärstudien (systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen/HTAs) wurde hier nicht weiter berücksichtigt.

TABELLE 3.5: ERGEBNISSE DER SUCHE NACH EVIDENZ UNTERSCHIEDEN NACH EVIDENZLEVEL

Methode Abk.	Gesamtanzahl eingeschlossener Treffer (nach Volltext-Screening, LoE I-IV)	Davon handelt es sich um Publikationen des LoE					Zusätzlich ...	
		LoE Ia/IIa +HTA	LoE Ib (RCT)	LoE IIb (N-RCT)	LoE III	LoE IV	LoE V (Fallberichte)	LoE V (narr. Reviews)
PECLA	35	9	1	0	8	17	NA	NA
Excimer-Laser	61	0	1	7	6	47	60	40
Mikroaxial-Blutpumpe	78	5	10	0	15	48	199	51
Intrakranielle endovas- kuläre Thrombektomie	39	3	6	5	7	18	178	295
Mikrodraht-Retriever Stent-Retriever	155	28	9	5	33	80		
Citratdialyse	86	3	11	11	15	46	24	81
Adj. Kontinenztherapie	30	4	0	1	0	25	1	13
Fluoreszenzzytoskopie	45	11	20	3	6	5	5	154
DEB-TACE	151	14	9	3	44	81	51	164
MRD	70	2	9	14	-	45	2	131
DES Unterschenkelgefäße	47*	17*	9	6	1	14	8	18*
Intr. Ballonokkl.	16	1	0	1	7	7	13	2
High-Cut-off-Dialyse	15	0	1	3	4	7	17	30
Lungenvolumenreduktion Coils	20	5	4	1	0	10	23	18
Fetosk. Drainagetherapie	7	1	0	1	1	4	6	40
koronarer DES, bioresorbierbar	228	28	23	6	44	127	119	174
Bioaktive Coils Aneurysmatherapie	27	5	2	2	5	13	6	9
DES Oberschenkelgefäße	55*	14*	5	4	5	27	6	146*
Koronarstent, selbstexpandierend	15	0	3	2	1	9	12	20
TAVI ¹	573	37	39	25	128	269	112	24
Mitralklappenanuloplastik	10	3	0	1	0	5	1	7
DCB, koronar	136	25	33	8	20	50	59	51
DCB, nichtkoronar (intrakraniell)	4	0	0	0	1	3	5	1
DCB, nichtkoronar (abdominal)	2	0	0	0	0	2	3	1
DCB, nichtkoronar (OS)	68	20	22	1	7	18	11	123
DCB, nichtkoronar (US)	25	13	7	0	2	3		
Ereignisrekorder	13	0	1	2	1	9	0	18
Hämodynamisch wirksames Implantat	7	0	0	0	0	7	6	2

¹ Enthält Publikationen zu Vergleichen TAVI/SAVR sowie zu Vergleichen innerhalb der TAVI-Gruppe.

Die Populationsmaxima in Primärstudien sind in Tabelle 3.6 dargestellt. Es ist nicht überraschend, dass es sich bei Studien mit einer Population von über 1.000 StudienteilnehmerInnen zumeist um retrospektiv-vergleichende Kohortenstudien bzw. Registerstudien handelt. Jedoch befinden sich darunter auch einige RCTs (Ib: koronarer DES, bioresorbierbar / TAVI), eine N-RCT (IIb: Intraaortale Ballonokklusion) und Fallserien (koronare DCB). Bei Studien mit einer Populationsgröße von unter 20 StudienteilnehmerInnen handelt es sich meistens um Fallserien, allerdings können auch hier vergleichende Studien nicht ausgeschlossen werden. Tabelle 3.6 fasst auch Informationen hinsichtlich der Studiendauer sowie der jeweils untersuchten Endpunkte zusammen. Beide Parameter sind für die Aussagekraft der Evidenz hinsichtlich des Patientennutzens wichtig. Die Beobachtungsdauer von wenigen Stunden bzw. wenigen Tagen lässt sich vor allem durch (kleinere) Fallserien und Publikationen, in denen lediglich Surrogatparameter betrachtet wurden, erklären. Für die meisten Technologien wurden aber auch durchaus Studien mit längerer Beobachtungsdauer identifiziert. Bei den Endpunkten wurden Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse für die große Mehrheit der eingeschlossenen Studien untersucht. Die Tabelle schlüsselt allerdings nicht auf, wie häufig diese Endpunkte jeweils Anwendung gefunden haben und inwiefern z.B. Mortalität (auch) als primärer Endpunkt untersucht wurde. Für einzelne Ausnahmen wie die Citratdialyse haben sich die eingeschlossenen Publikationen eher auf prozedurale Endpunkte fokussiert, was sich auch auf die Studiendauer niederschlug.

Tabelle 3.6 stellt pro Methode die Anzahl der identifizierten Publikationen pro Ergebniskategorie (positives, negatives, neutrales oder unschlüssiges Fazit der Studienautoren) sowie die am häufigsten eingesetzten Vergleichsinterventionen dar. Die Verteilung der Ergebnisrichtung fällt unter den Methoden unterschiedlich aus; es ist allerdings für einige Methoden bemerkenswert, dass anteilig viele Publikationen unschlüssige, also gemischte bzw. nicht eindeutige Schlussfolgerungen ziehen, z.B. bei dem Excimer-Laser oder den bioresorbierbaren Koronarstents. Die vereinfachte Kategorisierung der Ergebnisrichtungen gibt die Vielfalt der Schlussfolgerung jedoch nur bedingt wieder. So werden in der Tabelle lediglich die häufigsten Vergleichsinterventionen thematisiert, es wurden aber bei mehreren Methoden auch weitere Alternativen untersucht. Die einzelnen Steckbriefe thematisieren detaillierter, inwiefern die Vergleiche mit unterschiedlichen Alternativen auch unterschiedlich ausfallen (zugunsten bzw. zuungunsten der eingeschlossenen Methode).

TABELLE 3.6: VERGLEICHSINTERVENTIONEN, POPULATIONSGRÖÖE, ENDPUNKTE UND AUTORENSCHLUSSFOLGERUNGEN EINGESCHLOSSENER STUDIEN

Interventionen [Produkte (Hersteller)] ¹	Komparatoren [Produkte (Hersteller)] ¹	Größe der Po- pulation in Pri- märstudien (Min/Max)	Beobach- tungsdauer (Min/Max in Monaten)	Untersuchte Endpunkte	Anzahl Autorenbewertungen				
					positiv	negativ	neutral/ indiffe- rent	un- schlüssig	
Pumpless Extracorporeal Lung As- sist (PECLA) [Novalung (Novalung GmbH)]	Beatmungstherapie vv/va-ECMO [PLS Quadroxx, Cardiohelp (Maquet Cardiopulmonary), Medos-Hilite LT7000 (Medos Medizintechnik), Medtronic CPMPCB Affinity BPX-80 or Affinity NT (Medtronic Inc)]	5/464	28d/12m	Mortalität, UE, Morbidität, SURE, andere	15	2	12	6	
Laser Excimer	manuelles Ziehen Locking Stylets [LLD (Spectranec- tics), Liberator (Cook Medical)] Mechanische Extraktionsheaths [Evolution (Cook Medical)] elektrochirurgische Dissek- tionsheaths [Perfecta (Cook Medi- cal)]	4/2999	3d/31,7m	Mortalität, UE, Morbidität, SURE, andere	17	4	3	37	
Mikroaxial-Blutpumpe [Impella® (versch. Ausführungen; Abiomed)]	Intra-aortale Ballonpumpe [k.A. (k.A.)]	5/1218	post- OP/36m	Mortalität, UE, Morbidität, SERE, andere	51	3	5	19	
Intrakrani- elle en- dovaskuläre Throm- bektomie	Mikrodraht-Retriever	Stent-Retriever, Aspirationskathe- ter, mechanische Disruption	9/656	post- OP/18m	Morbidität, SURE, UE, Mor- talität	18	12	7	2
	Stent-Retriever	Mikrodraht-Retriever, Aspirations- kathether, mechanische Disruption	6/989			138	3	7	7
Citratdialyse	Heparinisierung	4/1621	peri- prozedural	UE, SERE, andere	63	9	3	8	
Adjustierbare Kontinenztherapie [ACT/ProACT (Uromedica Inc)]	Artifizieller Sphinkter [AMS 800 (Boston Scientific)] Knochenverankerte Schlingen [InVance (American Medical Sys- tems)]	11/162	12m/118m	Mortalität, UE, Morbidität, QoL, SURE, andere	16	1	6	7	
Fluoreszenzzystoskopie (Photody- namische Diagnostik) Hexylami- nolävlvlinsäure [HAL Hexvix® (Pho- tocure)]	Weißlicht-Zystoskopie [k.A. (k.A.)]	44/1823	3m/100m	Mortalität, UE, Morbidität, SURE, andere	35	0	7	3	
DEB-TACE (DC Beads [Boston Scien- tific])	konventionelle TACE	5/8.832	1m/108m	Mortalität, UE, Morbidität, QoL, SURE, andere	87	13	33	18	

Interventionen [Produkte (Hersteller)] ¹	Komparatoren [Produkte (Hersteller)] ¹	Größe der Po- pulation in Pri- märstudien (Min/Max)	Beobach- tungsdauer (Min/Max in Monaten)	Untersuchte Endpunkte	Anzahl Autorenbewertungen			
					positiv	negativ	neutral/ indiffe- rent	un- schlüssig
MRD - Quantitative real-time PCR [ABI Prism 7300 (Applied Biosys- tems)]	4-5 Color Multiparameter flow cy- tometry [FACScalibur (Becton-Dick- inson)]*	6/3184	1m/118m	Mortalität, Morbidität, SURE, andere, Performance Measures	33	3	7	27
Implantation eines medikamente- freisetzenden Stents (DES) in Un- terschenkelgefäße	Metallstent [Multi-Link Vision (Ab- bott Laboratories)] perkutane transluminale Angiogra- phie [k.A. (k.A.)]	10/214	1m/60m	Mortalität, UE, Morbidität, QoL, SURE, andere	25	1	6	11
Intraaortale Ballonokklusion mit ex- trakorporaler Zirkulation [Heartport (Heartport; jetzt: Ed- wards Lifesciences), Estech arterial RAP (ESTECH), EndoClamp (Cardio- Vations, Ethicon Inc., a Johnson & Johnson Company; jetzt: Edwards Lifesciences), IntraClude (Edwards Lifesciences)]	Transthorakale Klemmung [k.A. (k.A.)]	26/1.178	1m/106m	Mortalität, UE, Morbidität, QoL, SURE	4	4	4	4
High-cut-off Hämodialyse	High-Flux Hämodialyse [k.A. (k.A.)]	6/98	21d/12m	Mortalität, UE, Morbidität, SURE	11	1	1	2
Lungenvolumenreduktion durch Einlage von Coils	pneumonale Ventile oder Stents	10/315	post-OP/ 24m	Mortalität, UE, Morbidität, QoL, SURE	17	0	0	3
Fetoskopische Drainagetherapie (neuer NUB-Terminus)	Vesiko-amnialer Shunt, keine Inter- vention	10/111	bis zur Geburt/24m	Mortalität, UE, Morbidität	4	0	0	3
Koronarstent, medikamentefrei- setzend, komplett bioresorbierbar	Everolimus-freisetzender Stent (div.)	9/141.324	peri- prozedural/ 48m	Mortalität, UE, Morbidität, QoL, SURE, andere	71	42	43	72

Interventionen [Produkte (Hersteller)] ¹	Komparatoren [Produkte (Hersteller)] ¹	Größe der Po- pulation in Pri- märstudien (Min/Max)	Beobach- tungsdauer (Min/Max in Monaten)	Untersuchte Endpunkte	Anzahl Autorenbewertungen			
					positiv	negativ	neutral/ indiffe- rent	un- schlüssig
Bioaktive Coils zur intrakraniellen Aneurysmathherapie [Cerecyte (Micrus Endovascular), Matrix der ersten und zweiten Generation (Boston Scientific), Axium MicroFX (ev3/Medtronic), Nexus (ev3/Covidien/Micro Therapeutics/Medtronic)]	Platinumcoils [Guglielmi Detachable Coils (Boston Scientific, Micrus Endovascular, Microvention)]	33/782	1m/48m	Mortalität, UE, Morbidität, SURE, andere	6	4	13	4
Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents (DES) in Oberschenkelgefäße	Metallstent [Zilver (Cook Medical), SMART Control (Cordis/Johnson&Johnson)] perkutane transluminale Angiographie [k.A. (k.A.)]	5/1.261	post-OP/62m	Mortalität, UE, Morbidität, SURE, andere	22	4	4	22
Koronarstent, selbstexpandierend	balloon-expandable stent [Multi-Link Vision (Abbott Vascular), Driver (Medtronic)]	10/965	3d/34m	Mortalität, UE, Morbidität, SURE, andere	9	1	1	4
Implantation eines Aortenklappenersatzes (TAVI) [SAPIEN, SAPIEN XT, SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences), Core Valve, CoreValve Evolut R, CoreValve Evolut PRO (Medtronic) Lotus Valve, ACURATE TA, ACURATE Neo, Accurate Neo2 (Boston Scientific) etc.]	Überwiegend chirurgischer Aortenklappenersatz (SAVR)	3/24.020	post-OP/60m	Mortalität, UE, Morbidität, SURE	36	8	34	25
Mitralklappenanuloplastie mit Spange [Carillon Mitral Contour System® (Cardiac Dimensions)]	minimal-invasive Verfahren [MitraClip® (Abbott Vascular), Cardioband® (Edwards Lifesciences)]	1/53	1m/24m	Mortalität, UE, Morbidität, QoL, SURE	6	0	0	4
Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter (DCB), koronar	Konventionelle Angioplastie mit unbeschichtetem Ballonkatheter, medikamentenbeschichtete Stents (div.)	9/1.137	peri-prozedural/60m	Mortalität, UE, Morbidität, QoL, SURE, andere	58	18	30	30

Interventionen [Produkte (Hersteller)] ¹	Komparatoren [Produkte (Hersteller)] ¹	Größe der Po- pulation in Pri- märstudien (Min/Max)	Beobach- tungsdauer (Min/Max in Monaten)	Untersuchte Endpunkte	Anzahl Autorenbewertungen			
					positiv	negativ	neutral/ indiffe- rent	un- schlüssig
Medikamentenbeschichteter Bal- lonkatheter (DCB), nichtkoronar [0: Gefäße intrakraniell]	Konventionelle Angioplastie mit un- beschichtetem Ballonkatheter (div.)	7/51	12m/36m	Mortalität, UE, Morbidität, SURE	2	0	0	2
Medikamentenbeschichteter Bal- lonkatheter (DCB), nichtkoronar [9: andere Gefäße abdominal - q, r ab 2017]	Keine	13	24m	UE, Morbidität, SURE	1	0	0	1
Medikamentenbeschichteter Bal- lonkatheter (DCB), nichtkoronar [b: Gefäße Oberschenkel - s, t ab 2017]	Konventionelle Angioplastie mit un- beschichtetem Ballonkatheter	14/1.292	peri- prozedural/ 36m	Mortalität, UE, Morbidität, QoL, SURE, andere	45	4	8	12
Medikamentenbeschichteter Bal- lonkatheter (DCB), nichtkoronar [c: Gefäße Unterschenkel]	Konventionelle Angioplastie mit un- beschichtetem Ballonkatheter	44/2.018	6m/24m	Mortalität, UE, Morbidität, QoL, SURE, andere	12	7	4	2
Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Implantation] und ablativ Maßnahmen bei „Tachya- rrhythmie“ [(Reveal Plus, Reveal XT, Reveal DX, Reveal LinQ (Medtronic Inc)]	24h-Holtermonitoring [k.A. (k.A.)]	32/206	3m/24m	Mortalität, UE, Morbidität, QoL, andere	9	2	0	2
Hämodynamisch wirksames Im- plantat zur endovaskulären Be- handlung peripherer Aneurysmen [Gefäße Oberschenkel, Arte- rien/Venen ab 2017]	Gefäßprothese [Viabahn (Gore)]	2/35	0m/32m	Mortalität, UE, Morbidität, SURE, andere	1	1	1	4

¹ Am häufigsten eingesetzte Produkte

² Hinweis: Bei TAVI ist in der Tabelle ausschließlich TAVI vs. Vergleichsintervention (in der Regel SAVR) für die LoE Ia bis III berücksichtigt. In den Steckbriefen sind zusätzlich die Quantität der durchgeführten Studien von ballonexpandierenden vs. selbstexpandierenden Klappen sowie unterschiedliche TAVI-Zugänge berücksichtigt.

3.3.3 Übergreifende Ergebnisse: Zusammenhang zwischen Evidenz- und Versorgungsentwicklung

Jeder Steckbrief in Anhang 2 bietet eine Auseinandersetzung mit den Zusammenhängen zwischen Evidenz, der Entwicklung der Fallzahlen sowie der Anzahl der anwendenden Krankenhäuser und weiteren versorgungsrelevanten Faktoren (Finanzierung, Vorkommismeldungen, Empfehlungen klinischer Leitlinien). An dieser Stelle wird zur Beantwortung der Hauptfragestellung zusammengefasst, wie diese Zusammenhänge über die eingeschlossenen Methoden hinweg ausfallen. Darüber hinaus wird eine Übersicht darüber gegeben, wie robust die einbezogene Evidenz jeweils ist und nach welchem Zeitraum in der Betrachtungsperiode ein tragfähiger Evidenzkörper vorliegt. Selbstverständlich können auf Basis der Methodik dieser Untersuchung keine kausalen Zusammenhänge erforscht werden; dennoch sind Tendenzen darstellbar.

Dieser Abstraktion, die in Tabelle 3.7 farblich kodiert ist, liegt eine Reihe von Annahmen zugrunde:

- (i) Ein Zusammenhang wird angenommen bzw. nicht ausgeschlossen, wenn die Richtung der Studienergebnisse mit der Richtung der Fallzahlentwicklung übereinstimmt (grün) bzw. dieser nicht entgegensteht (gelb). Für Methoden mit sehr limitierter Evidenz (Volumen und Aussagekraft) wird diese Gegenüberstellung als unmöglich erachtet (auch gelb). Ansonsten wird von einem mangelnden Zusammenhang ausgegangen (orange). Diese Farbkodierung wird in der zweiten Spalte der Tabelle angewendet.
- (ii) Sobald eine RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial vorhanden ist, wird in der Spalte zur RCT-Bewertung die grüne Farbe vergeben. Diese Farbkodierung wird in der dritten Spalte der Tabelle angewendet.
- (iii) Schließlich wird pro Methode das Vorhandensein tragfähiger Evidenz kodiert. Gelb wird vergeben, wenn eine ausreichend große Anzahl an RCTs mit langer Beobachtungsdauer und eine große Studienpopulation erst später im Beobachtungszeitraum vorhanden ist oder das Verzerrungspotenzial von allen diesen Studien hoch ist. Orange wurde vergeben, wenn zu keinem Zeitpunkt tragfähige Evidenz vorhanden ist. Grün wird vergeben, wenn bereits zu Beginn der Beobachtungsperiode eine RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial vorhanden ist (trifft auf keine der Methoden zu). Diese Farbkodierung wird in der vierten Spalte der Tabelle angewendet.

Ein Zusammenhang zwischen Evidenz und Diffusion kann für ungefähr die Hälfte der eingeschlossenen Methoden vermutet werden. Für die restlichen Methoden ist entweder keine Annahme zu treffen oder der Zusammenhang scheint nicht gegeben zu sein. Auf Ebene der Methoden scheint es so zu sein, dass für endovaskuläre Verfahren zur Wiederherstellung der Blutzirkulation Evidenz- und Diffusionsentwicklung zusammenhängen; allerdings ist die Stichprobe zu klein und heterogen, um weitere Schlüsse über eine Gruppierung in dieser Hinsicht zu ziehen. Für die restlichen Methoden kann kein eindeutiges Muster erkannt werden. Für die große Mehrheit der eingeschlossenen Methoden werden keine bzw. wenige und vorwiegend verzerrungsanfällige RCTs identifiziert. Das ist auch für Methoden der Fall, wo Evidenz und Diffusion kohärent sind, was wiederum die Bedeutung des Zusammenhangs in Frage stellt. Die Periode der Anwendung eingeschlossener Methoden in der Versorgung ohne das Vorhandensein tragfähiger Evidenz fällt zwar unterschiedlich aus, es wird aber klar, dass für die Mehrheit ein robuster Evidenzkörper erst später im Beobachtungszeitraum oder sogar überhaupt nicht entsteht. Dies mag im Einvernehmen mit dem grundsätzlichen Prinzip des Verbotsvorbehalts und der Innovationsförderung sein, bedeutet aber gleichzeitig, dass für die Mehrheit der hier eingeschlossenen Methoden viele PatientInnen über mehrere Jahre nicht evidenzbasiert behandelt wurden.

TABELLE 3.7: ZUSAMMENHANG EVIDENZ-, DIFFUSIONSENTWICKLUNG UND EVIDENZQUALITÄT

NUB-Bezeichnung	Aussage zum Zusammenhang Evidenz-Fallzahlen*	Aussage zur Qualität relevanter RCTs	Aussage zum Zeitpunkt tragfähiger Evidenz
Pumpless Extracorporeal Lung Assist (PECLA)	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen kann nicht ausgeschlossen werden.	1 RCT mit hohem Verzerrungspotenzial.	1 RCT sieben Jahre nach dem Anfang der Betrachtungsperiode erschienen.
Excimer-Laser-Extraktion von Schrittmacher- und Defibrillatorelektroden	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen lässt sich nicht herstellen.	1 RCT mit hohem Verzerrungspotenzial.	1 RCT drei Jahre nach dem Anfang der Betrachtungsperiode erschienen.
Mikroaxial-Blutpumpe	Fallzahl- und Evidenzentwicklung sind miteinander vereinbar.	3 RCTs mit hohem Verzerrungspotenzial.	Keine prospektive qualitativ hochwertige Studie mit großer Studienpopulation, ausreichend langer Nachverfolgungsdauer und niedrigem Verzerrungspotenzial.
Intrakranielle endovaskuläre Thrombektomie (Mikrodraht-Retriever)	Wendepunkte in den Fallzahlen sowie der Verlauf der Fallzahlen können durch die Evidenzlage und die Änderungen im Kodierungsgeschehen gut erklärt werden.	11 RCTs, gemischtes Verzerrungspotenzial; Stent-Retriever RCTs: niedriges Verzerrungspotenzial.	Erste RCTs erstmals sechs Jahre nach Anfang der Betrachtungsperiode erschienen.
Citratdialyse	Fallzahl- und Evidenzentwicklung sind miteinander vereinbar.	11 RCTs mit hohem Verzerrungspotenzial.	RCTs liegen bereits am Anfang der Beobachtungsperiode vor, weisen allerdings ein hohes Verzerrungspotenzial auf.
Adjustierbare Kontinenztherapie	Wendepunkte in den Fallzahlen sowie der Verlauf der Fallzahlen können durch die Evidenzlage nur unzureichend gestützt werden.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines hohen Evidenzlevels.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines hohen Evidenzlevels.
Fluoreszenzzytoskopie (Photodynamische Diagnostik) HAL	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen kann nicht ausgeschlossen werden.	17 RCTs mit hohem Verzerrungspotenzial.	RCTs liegen bereits am Anfang der Beobachtungsperiode vor, weisen allerdings ein hohes Verzerrungspotenzial auf.
Medikamentefreisetzende Mikrosphären zur transarteriellen Chemoembolisation (DEB-TACE)	Fallzahl- und Evidenzentwicklung sind miteinander vereinbar.	8 RCTs mit hohem Verzerrungspotenzial.	Studien höherer Evidenzstufen werden ab zwei Jahre nach Anfang des Beobachtungszeitraums veröffentlicht; keine tragfähige Evidenz hinsichtlich Qualität, Populationsgröße und Studiendauer.
Molekulares Monitoring der Resttumorlast (MRD)	Wendepunkte in den Fallzahlen sowie der Verlauf der Fallzahlen können durch die Evidenzlage nur unzureichend gestützt werden.	Keine belastbaren prognostischen Studien.	Keine belastbaren prognostischen Studien.
Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents in Unterschenkelgefäße	Fallzahl- und Evidenzentwicklung sind miteinander vereinbar.	3 von 6 RCTs mit niedrigem Verzerrungspotenzial.	Studien höherer Evidenzstufen werden ab zwei Jahre nach Anfang des Beobachtungszeitraums veröffentlicht; tragfähige Evidenz wird im Laufe der Beobachtungsperiode verdichtet.
Intraaortale Ballonokklusion mit extrakorporaler Zirkulation	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen lässt sich nicht herstellen.	Keine RCTs bzw. belastbare Studien eines hohen Evidenzlevels.	Keine RCTs bzw. belastbare Studien eines hohen Evidenzlevels.

NUB-Bezeichnung	Aussage zum Zusammenhang Evidenz-Fallzahlen*	Aussage zur Qualität relevanter RCTs	Aussage zum Zeitpunkt tragfähiger Evidenz
Dialyse mit High-Cut-off-Dialysemembran	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen kann nicht ausgeschlossen werden.	1 RCT mit hohem Verzerrungspotenzial.	1 RCT mit hohem Verzerrungspotenzial erst am Ende der Beobachtungsperiode.
Lungenvolumenreduktion durch Einlage von Coils	Fallzahl- und Evidenzentwicklung sind miteinander vereinbar.	3 RCTs mit hohem Verzerrungspotenzial.	Studien höherer Evidenzstufen werden ab zwei Jahre nach Anfang des Beobachtungszeitraums veröffentlicht; belastbarer Evidenzkörper mit ausreichender Studiengröße erst gegen Ende der Betrachtungsperiode.
Fetoskopische Drainagetherapie (neuer NUB-Terminus)	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen lässt sich nicht herstellen.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines hohen Evidenzlevels.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines hohen Evidenzlevels.
Bioresorbierbare Koronarstents	Fallzahl- und Evidenzentwicklung sind miteinander vereinbar.	10 RCTs mit hohem Verzerrungspotenzial.	Studien höherer Evidenzstufen werden ab zwei Jahre nach Anfang des Beobachtungszeitraums veröffentlicht; ein belastbarer Evidenzkörper kommt erst drei Jahre nach dem Anfang der Dokumentation zusammen.
Bioaktive Coils zur intrakraniellen Aneurysmathherapie	Fallzahl- und Evidenzentwicklung sind miteinander vereinbar.	1 RCT mit hohem Verzerrungspotenzial.	Ein belastbarer Evidenzkörper kommt erst vier Jahre nach dem Anfang der Dokumentation zusammen.
Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents in Oberschenkelgefäße	Fallzahl- und Evidenzentwicklung sind miteinander vereinbar.	2 von 3 RCTs mit hohem Verzerrungspotenzial.	RCTs liegen bereits am Anfang der Beobachtungsperiode vor; Evidenz höherer Levels verdichtet sich über die Zeit, Populationsgröße mäßig.
Koronarstent, selbstexpandierend (Status 1 mindestens zwei Stents, nicht medikamentefreisetzend)	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen lässt sich nicht herstellen.	1 RCT mit hohem Verzerrungspotenzial.	1 RCT mit hohem Verzerrungspotenzial und nur Surrogat-Endpunkte ein Jahr nach Anfang der Betrachtungsperiode.
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen (Implantation eines Aortenklappenersatzes)	Fallzahl- und Evidenzentwicklung sind miteinander vereinbar.	9 RCTs, hohes Verzerrungspotenzial.	Ein belastbarer Evidenzkörper kommt erst fünf Jahre nach dem Anfang der Dokumentation zusammen.
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen (Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik)	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen kann nur partiell angenommen werden.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines hohen Evidenzlevels.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines hohen Evidenzlevels bis zum Ende der Betrachtungsperiode.
Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, koronar	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen kann nicht ausgeschlossen werden.	19 RCTs, gemischtes Verzerrungspotenzial.	Ein RCT liegt bereits am Anfang der Beobachtungsperiode vor; ein belastbarer Evidenzkörper kommt erst fünf Jahre nach dem Anfang der Dokumentation zusammen.
Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [Gefäße intrakraniell]	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen lässt sich nicht herstellen.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines hohen Evidenzlevels.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines Hohen Evidenzlevels.

NUB-Bezeichnung	Aussage zum Zusammenhang Evidenz-Fallzahlen*	Aussage zur Qualität relevanter RCTs	Aussage zum Zeitpunkt tragfähiger Evidenz
Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [andere Gefäße abdominal]	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen lässt sich nicht herstellen.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines hohen Evidenzlevels.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines hohen Evidenzlevels.
Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [Gefäße Oberschenkel]	Fallzahl- und Evidenzentwicklung sind miteinander vereinbar.	18 RCTs, gemischtes Verzerrungspotenzial.	Erste RCT wird bereits ein Jahr nach Beginn der Dokumentation veröffentlicht; ein belastbarer Evidenzkörper kommt erst fünf Jahre nach dem Anfang der Dokumentation zusammen.
Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [Gefäße Unterschenkel]	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen kann nicht ausgeschlossen werden.	6 RCTs, hohes Verzerrungspotenzial.	Studien höherer Evidenzstufen werden ab fünf Jahre nach Anfang des Beobachtungszeitraums veröffentlicht; tragfähige Evidenz liegt bis zum Ende der Beobachtungsperiode nicht vor.
Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Implantation] und ablativen Maßnahmen bei „Tachyarrhythmie“	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen kann nicht ausgeschlossen werden; wegen der geringen Publikationsdichte schwierige Interpretation.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines hohen Evidenzlevels.	Tragfähige Evidenz liegt bis zum Ende der Betrachtungsperiode nicht vor.
Hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung peripherer Aneurysmen [Gefäße Oberschenkel, Arterien/Venen ab 2017]	Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen lässt sich nicht herstellen.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines hohen Evidenzlevels.	Keine RCTs bzw. belastbaren Studien eines höheren Evidenzlevels.

*Aufgrund der inhaltlichen Bewertung kann das optische Erscheinungsbild im Steckbrief von der Bewertung des Zusammenhangs abweichen

3.3.4 Herausforderungen und Limitationen

Die Ergebnisse des vorliegenden Kapitels und der damit verbundenen Steckbriefe müssen vor dem Hintergrund der methodischen und prozessualen Herausforderungen in der Erarbeitung interpretiert werden.

Erarbeitung der Evidenzschiene

Aufgrund der Sensitivität der Literatursuchen musste eine sehr hohe Anzahl an Treffern gescreent werden, welches ein vollständiges Vier-Augen-Prinzip nicht ermöglichte. Das ausgewählte Vorgehen des Qualitätschecks ist zwar üblich, aber nicht unbedingt zuverlässig [23]. Darüber hinaus haben mehrere WissenschaftlerInnen zur Erarbeitung beigetragen; trotz häufiger Besprechungen kann eine Einheitlichkeit bezüglich des Auswahlprozesses relevanter Evidenz über die Methoden hinweg nicht zu 100 % sichergestellt werden.

Für die Beantwortung der Hauptfragestellung und die Erreichung der Studienziele war ein methodisches Vorgehen notwendig, welches zwar keine gründliche Nutzenbewertung einzelner Methoden verlangte, trotz dessen aber eine sensitive systematische Suche nach Evidenz voraussetzte. Da in der systematischen Suche auch Publikationen identifiziert wurden, in denen z.B. nicht direkt die Zielmethode, sondern die Sensitivität eines bildgebenden Verfahrens untersucht wurde, hat es bei fast allen Methoden zu der Notwendigkeit für individuelle Entscheidungen und nachträgliche Korrekturen der Ein- und Ausschlusskriterien geführt. Aufgrund fehlender Zugriffe lagen nicht alle potenziell relevanten Volltexte der Arbeitsgruppe vor; dies kann zu einer Verzerrung der Gesamtbewertung des Evidenzkörpers pro Methode geführt haben (vgl. Kapitel 3.2.2).

Da es bei den eingeschlossenen Methoden vorwiegend um operative Verfahren geht, war es häufig schwierig, den Einsatz der Produkte, die für die NUB maßgeblich sind, vom Einsatz von Alternativen ähnlicher Wirkung in den eingeschlossenen Studien genau zu trennen. Dies hat wiederum den Ein- bzw. Ausschluss von einzelnen Publikationen bedingt und wurde erst nach dem Screening erster Volltexte bewusst. So musste die Methodik der Studienausswahl, zumindest für die zuerst bearbeiteten Methoden, iterativ angepasst und methodenübergreifend vereinheitlicht werden. Die Festlegung der 10%-Grenze für die Nutzung von anderen Technologien im Interventionsarm zur Ein- bzw. Ausschlussbestimmung von Studien (vgl. Kapitel 3.3.2) hat den Prozess zwar systematisiert, hat aber gelegentlich dazu geführt, dass auch für die betrachteten Methoden pivotale RCTs hätten ausgeschlossen werden müssen. Diese haben jedoch das Versorgungsverhalten mit hoher Wahrscheinlichkeit beeinflusst. Entsprechend wurden dann fallspezifische Entscheidungen getroffen.

Zuletzt muss erwähnt werden, dass auch hinsichtlich der Bewertung zur Aussagekraft der Evidenz konkrete Entscheidungen getroffen werden mussten, die aber nicht unbedingt die Studienqualität ausreichend abbilden. So wurden die eingeschlossenen Publikationen nach Evidenzlevel (LoE) aufgeschlüsselt und von einem tragfähigen Evidenzkörper wurde erst dann ausgegangen, wenn nicht verzerrungsanfällige Studien der höheren Level vorlagen. Die Einstufung einer Studie zu einem LoE lässt jedoch nicht unbedingt Rückschlüsse auf deren methodische Qualität oder Verzerrungspotenzial zu. Zwar wurden RCTs nach ihrem Verzerrungspotenzial untersucht, aber weder systematische Übersichtsarbeiten noch vergleichende Designs der anderen Level wurden diesbezüglich näher betrachtet. Weitere Designmerkmale von eingeschlossenen RCTs wurden ebenfalls nicht herangezogen.

Kohärenz zwischen Fallzahlen und aufbereiteter Evidenz

Für eine sinnvolle Gegenüberstellung von Evidenz- und Diffusionsentwicklung ist es notwendig, dass die Fallzahlen die Methode abbilden, die in der Evidenz untersucht wird. Um das zu erreichen, haben sich die Literaturrecherchen möglichst am Wortlaut der OPS orientiert. Für einige Methoden wurde erst nach der tiefergehenden Auseinandersetzung im Rahmen der Extraktion der Studien klar, dass unter den OPS, die die Fallzahlen bedingen und entsprechend die Verläufe geprägt haben, teilweise auch andere Prozeduren kodiert wurden (vgl. z.B. Steckbrief zur fetoskopischen Drainagetherapie).

Eine Beratung durch jeweilige klinisch tätige Experten und Expertinnen wäre hier von großem Vorteil gewesen, war jedoch nicht vorgesehen.

Herleitung des Zusammenhangs zwischen Evidenz- und Versorgungsentwicklung

Es wurden keine analytischen Verfahren (z.B. in der Form von Regressionsanalysen) durchgeführt. Auch ohne den Anspruch auf eine Ausarbeitung kausaler Zusammenhänge wurden im Rahmen der Bearbeitung weitere Aspekte deutlich, die für künftige Analysen erneut diskutiert werden müssen. Als Erstes muss erwähnt werden, dass die Betrachtungsperiode durch das Vorhandensein der Fallzahlen determiniert wurde. Auch wenn der volle Zeitraum zwischen 2005 und 2017 betrachtet wurde, ist das nur bedingt ausreichend für die Herleitung von Hypothesen. Für bestimmte (jüngere) Methoden standen nur wenige Datenjahre zur Verfügung, sodass der Betrachtungszeitraum insgesamt noch eingeschränkter war. Darüber hinaus lagen für mehrere Methoden potenziell wichtige Evidenzereignisse bereits vor Anfang der Betrachtungsperiode und wurden somit nicht erfasst.

Auch wurde die epidemiologische Entwicklung (Änderungen in der Krankheitslast) nicht berücksichtigt. Zwar ist gerade bei einem solchen, relativ kurzen, Zeitraum von keinen erheblichen Änderungen auszugehen, die Betrachtung bleibt in dieser Hinsicht trotzdem unvollständig. Auch wurde die Evidenzentwicklung potenzieller Konkurrenzprodukte bzw. alternativer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nur indirekt untersucht, wenn diese als Vergleichsinterventionen in den eingeschlossenen Studien fungierten. Dieses Vorgehen berücksichtigt womöglich wichtige Evidenz nicht, was zu einer Verschiebung zugunsten von anderen Methoden geführt haben kann.

3.4 Fazit und Ausblick

Das zentrale Ziel dieses Kapitels bestand darin, für die ausgewählten neuen Behandlungs- und Untersuchungsmethoden den Zusammenhang zwischen Diffusion und Evidenzentwicklung zu untersuchen. Dieser Zusammenhang zwischen Evidenz und Diffusion kann nach der detaillierten Ausarbeitung und Dokumentation relevanter Evidenzereignisse für elf der eingeschlossenen Methoden vermutet und für weitere sieben Methoden nicht ausgeschlossen werden. Für die restlichen Methoden lässt sich der Zusammenhang nicht herstellen. Ursächlich dafür kann ein kleiner Evidenzkörper, der mit geringen Fallzahlen bei der Anwendung einer Methode einhergeht (z.B. bei der fetoskopischen Drainagetherapie), sein. Bei anderen Methoden (z.B. bei selbstexpandierenden Stents) konnte die Ursache für die entgegengesetzte Fallzahl- und Evidenzentwicklung nicht eindeutig geklärt werden. Die Stichprobe der eingeschlossenen Methoden und die Ergebnisse dieser Arbeit reichen nicht aus, um Rückschlüsse auf die Charakteristika eines idealen Evidenzverlaufs, die die Wahrscheinlichkeit einer evidenzgestützten Diffusion bedingen, zu erlauben.

Der Zeitraum ohne Vorhandensein einer RCT variiert zwischen einem und zehn Jahren in unserer Stichprobe. Bei vier Methoden liegen RCTs bereits vor der Vergabe des NUB-Status 1 vor. Die Periode der Anwendung der eingeschlossenen Methoden in der Versorgung ohne das Vorhandensein tragfähiger Evidenz fällt ebenfalls unterschiedlich aus und beginnt in der untersuchten Stichprobe etwa drei Jahre nach der Dokumentation der Fallzahlen. Es wird jedoch klar, dass für die Mehrheit ein robuster Evidenzkörper erst nach mehreren Jahren oder sogar überhaupt nicht entsteht. Auch hinsichtlich der Finanzierung bestätigt diese Studie vorhandene Erkenntnisse, nämlich dass NUB mehrere Jahre in der Systematik der zeitlich befristeten Entgelte verweilen, ohne dass ein Nutzen nachgewiesen ist. Die Abwägung zwischen Innovationsförderung und evidenzbasierter Versorgung bleibt eine grundsätzliche Herausforderung.

Aspekte jenseits der Evidenz scheinen ebenfalls einen Einfluss auf die Diffusion zu haben. Diese wurden in den Steckbriefen zu den 27 Methoden detailliert thematisiert. In Einzelfällen scheinen Sicherheitsmeldungen und Rückrufaktionen bzw. einschränkende Maßnahmen den Einfluss von Evidenz auf die Fallzahlverläufe zu verstärken. Methodenübergreifende Rückschlüsse lassen sich hier jedoch nicht ziehen. Die Notwendigkeit jährlich NUB-Anträge für eine Finanzierung zu stellen, scheint zumindest kein Hindernis für eine zügige Diffusion einer Technologie zu sein. Da hier andere Faktoren als die Evidenz

oder die Finanzierung einen höheren Einfluss auf die Diffusion von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zu haben scheinen, gilt es in der Zukunft systematisch zu erforschen, welche Rolle dabei unter anderem die vorhandenen Behandlungsalternativen sowie ggf. die epidemiologischen Kennzahlen spielen.

Unter Berücksichtigung aller methodischen Limitationen untermauern die Ergebnisse den Anstoß, das existierende Regelwerk des Verbotsvorbehalts zu hinterfragen.

4 Versorgungs- und Forschungsaktivitäten deutscher Krankenhäuser

4.1 Zielsetzung

Übergreifendes Ziel dieses Kapitels ist die deskriptive Analyse der Versorgungs- und Forschungsaktivitäten deutscher Krankenhäuser hinsichtlich neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 6 Abs. 2 S. 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (Status 1).

Folgende Subziele werden verfolgt:

- (1) die Ermittlung derjenigen Krankenhäuser, die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden anwendeten, sowie deren Charakteristika (Krankenhausgröße, Universitätsstatus / Status Lehrkrankenhaus, Trägerschaft, Versorgungsstufe),
- (2) die Ermittlung, wie häufig untersuchte Methoden durch diese Krankenhäuser angewendet wurden,
- (3) die Ermittlung deutscher Krankenhäuser, die an der Durchführung klinischer Studien beteiligt waren bzw. diese initiiert haben,
- (4) die Analyse der Beteiligung deutscher Krankenhäuser an Studien hinsichtlich unterschiedlicher Evidenzlevel im internationalen Vergleich.

4.2 Methodik

4.2.1 Selektionskriterien und Datenquellen

NUB anwendende Krankenhäuser in Deutschland

Als Quelle für die Identifikation von deutschen Krankenhäusern, welche die ausgewählten Untersuchungs- und Behandlungsmethoden anwendeten (anwendende Krankenhäuser), sowie deren Anwendungshäufigkeiten und Charakteristika dienten die strukturierten Qualitätsberichte der Krankenhäuser nach § 137 SGB V. Diese müssen seit 2003 alle zwei Jahre bzw. seit 2014 jährlich bis zum 31. Januar des übernächsten Jahres von den Krankenhäusern veröffentlicht werden. Strukturierte Qualitätsberichte (SQB) bestehen aus den Teilen „Allgemeine Informationen über das Krankenhaus“ (Teil A), „Fachabteilungen und Zusatzqualifikationen“ (Teil B) und „Qualitätssicherung“ (Teil C). In den Struktur- und Leistungsdaten der Organisationseinheiten und Fachabteilungen (Teil B) werden alle in der Organisationseinheit bzw. Fachabteilung des Krankenhauses durchgeführten Operationen und Prozeduren mit ihrem jeweiligen OPS, der Fallzahl und der Bezeichnung angegeben.

NUB-Auswahl

Es wurden ausschließlich Methoden aus Kapitel 3 berücksichtigt, die über einen eindeutigen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) abgebildet werden konnten. Methoden, die über eine Kombination von OPS abgebildet werden, wurden nicht berücksichtigt, da diese nicht eindeutig aus den strukturierten Qualitätsberichten extrahiert werden können. Ferner wurden Methoden von der Analyse ausgeschlossen, bei denen es größere Abweichungen zu den Fallzahlen gemäß den Abrechnungen der Krankenhäuser (vgl. Kapitel 2 und 3) gab. Eine Identifikation der Fallzahlen über die DRG-Statistik wäre zwar genauer, ist jedoch aus Datenschutzgründen nicht für einzelne Krankenhäuser möglich.

An klinischen Studien beteiligte Krankenhäuser in Deutschland

Zur Identifikation von klinischen Studien mit Beteiligung von deutschen Krankenhäusern dienten die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen aus Kapitel 3. Diese umfassten je Methode eine systematische Recherche in den bibliografischen Datenbanken PubMed, Medline (über OVID), Embase und der Cochrane Library nach Publikationen relevanter klinischer Studien und systematischer Übersichtsarbeiten. Systematische Übersichtsarbeiten und Health-Technology-Assessment-(HTA-)Berichte

wurden jedoch nicht berücksichtigt. Studien des Evidenzlevels V (Fallberichte) wurden nur berücksichtigt, wenn dies auch in Kapitel 3 der Fall war, d.h. wenn eine Studienlage höherer Evidenzlevel extrem schwach war.

4.2.2 Datenerhebung

Über eine Datenbank, die alle Qualitätsberichte enthält, wurden die anwendenden Krankenhäuser anhand der jeweiligen OPS der NUB identifiziert. Zur Ermittlung der Anwendungshäufigkeit deutscher Krankenhäuser wurde pro Methode mittels eindeutiger OPS eine Abfrage aus den aggregierten Qualitätsberichten aller Krankenhäuser und Jahre bis 2017 durchgeführt. Beginn der Datenerhebung war das Jahr, in dem eine Methode erstmalig den Status 1 erhielt, bis maximal 2017. Es wurden alle Jahre abgefragt, für die ein OPS für die Methode existierte. Änderungen in den OPS wurden hierbei berücksichtigt.

Für jedes Krankenhaus, in dessen Qualitätsbericht der entsprechende OPS mindestens einmal im Betrachtungszeitraum angegeben wurde, wurden folgende Daten extrahiert:

- Krankenhaus-Identifikationsnummer
- Krankenhausname
- Stadt
- Bettenzahl (bezogen auf alle Zentren in 2017)
- Status als Lehrkrankenhaus (bezogen auf das Hauptzentrum in 2017): ja/nein
- Status als Universitätsklinik (bezogen auf das Hauptzentrum in 2017): ja/nein
- Trägerschaft (bezogen auf das Hauptzentrum in 2017): öffentlich/freigemeinnützig/privat
- Versorgungsstufe/-typ (bezogen auf das Hauptzentrum in 2014³): Maximalversorger/Schwerpunktversorger/Regelversorger/Grundversorger/Fachkrankenhaus/BG-Unfallkrankenhaus
- Fallzahl pro verfügbares Jahr (Hinweis: Wenn eine Prozedur bei weniger als vier PatientInnen angewendet wurde, wird die Fallzahl zur Wahrung des Datenschutzes in den Qualitätsberichten nicht angegeben. Für die Berechnungen der Anwendungshäufigkeiten wurde daher eine Anzahl von n = 1 angenommen.)

Zur Bestimmung, inwiefern die aus den Qualitätsberichten ermittelten anwendenden Krankenhäuser an der Durchführung klinischer Studien beteiligt waren bzw. diese initiiert haben, wurden alle aus Kapitel 3 identifizierten Publikationen dahingehend gesichtet, ob deutsche Krankenhäuser an einer klinischen Studie beteiligt waren. Dazu wurden zunächst die Affiliationen der AutorInnen auf deutsche Krankenhäuser bzw. Hochschulen hin überprüft. Zudem wurde im Volltext per Textsuche nach „Germ“ im Zusammenhang mit Studienzentren gesucht.

Von einer Beteiligung wurde ausgegangen, wenn

- (1) in dem Registereintrag der Studie ein deutsches Krankenhaus als Zentrum gelistet ist,
- (2) die Beteiligung eines Krankenhauses in einer Publikation im Methoden-/Ergebnisteil angegeben ist,
- (3) es sich um eine multizentrische Studie handelt und deutsche Krankenhäuser bei den Affiliationen der AutorInnen gelistet sind.

Von einer Initiierung wurde ausgegangen, wenn

- (1) in dem Registereintrag der Studie das Krankenhaus als Affiliation des Principal Investigators gelistet ist,
- (2) in der Publikation alle Affiliationen der AutorInnen dem gleichen Krankenhaus zugehörig sind,

³ Die Information konnte ab 2015 nicht mehr standardisiert aus den Qualitätsberichten extrahiert werden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass diese Information sich über die Jahre hinweg konstant verhält.

(3) das Krankenhaus die erste Affiliation des/der Erst- und LetztautorIn ist.

Es wurde nicht von einer Beteiligung ausgegangen, wenn die Affiliation auf ein biometrisches Institut oder Ähnliches hinweist und das Krankenhaus bzw. die Hochschule sonst nicht in den Affiliationen erwähnt wird.

Pro Krankenhaus wurde die Anzahl der Publikationen sowie der individuellen Studien bestimmt, an denen es beteiligt war. Für alle Publikationen mit Beteiligung/Initiierung von deutschen Krankenhäusern wurden folgende Daten extrahiert:

- Referenz
- Studienakronym und/oder -Identifikationsnummer (sofern die Studie registriert ist)
- Publikationsjahr (Printversion)
- Multizentrische Studie: ja/nein
- Internationale Studie: ja/nein
- Jahr des Rekrutierungsbeginns
- Evidenzlevel: Ib, IIb, III, IV, (V)

4.2.3 Analyse

Es werden deskriptive Analysen zu den folgenden Themen durchgeführt und grafisch sowie tabellarisch aufbereitet. Dabei werden absolute Werte und/oder Anteile bzw. Mittelwerte (inklusive Standardabweichung) auf Ebene der einzelnen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dargestellt:

- (1) Anzahl anwendender Krankenhäuser (gesamt und pro Jahr)
- (2) Anzahl an Studien beteiligter Krankenhäuser (gesamt und pro Jahr)
- (3) Fallzahlen der anwendenden Krankenhäuser (gesamt und pro Jahr)
- (4) Fallzahlen in an Studien beteiligten Krankenhäusern (gesamt und pro Jahr)
- (5) Durchschnittliche Anzahl der Fälle in anwendenden Krankenhäusern
- (6) Durchschnittliche Anzahl der Fälle in an Studien beteiligten Krankenhäusern
- (7) Charakteristika der anwendenden Krankenhäuser sowie der an Studien beteiligten Krankenhäuser
- (8) Charakteristika der Studien mit deutscher Beteiligung
- (9) Evidenzlevel der Studien mit versus ohne deutsche Beteiligung (auf Publikationsebene)

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Einbezogene Technologien

Tabelle 4.1 Tabelle 4.1 gibt einen Überblick, welche Methoden in die Auswertung der Forschungs- und Anwendungsaktivitäten von Krankenhäusern eingeschlossen werden konnten. Insgesamt waren dies 13 von 27 in Kapitel 3 betrachteten Methoden.

TABELLE 4.1: EINBEZOGENE TECHNOLOGIEN

Untersuchungs-bzw. Behandlungsmethode
Pumpless Extracorporeal Lung Assist (PECLA)
Mikroaxial-Blutpumpe
Adjustierbare Kontinenztherapie
Molekulares Monitoring der Resttumorlast (MRD)
Implantation medikamentefreisetzenden Stents (DES) in Unterschenkelgefäße
Intraaortale Ballonokklusion mit extrakorporaler Zirkulation
Lungenvolumenreduktion durch Einlage von Coils
Koronarstent, medikamentefreisetzend, komplett bioresorbierbar
Implantation medikamentefreisetzenden Stents (DES) in Oberschenkelgefäße
Koronarstent, selbstexpandierend
Implantation eines Aortenklappenersatzes (TAVI)
Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik
Hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung peripherer Aneurysmen

Die Citratdialyse und die Dialyse mit High-Cut-off-Dialysemembran sind ebenfalls über eindeutige OPS abbildbar, jedoch gab es hier größere Abweichungen (> 30 %) zwischen den Fallzahlen nach § 301 SGBV und den ermittelten Fallzahlen aus den strukturierten Qualitätsberichten. Diese Verfahren wurden nachträglich von der Analyse ausgeschlossen. Eine Gegenüberstellung der abgerechneten Fallzahlen und der Anwendungen gemäß den strukturierten Qualitätsberichten befindet sich in Anhang C / Tabelle C 1. Abweichungen können sich unter anderem aus dem Kodierverhalten der Krankenhäuser ergeben. Alle anderen Methoden sind nicht über einen eindeutigen OPS abbildbar und wurden von der Analyse ausgeschlossen.

4.3.2 Anzahl und Fälle anwendender und an Studien beteiligter Krankenhäuser

Tabelle 4.2 gibt einen Überblick über die Anzahl der Anwendungen pro Technologie sowie die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser im Zeitverlauf. Der Beobachtungszeitraum reichte von vier bis neun Jahre. Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser auf Ebene der jeweiligen Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode reichte von 51 (Koronarstent, selbstexpandierend) bis 468 (Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents in Oberschenkelgefäße). Dies entspricht einem Anteil von 2,6 % bzw. 24,1 % bezogen auf alle 1.942 Krankenhäuser in Deutschland in 2017 [24]. Die Spannweite ergibt sich zum Teil aus den unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen. So betrug der Beobachtungszeitraum der Anwendungen für selbstexpandierende Koronarstents vier Jahre und für medikamentefreisetzende Stents in Oberschenkelgefäßen acht Jahre. Weitere mögliche Faktoren sind Unterschiede in Prävalenzen und Inzidenzen der Indikationen, für die die jeweilige Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode angewendet wird. Auch Besonderheiten der Methoden (z.B. das Erfordernis besonderer technischer Ausstattung, das Erfüllen von Auflagen) oder der Anteil an deutschen Herstellern können die Anzahl der Krankenhäuser, die eine Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode anwenden, beeinflussen.

Der Anteil an Studien beteiligter Krankenhäuser gemessen an allen Krankenhäusern, die die Methode angewendet haben, variierte stark in Abhängigkeit von der jeweiligen Technologie und reichte von 0,3 % bei der adjustierbaren Kontinenztherapie bis hin zu 60,7 % bei TAVI. Bei ersterem Fall beteiligte sich ein Krankenhaus an klinischen Studien, während insgesamt 385 Krankenhäuser die Methode zur Behandlung von Patienten nutzten. Im letzteren Fall beteiligten sich 68 Krankenhäuser an klinischen Studien, während insgesamt 112 Krankenhäuser die Methode in der Patientenversorgung einsetzten. Während Unterschiede zwischen den Methoden bezüglich der Anzahl an anwendenden Krankenhäusern und Fallzahlen zu erwarten waren, ist der Ursprung für die große Variation bei der relativen Studienbeteiligung nicht eindeutig. In an Studien beteiligten Krankenhäusern wurden zwischen 0,2 % der Fälle (14/5.746; adjustierbare Kontinenztherapie) und 87,3 % der Fälle (83.862/96.028; TAVI) behandelt, gemessen an der Summe der behandelten Patienten aller anwendenden Krankenhäuser. Der Anteil an Studien beteiligter Krankenhäuser ist bei den meisten Methoden geringer als der Anteil der Fälle, der durch diese Krankenhäuser behandelt wird. Dies weist darauf hin, dass an Studien beteiligte Krankenhäuser die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden häufiger anwenden als nicht an Studien beteiligte Krankenhäuser.

TABELLE 4.2: ÜBERSICHT METHODEN – ANWENDUNG UND STUDIENBETEILIGUNG

Methode	Zeitraum SQB	Anzahl anwendender KH gemäß SQB	davon an Studien beteiligte KH	Anzahl kumulierter Fälle, gemäß SQB	davon Fälle an Studien beteiligter KH	Fallzahl pro anwendendes KH (M ± SD)	Fallzahl pro an Studien beteiligtes KH (M ± SD)
Pumpless Extracorporeal Lung Assist (PECLA)	2006-2017	255	14 (5,5 %)	1.827	566 (31 %)	7,2 ± 14,3	40,4 ± 42,4
Mikroaxial-Blutpumpe	2006-2017	195	20 (10,3 %)	6.533	1.131 (17,3 %)	33,2 ± 50,3	62,8 ± 61,3
Adjustierbare Kontinenztherapie	2008-2017	385	1 (0,3 %)	5.746	14 (0,2 %)	14,9 ± 33,3	14 ± 0
Molekulares Monitoring der Resttumorlast (MRD)	2008-2017	194	23 (11,9 %)	21.859	9.850 (45,1 %)	112,7 ± 259,8	428,3 ± 537,8
Implantation DES in Unterschenkelgefäße	2008-2017	389	9 (2,3 %)	10.566	2.586 (24,5 %)	27,2 ± 123,6	287,3 ± 641,3
Intraaortale Ballonokklusion mit extrakorporaler Zirkulation	2006-2017	91	3 (3,3 %)	75.733	4.633 (6,1 %)	832,2 ± 1638,3	1544,3 ± 1301,6
Lungenvolumenreduktion durch Einlage von Coils	2012-2017	125	8 (6,4 %)	5.233	1.829 (35 %)	41,9 ± 131,3	228,6 ± 391,4
Koronarer DES, bioresorbierbar	2013-2017	357	76 (21,3 %)	23.259	14.358 (61,7 %)	65,2 ± 137,3	188,9 ± 231,2
Implantation DES in Oberschenkelgefäße	2008-2017	468	10 (2,1 %)	9.327	1.789 (19,2 %)	19,9 ± 62,3	178,9 ± 262,7
Koronarstent, selbstexpandierend	2014-2017	51	15 (23,1 %)	217	1 (0,5 %)*	4,3 ± 16,4	1 ± 0*
Implantation eines Aortenklappenersatzes (TAVI)	2008-2017	112	68 (60,7 %)	96.028	83.862 (87,3 %)	857,4 ± 813,8	1310,3 ± 789,0
Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik	2008-2017	69	4 (5,8 %)	855	77 (9,0 %)	12,4 ± 19,7	19,3 ± 1,9
Hämodynamisch wirksames Implantat	2012-2017	142	2 (1,4 %)	409	17 (4,2 %)**	2,9 ± 6	17 ± 0**

Abkürzungen: KH, Krankenhaus; M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; SQB, strukturierte Qualitätsberichte.

* Daten beziehen sich nur auf ein Krankenhaus, da 14 der insgesamt 15 an Studien beteiligten Krankenhäuser die Methode ab 2014 (Einführung des OPS) nicht mehr verwendet haben.

** Daten beziehen sich nur auf ein Krankenhaus. Ein Krankenhaus der insgesamt zwei an Studien beteiligten Krankenhäuser konnte nicht über die Suche in den strukturierten Qualitätsberichten identifiziert werden.

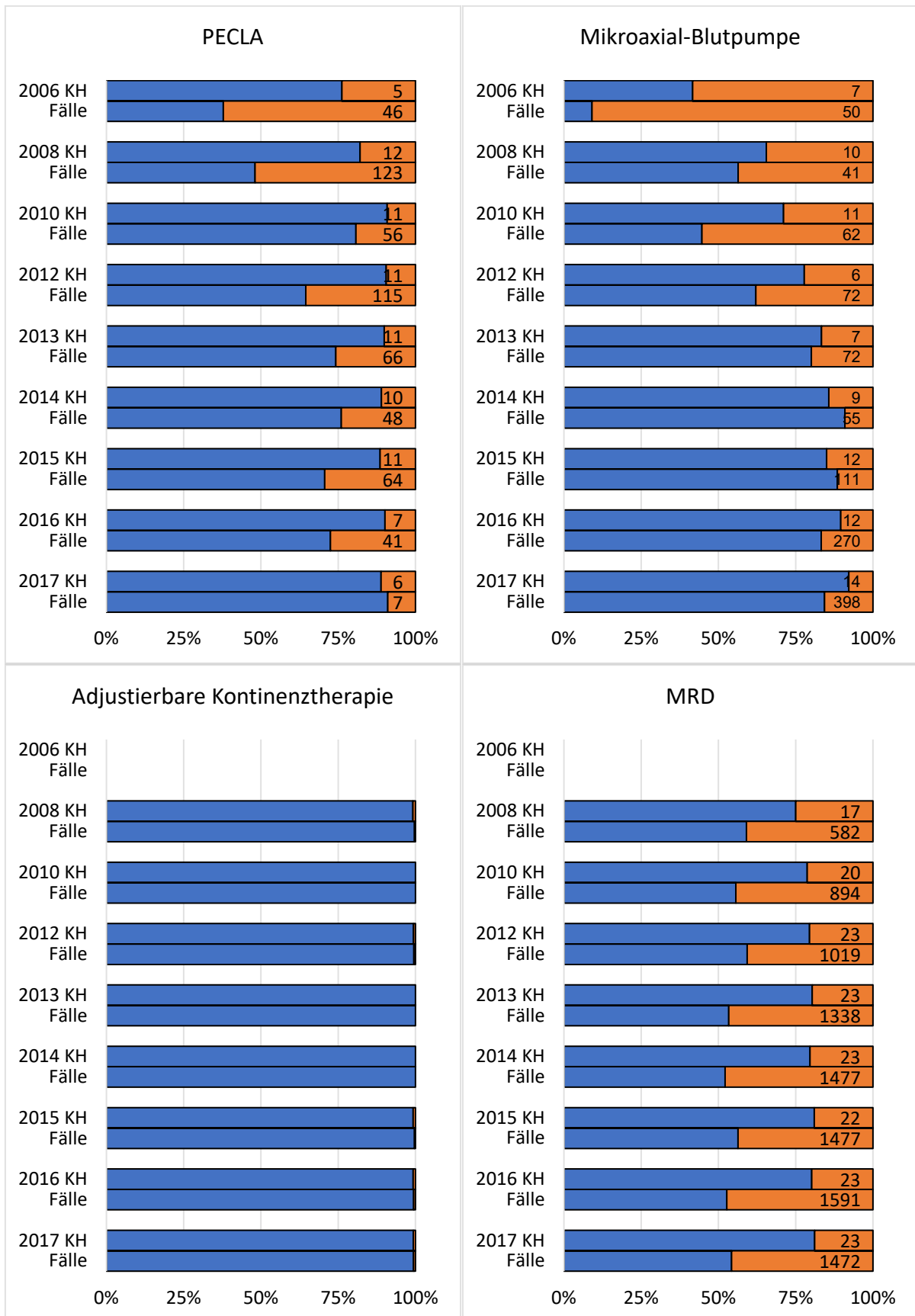
Bei der longitudinalen Betrachtung des Anteils der an Studien beteiligten Krankenhäuser und des dort generierten Anteils der Fälle (vgl. Abbildung 4.1) fällt bei knapp der Hälfte der Methoden (PECLA, Mikroaxial-Blutpumpe, DES Unterschenkelgefäße, Lungenvolumenreduktion Coils, DES Oberschenkelgefäße, Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik) der Trend auf, dass der Anteil der behandelten Fälle in an Studien beteiligten Krankenhäusern über die Zeit sinkt. Dies ist einerseits zu erwarten, wenn eine neue Methode etabliert ist und nun auch in anderen Krankenhäusern angewendet wird und die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode damit in die Fläche diffundiert. Andererseits heißt dies nicht, dass die an Studien beteiligten Krankenhäuser weniger Fälle absolut behandeln, da in den meisten Fällen die absoluten Fallzahlen steigen und ggf. eine andere Methode ersetzen (z.B. Mikroaxial-Blutpumpe). Bei PECLA sinken jedoch die Fallzahlen absolut über alle Fälle. Hier scheint es, als ob bei den an Studien beteiligten Krankenhäusern ein schnelleres „Entfernen“ von der Methode erfolgt im Vergleich zu den nicht an Studien beteiligten Krankenhäusern. Dieser Trend lässt sich jedoch nur über die Zeit verfolgen und wenn Phasen des Steigens oder Sinkens der Fallzahlen über mehrere Jahre stattfinden. Bei Methoden wie der Implantation von DES in Unterschenkelgefäße lässt sich dies aufgrund eines kurzfristigeren Anstiegens und Absinkens der Fallzahlen beispielsweise nicht begründen.

Bei fünf Methoden (Adjustierbare Kontinenztherapie, MRD, Intraaortale Ballonokklusion mit extrakorporaler Zirkulation, koronarer DES bioresorbierbar, TAVI) blieb der Anteil der Fälle über Jahre hinweg in etwa gleich. Da sich auch der Anteil der beteiligten Krankenhäuser nicht oder nur wenig über die Zeit geändert hat, lässt sich ableiten, dass sowohl bei Fallzahlsteigerungen als auch bei einem Absinken der Fallzahlen in den betrachteten Häusern an dem Verhältnis der behandelten Fälle durch Krankenhäuser mit und ohne Studienbeteiligung kaum etwas geändert hat. In absoluten Zahlen gesehen steigt bzw. sinkt die Anzahl behandelter Fälle in den Krankenhäusern mit Studienbeteiligung im gleichen Verhältnis, wie dies bei Krankenhäusern ohne Studienbeteiligung der Fall ist.

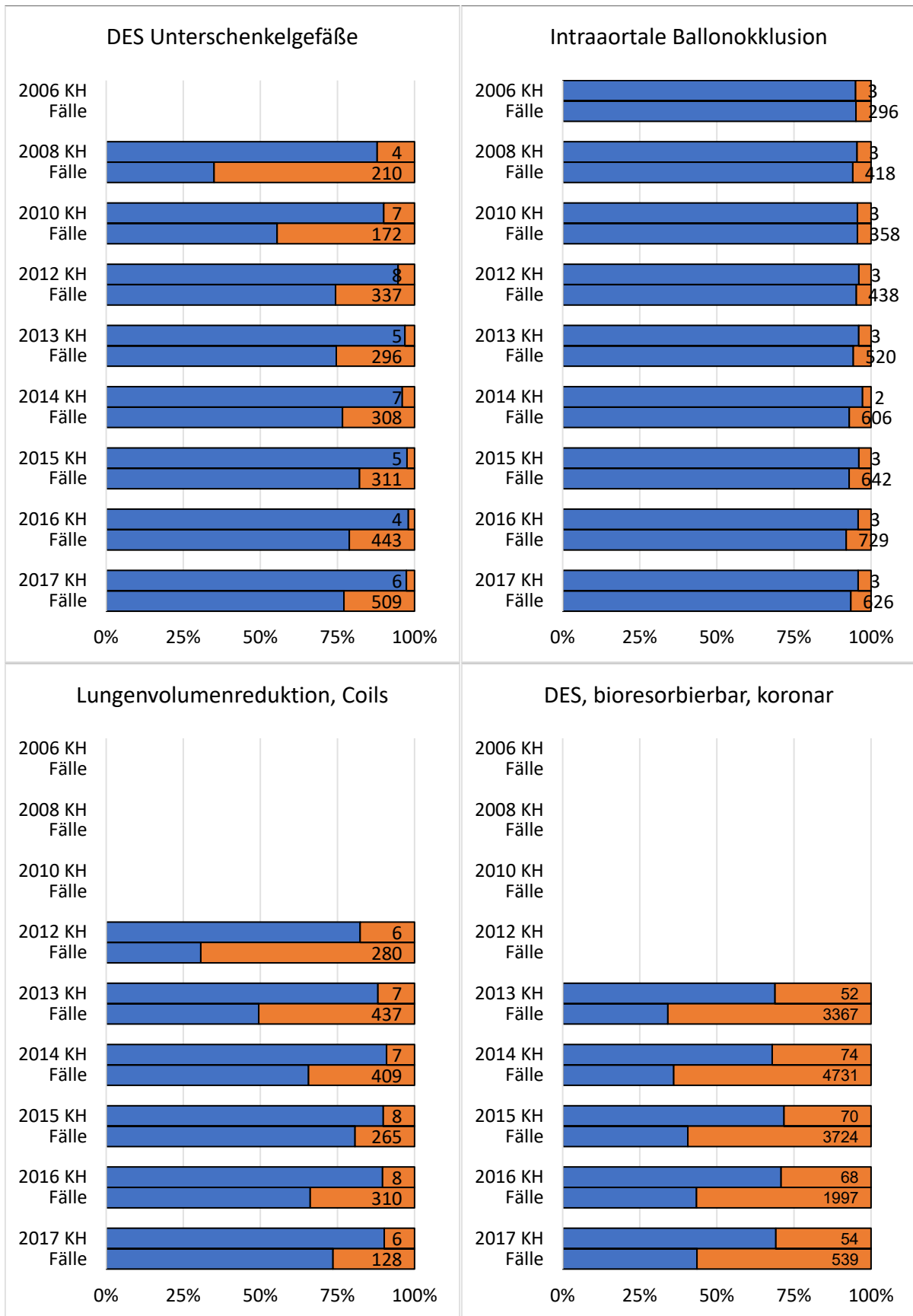
Bei selbstexpandierenden Koronarstents sowie den hämodynamisch wirksamen Implantaten zur endovaskulären Behandlung peripherer Aneurysmen ist keine Beurteilung möglich, da hier für einen Großteil der an Studien beteiligten Krankenhäusern keine Informationen bezüglich der Fallzahlen vorlagen (vgl. Legende, Tabelle 4.2).

In Anhang C sind zusätzlich die Entwicklung der Anzahl anwendender und an Studien beteiligter Krankenhäuser sowie die Entwicklung der Fallzahlen über die Zeit dargestellt.

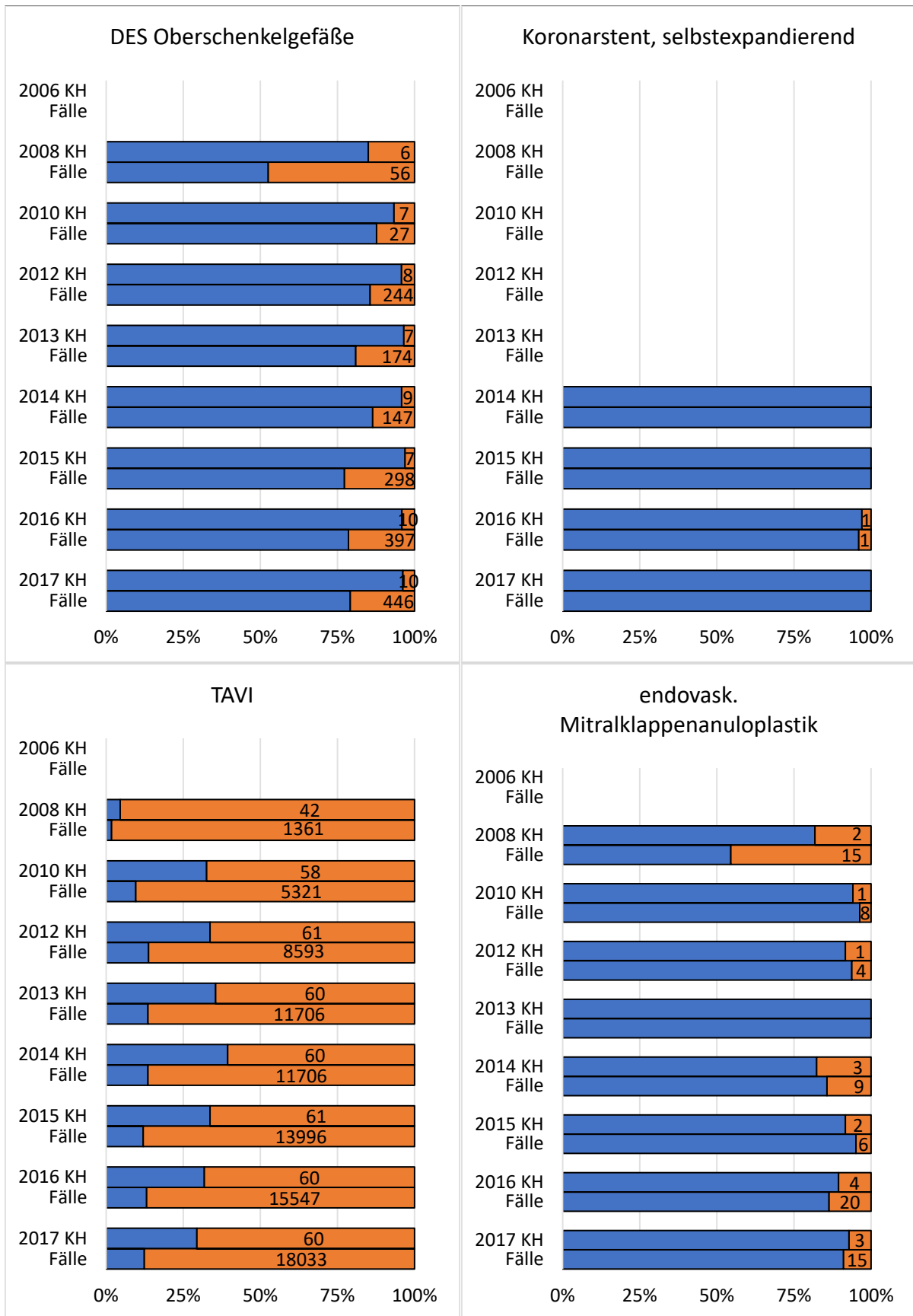
ABBILDUNG 4.1: ANTEIL KRANKENHÄUSER UND FALLZAHLEN IN AN STUDIEN BETEILIGTEN KRANKENHÄUSERN ÜBER DIE JAHRE



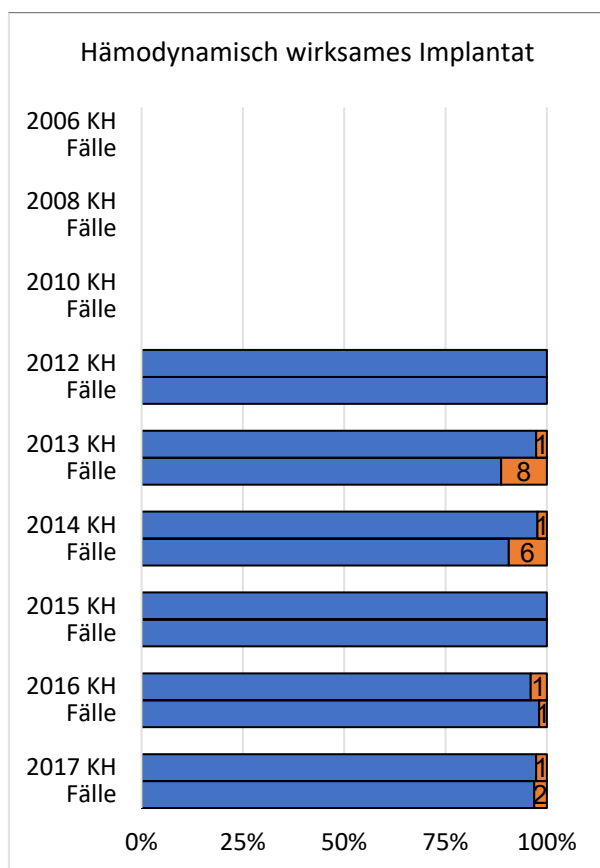
Legende: ■ Nicht an Studien beteiligt ■ An Studien beteiligt



Legende: ■ Nicht an Studien beteiligt ■ An Studien beteiligt



Legende: ■ Nicht an Studien beteiligt ■ An Studien beteiligt



Legende: ■ Nicht an Studien beteiligt ■ An Studien beteiligt
 Datenbasis: SQB, Publikationen

4.3.3 Charakteristika anwendender und an Studien beteiligter Krankenhäuser

Viele der identifizierten anwendenden Krankenhäuser haben die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode gemäß SQB selten angewendet, d.h. maximal ein- bis dreimal (vgl. Hinweis zum Datenschutz in der Methodik) (Tabelle 4.3). Der Anteil der Krankenhäuser, die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden nur selten pro Jahr anwendeten, war hierbei stets höher in nicht an Studien beteiligten Krankenhäusern (Ausnahmen: Mikroaxial-Blutpumpe und selbstexpandierende Koronarstents) (Anhang C). Dies ist insbesondere kritisch zu bewerten, da es sich bei den für die Methoden verwendeten Produkte überwiegend um Hochrisikoprodukte handelt. Im Besonderen ist hier ein möglicher Zusammenhang zwischen der Qualität der erbrachten Leistung und der Häufigkeit der Anwendungen kritisch zu hinterfragen.

Insgesamt weisen die meisten Krankenhäuser, die neue Methoden anwenden, eine Kapazität zwischen 300 und 599 Betten bzw. über 900 Betten auf (Tabelle 4.3). An Studien beteiligte Krankenhäuser haben dabei ausnahmslos häufiger mehr als 900 Betten (Anhang C). Insgesamt waren die meisten anwendenden Krankenhäuser zudem Lehrkrankenhäuser (inklusive Universitätskliniken). An Studien beteiligte Krankenhäuser hatten, mit Ausnahme der Anwendung der intraaortalen Ballonokklusion mit extrakorporaler Zirkulation, häufiger den Status eines Lehrkrankenhauses bzw. einer Uniklinik im Vergleich zu nicht an Studien beteiligten Krankenhäusern (Anhang C). Die meisten Krankenhäuser befanden sich in öffentlicher Trägerschaft und hatten den Versorgungsstatus eines Maximal-, Schwerpunkt- oder Regelversorgers bzw. Fachkrankenhauses (Tabelle 4.3). Analog zur Verteilung der Unikliniken war der Anteil an in öffentlicher Trägerschaft befindlichen Krankenhäusern (Anhang C) und Maximalversorgern (Anhang C / Abbildung C 6) unter den an Studien beteiligten Krankenhäusern höher. Diese Ergebnisse waren zu erwarten, da klinische Studien häufiger in Krankenhäusern mit Verbindung zu Universitäten durchgeführt werden.

TABELLE 4.3: CHARAKTERISTIKA DER ANWENDENDEN KRANKENHÄUSER

Methode	Anzahl anwendender KH gemäß SQB	KH mit seltener Anwendung* (%)	Bettenanzahl (%)**				Lehrkrankenhaus (%)	Universitätsklinik (%)	Trägerschaft (%)		
			<300	300-599	600-899	≥900			Öffentlich	Freige-mein-nützig	Privat
Pumpless Extracorporeal Lung Assist (PECLA)	255	31,0	14,1	35,3	19,6	30,2	89,4	12,9	54,1	31,4	14,5
Mikroaxial-Blutpumpe	195	11,1	12,6	37,7	16,6	33,2	85,9	18,1	52,3	25,6	22,1
Adjustierbare Kontinenztherapie	385	30,1	27,5	37,9	15,1	18,2	75,6	8,3	42,9	42,6	14,5
Molekulares Monitoring der Resttumorlast (MRD)	194	19,6	13,9	29,4	19,6	36,1	86,1	19,6	53,1	34,5	12,4
Implantation DES in Unterschenkelgefäße	389	27,8	26,0	41,1	13,9	18,5	80,7	9,3	45,0	34,7	20,3
Intraaortale Ballonokklusion mit extrakorp. Zirkulation	91	7,7	22,0	17,6	9,9	48,4	81,3	38,5	54,9	15,4	29,7
Lungenvolumenreduktion durch Einlage von Coils	125	11,2	24,8	27,2	14,4	33,6	85,6	18,4	44,8	40,0	15,2
Koronarer DES, bioresorbierbar	357	14,0	19,6	40,9	16,8	22,4	85,2	11,2	45,9	35,0	19,0
Implantation DES in Oberschenkelgefäße	468	22,6	27,8	40,0	13,2	17,9	77,6	9,2	43,6	37,2	19,2
Koronarstent, selbstexpandierend	51	49,2	16,9	52,3	9,2	21,5	83,1	13,8	43,1	38,5	18,5
Implantation eines Aortenklappenersatzes (TAVI)	112	5,2	18,1	20,7	12,9	48,3	87,9	33,6	56,0	18,1	25,9
Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik	69	33,3	11,6	23,2	8,7	55,1	89,9	44,9	63,8	18,8	17,4
Hämodynamisch wirksames Implantat	142	60,8	23,1	49,0	10,5	17,5	83,2	12,6	42,0	37,8	20,3

* 1- bis 3-mal im gesamten Zeitraum.

** Bei durchschnittlich 0,7 % der Krankenhäuser lagen keine Informationen bezüglich der Bettenanzahl vor.

TABELLE 4.4: VERSORGUNGSSTUFE/-TYP DER ANWENDENDEN KRANKENHÄUSER

Methode	Maximal- versorger (%)	Schwerpunkt- versorger (%)	Regelver- sorger (%)	Grundver- sorger (%)	Fachkran- kenhaus (%)	BG-Unfall- krankenhaus (%)	Keine Information (%)
Pumpless Extracorporeal Lung Assist (PECLA)	23,9	25,5	23,9	9,0	10,6	0,8	6,3
Mikroaxial-Blutpumpe	25,1	22,6	26,1	9,5	9,0	0,5	7,0
Adjustierbare Kontinenztherapie	14,0	19,5	36,4	21,0	3,4	0,3	5,5
Molekulares Monitoring der Resttumorlast (MRD)	34,5	20,6	23,2	12,9	7,2	0,0	1,5
Implantation DES in Unterschenkelgefäße	14,7	21,1	33,4	23,9	6,7	0,3	0,0
Intraaortale Ballonokklusion mit extrakorporaler Zirkulation	47,3	9,9	7,7	2,2	23,1	2,2	7,7
Lungenvolumenreduktion durch Einlage von Coils	26,4	20,0	21,6	10,4	12,8	0,8	8,0
Koronarer DES, bioresorbierbar	17,4	26,6	30,8	17,9	5,9	0,6	0,8
Implantation DES in Oberschenkelgefäße	14,5	19,4	34,6	23,3	7,7	0,4	0,0
Koronarstent, selbstexpandierend	18,5	26,2	33,8	7,7	6,2	0,0	7,7
Implantation eines Aortenklappenersatzes (TAVI)	47,4	19,8	5,2	4,3	21,6	1,7	0,0
Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik	56,5	14,5	8,7	2,9	15,9	1,4	0,0
Hämodynamisch wirksames Implantat	14,0	19,6	36,4	23,8	6,3	0,0	0,0

4.3.4 Charakteristika der Studien mit deutscher Beteiligung

Pro Technologie gab es zwischen einer (Adjustierbare Kontinenztherapie) und 144 (TAVI) Publikationen zu Studien mit deutscher Beteiligung (vgl. Tabelle 4.5). Der Anteil von Publikationen zu Studien mit deutscher Beteiligung an allen identifizierten Publikationen pro Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode reichte damit von 3,8 % (Adjustierbare Kontinenztherapie) bis 84,6 % (PECLA). Jedoch handelt es sich hierbei um eine tendenziell verzerrte Schätzung, da nicht englisch- oder deutschsprachige Publikationen ausgeschlossen wurden. Dementsprechend ist der Anteil an deutschen beteiligten Zentren voraussichtlich überschätzt (vgl. Kapitel 4.3.6 Herausforderungen und Limitationen). Die Anzahl an individuellen Studien lag in Abhängigkeit von der Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zwischen eins (Adjustierbare Kontinenztherapie) und 95 (TAVI). Dabei wurden zwischen 20 % (Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik) und 100 % (PECLA, Adjustierbare Kontinenztherapie, Hämodynamisch wirksames Implantat) der Studien von deutschen Krankenhäusern initiiert. Zwischen 0 % (Adjustierbare Kontinenztherapie) und 100 % (MRD, DES Oberschenkelgefäße, selbstexpandierender Koronarstent) der Studien waren multizentrisch, davon bis zu 100 % (DES Oberschenkelgefäße) internationale multizentrische Studien. Der früheste Studienbeginn war oft weit vor dem Betrachtungszeitraum (z.B. PECLA, 1996).

TABELLE 4.5: CHARAKTERISTIKA DER STUDIEN MIT DEUTSCHER BETEILIGUNG

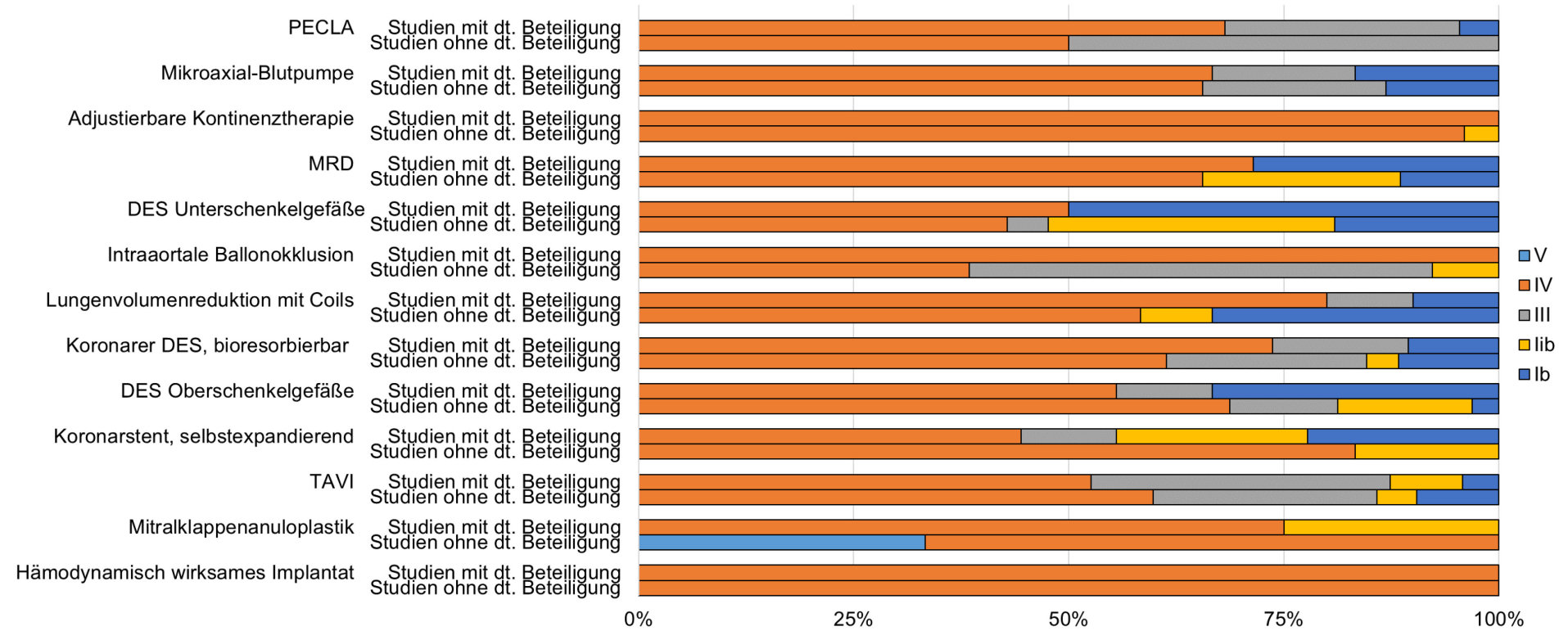
Technologie	Publikationen zu Primärstudien gesamt (N)	Publikationen mit deutscher Beteiligung (% von N)	Studien mit deutscher Beteiligung gesamt (N)	Von deutschen KH initiierte Studien (% von N)	Multizentrische Studien (% von N)	Internationale multizentrische Studien (% von N)	Jahr des Studienbeginns (Spanne)
Pumpless Extracorporeal Lung Assist (PECLA)	26	22 (84,6)	19	19 (100)	7 (36,8)	2 (10,5)	1996-2011
Mikroaxial-Blutpumpe	73	12 (16,4)	12	7 (58,3)	8 (66,7)	6 (50,0)	2000-2015
Adjustierbare Kontinenztherapie	26	1 (3,8)	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	2002
Molekulares Monitoring der Resttumorlast (MRD)	68	7 (10,3)	3	5 (100)	5 (100)	1 (20,0)	1999-2004
Implantation DES in Unterschenkelgefäße	31	10 (32,3)	7	6 (85,7)	5 (71,4)	3 (42,9)	2005-2011
Intraaortale Ballonokklusion mit extrakorporaler Zirkulation	16	2 (12,5)	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1997-1999
Lungenvolumenreduktion durch Einlage von Coils	22	7 (31,8)	6	3 (50,0)	4 (66,7)	4 (66,7)	2008-2012
Koronarer DES, bioresorbierbar	201	37 (18,4)	27	21 (77,8)	18 (66,7)	12 (44,4)	2013-2017
Implantation DES in Oberschenkelgefäße	41	9 (22,0)	4	2 (50,0)	4 (100)	4 (100)	2001-2013
Koronarstent, selbstexpandierend	15	9 (60,0)	4	1 (25,0)	4 (100)	3 (75,0)	2009-2011
Implantation eines Aortenklappenersatzes (TAVI)	461	144 (31,2)	95	79 (83,2)	38 (40,0)	28 (29,5)	2005-2016
Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik	7	4 (57,1)	4	1 (20,0)	3 (75,0)	3 (75,0)	n. k. ¹
Hämodynamisch wirksames Implantat	7	3 (42,9)	2	2 (100)	1 (50,0)	0 (0)	2010-2011

¹ n. k. – nicht kalkulierbar. Nur in einer Studie berichtet (2015).

4.3.5 Evidenzlevel von Studien mit deutscher Beteiligung im internationalen Vergleich

Studien mit deutscher Beteiligung waren tendenziell häufiger RCTs (Evidenzlevel Ib) im Vergleich zu internationalen Studien ohne deutsche Beteiligung. Die Ausnahme bilden hier die Lungenvolumenreduktion durch Einlage von Coils, Koronare bioresorbierbare DES und TAVI. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass Publikationen, deren Volltext nicht auf Deutsch oder Englisch verfügbar war, ausgeschlossen wurden. Somit ist sehr wahrscheinlich das Bild der Studien ohne deutsche Beteiligung leicht verzerrt. Studien des Evidenzlevels Ib und III traten tendenziell häufiger in Publikationen ohne deutsche Beteiligung auf. Der Großteil der Publikationen basierte auf Studien des Evidenzlevels IV (einarmige Studien oder Fallserien). Dies traf sowohl auf Studien mit als auch ohne deutsche Beteiligung zu. Studien mit deutscher Beteiligung hatten jedoch häufiger das Evidenzlevel IV. Die Ausnahmen bildeten hier DES für Oberschenkelgefäße, selbstexpandierende Koronarstents, TAVI sowie die endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik. Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass für die endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik aufgrund der schlechten Studienlage auch Studien des Evidenzlevels V eingeschlossen wurden.

ABBILDUNG 4.1: EVIDENZLEVEL VON STUDIEN MIT DEUTSCHER BETEILIGUNG IM INTERNATIONALEN VERGLEICH



Hinweis: Basis der Auswertungen sind Publikationen.

4.3.6 Herausforderungen und Limitationen

Die Ergebnisse des vorliegenden Kapitels müssen vor dem Hintergrund von methodischen Herausforderungen und Limitationen im Zusammenhang mit den Datenquellen kritisch betrachtet werden. Als Datenquelle für die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser sowie deren Fallzahlen und Charakteristika dienten die strukturierten Qualitätsberichte der Krankenhäuser. Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser und deren kumulierte Fallzahlen deckten sich dabei nicht immer genau mit den kumulierten Abrechnungsdaten der Krankenhäuser. Während eine Abweichung von bis zu 30 % akzeptiert wurde, mussten zwei Verfahren von der Betrachtung ausgeschlossen werden, da die Divergenzen hierbei nicht zu erklären waren. Qualitätsberichte wurden im Jahr 2005 eingeführt. Insofern ist gerade in den ersten Jahren von einer schlechteren Datenqualität auszugehen, was sich in Unterschieden zu den Abrechnungsdaten niederschlägt. Jedoch ist eine Auswertung nach einzelnen Häusern durch die Abrechnungsstatistik aufgrund von Datenschutz nicht möglich.

Als Datenquelle für die Identifikation von Krankenhäusern mit Studienbeteiligung dienten die systematischen Literatursuchen aus Kapitel 3. Daher ist auch dieses Kapitel ein Stück weit von den mit der Literatursuche und dem Screening verbundenen Limitationen betroffen. So wurden z.B. nicht deutsch- oder englischsprachige Volltexte ausgeschlossen bzw. Publikationen, deren Volltext nicht verfügbar war. Zudem spielt der Zeitraum zwischen der Phase des Patienteneinschlusses und dem Datum der Veröffentlichung einer Studie eine wichtige Rolle. So lag der Studienbeginn oft weit vor dem Betrachtungszeitraum einer Methode bzw. wurden umgekehrt keine Studien eingeschlossen, die in den Jahren 2018, 2019 oder 2020 publiziert wurden, obwohl deren Patienteneinschluss während des Beobachtungszeitraums stattfand. Weiterhin wurde in der Analyse nicht differenziert, wann die an Studien beteiligten Krankenhäuser sich an Studien beteiligt haben, sondern nur, ob es eine Beteiligung gab oder nicht.

Schließlich müssen die Ergebnisse auch aus dem Grund mit Vorsicht betrachtet werden, dass nur ein Teil der systematisch in Kapitel 2 ausgewählten Methoden betrachtet werden konnte. Es kann somit keine Aussage zu den übrigen Methoden getroffen werden. Ferner könnten weitere Faktoren eine Rolle für Krankenhäuser bei der Studienbeteiligung gespielt haben. Beispielsweise könnte es für Krankenhäuser von Interesse sein, ob deutsche Hersteller ein Produkt in Studien untersuchen wollen. Dieser sowie weitere Faktoren wurden hier nicht betrachtet.

4.4 Fazit

In diesem Kapitel wurden die Versorgungs- und Forschungsaktivitäten deutscher Krankenhäuser hinsichtlich neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 6 Abs. 2 S. 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (Status 1) untersucht. Die Fallzahlen und Charakteristika anwendender Krankenhäuser unterscheiden sich innerhalb und zwischen den betrachteten Methoden. Auffällig ist der zum Teil hohe Anteil an Krankenhäusern, die ein Verfahren nur sehr selten angewendet haben, obwohl es sich bei den für die Methoden verwendeten Produkten überwiegend um Hochrisikoprodukte handelt. In an Studien beteiligten Krankenhäusern wurden in der Regel mehr Fälle behandelt als in den übrigen anwendenden Krankenhäusern, was sich bei bestimmten Methoden positiv auf die Behandlungsqualität auswirken kann. Dabei sind der Anteil von an Studien beteiligten Krankenhäusern und der Anteil der dort behandelten Fälle bei den meisten Methoden insbesondere in jüngeren Jahren höher. An Studien beteiligte Krankenhäuser waren erwartungsgemäß häufiger Universitätskliniken und große Häuser.

5 Gesamtfazit

Diese Arbeit untersucht den potenziellen Zusammenhang zwischen der Anwendung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden durch Krankenhäuser und der Entwicklung der Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit. Zusätzlich werden weitere mögliche beeinflussende Faktoren der Fallzahlentwicklung wie beispielsweise unterschiedliche Finanzierungsmechanismen und Leitlinien sowie Rückrufe und Vorkommismeldungen betrachtet.

In einem ersten Schritt wurde ein neues systematisches Verfahren entwickelt, um eine Stichprobe neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit besonderer Versorgungsrelevanz und unterschiedlichen Verlaufstypen der Anwendungshäufigkeiten auszuwählen. Es wurden letztlich 27 Methoden in die weitere Analyse eingeschlossen; mehr als die Hälfte der Methoden findet ihren Einsatz bei Problemen des Herz-Kreislauf-Systems.

Um den Zusammenhang zwischen Diffusion und Evidenzentwicklung zu untersuchen, wurden systematische Reviews für die eingeschlossenen Methoden durchgeführt, die Evidenzlevel relevanter Studien bestimmt und die Autorenschlussfolgerungen pro Publikation bewertet. Ein Zusammenhang zwischen Evidenz und Diffusion kann nach der detaillierten Ausarbeitung und Dokumentation relevanter Evidenzereignisse für rund die Hälfte der eingeschlossenen Methoden vermutet werden. Für die restlichen Methoden ist entweder der Evidenzkörper zu klein oder/und die Fallzahlen sind zu gering, um einen Zusammenhang herzustellen; oder die Fallzahl- und die Evidenzentwicklung zeigen in die entgegengesetzte Richtung (z.B. wachsende positive Evidenz bei gleichzeitigem Sinken der Anwendungen in den Krankenhäusern).

Der Zeitraum, in dem betrachtete Methoden ohne das Vorhandensein einer RCT Anwendung finden, variiert zwischen einem und zehn Jahren. Bei vier Methoden liegen RCTs jedoch bereits vor der Vergabe des NUB-Status 1 und der damit verbundenen Legitimation der Verhandlung von zeitlich befristeten Entgelten vor. Die Periode der Anwendung der eingeschlossenen Methoden in der Versorgung ohne das Vorhandensein tragfähiger Evidenz variiert und beginnt durchschnittlich etwa drei Jahre nach der Dokumentation der Fallzahlen. Teilweise entsteht jedoch in dem betrachteten Zeitraum kein robuster Evidenzkörper.

Auch hinsichtlich der Finanzierung bestätigt diese Studie vorhandene Erkenntnisse, nämlich dass NUB teilweise viele Jahre in der Systematik der zeitlich befristeten Entgelte verweilen, ohne dass ein Nutzen nachgewiesen ist. Die Notwendigkeit, jährlich NUB-Anträge für eine Finanzierung zu stellen, scheint zumindest kein Hindernis für eine zügige Diffusion einer Technologie zu sein. In Einzelfällen scheinen Sicherheitsmeldungen und Rückrufaktionen bzw. einschränkende Maßnahmen den Einfluss von Evidenz auf die Fallzahlverläufe zu verstärken. Methodenübergreifende Rückschlüsse lassen sich jedoch nicht ziehen.

Die Untersuchung der Versorgungs- und Forschungsaktivitäten deutscher Krankenhäuser zeigt, dass ein zum Teil hoher Anteil an Krankenhäusern einige neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nur sehr selten anwendet, obwohl es sich bei den für die Methoden verwendeten Produkten überwiegend um Hochrisikoprodukte handelt. Dies ist im Besonderen vor dem Hintergrund eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Qualität der Leistungserbringung und der Anzahl der erbrachten Leistungen kritisch zu hinterfragen. Positiv hervorzuheben ist, dass in der Regel in an Studien beteiligten Krankenhäusern mehr Fälle behandelt werden als in den übrigen anwendenden Krankenhäusern. Auch sind an Studien beteiligte Krankenhäuser häufiger Universitätskliniken und große Häuser. Dementsprechend scheint ein kleiner selbststeuernder Effekt der sog. NUB-Entgelte auf Krankenhäuser mit Forschungskapazitäten und höheren Anwendungszahlen gegeben. Dennoch ist eine klare Regelung diesbezüglich – auch mit Blick auf das Patientenwohl – anzustreben.

Mit den hier herausgestellten Erkenntnissen bleibt die Abwägung zwischen Innovationsförderung und evidenzbasierter Versorgung eine grundsätzliche Herausforderung, die es immer noch zu meistern gilt. Unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen untermauern die Ergebnisse den Anstoß, das existierende Regelwerk des Verbotsvorbehalts zu hinterfragen, eine systematische Evidenzgenerierung in den Vordergrund zu rücken und Anwendungen systematisch auf bestimmte Krankenhäuser zu beschränken. Wesentlich ist hierbei eine Lösung, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Methoden für PatientInnen in den Vordergrund rückt, aber auch einen Rahmen bietet, eine systematische Evidenzgenerierung voranzutreiben.

Literatur

1. Ex P, Vogt V, Busse R, Henschke C (2020) The reimbursement of new medical technologies in German inpatient care: What factors explain which hospitals receive innovation payments? *Health Econ Policy Law* 15(3):355–369. doi:10.1017/S1744133119000124
2. Henschke C, Bäuml M, Weid S, Gaskins M, Busse R (2010) Extrabudgetary ('NUB') payments: A gateway for introducing new medical devices into the German inpatient reimbursement system? *Journal of Management & Marketing in Healthcare* 3(2):119–133. doi:10.1179/175330310X12665793931221
3. Henschke C, Baeuml M, Gaskins M, Busse R (2010) Coronary stents and the uptake of new medical devices in the German system of inpatient reimbursement. *J Interv Cardiol* 23(6):546–553. doi:10.1111/j.1540-8183.2010.00592.x
4. Henschke C, Panteli D, Perleth M, Busse R (2015) TAXONOMY OF MEDICAL DEVICES IN THE LOGIC OF HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. *Int J Technol Assess Health Care* 31(5):324–330. doi:10.1017/S0266462315000562
5. Felgner S, Ex P, Henschke C (2018) Physicians' Decision Making on Adoption of New Technologies and Role of Coverage with Evidence Development: A Qualitative Study. *Value Health* 21(9):1069–1076. doi:10.1016/j.jval.2018.03.006
6. Fuchs S, Olberg B, Panteli D, Perleth M, Busse R (2017) HTA of medical devices: Challenges and ideas for the future from a European perspective. *Health Policy* 121(3):215–229. doi:10.1016/j.healthpol.2016.08.010
7. Fuchs S, Olberg B, Panteli D, Busse R (2016) HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT OF MEDICAL DEVICES IN EUROPE: PROCESSES, PRACTICES, AND METHODS. *Int J Technol Assess Health Care* 32(4):246–255. doi:10.1017/S0266462316000349.
8. Hatz MHM, Schreyögg J, Torbica A, Boriani G, Blankart CRB (2017) Adoption Decisions for Medical Devices in the Field of Cardiology: Results from a European Survey. *Health Econ* 26 Suppl 1:124–144. doi:10.1002/hec.3472
9. Ex P, Henschke C (2019) Changing payment instruments and the utilisation of new medical technologies. *Eur J Health Econ* 20(7):1029–1039. doi:10.1007/s10198-019-01056-z
10. Olberg B, Perleth M, Busse R (2014) The new regulation to investigate potentially beneficial diagnostic and therapeutic methods in Germany: up to international standard? *Health Policy* 117(2):135–145. doi:10.1016/j.healthpol.2014.04.018
11. Olberg B, Fuchs S, Matthias K, Nolting A, Perleth M, Busse R (2017) Evidence-based decision-making for diagnostic and therapeutic methods: the changing landscape of assessment approaches in Germany. *Health Res Policy Syst* 15(1):89. doi:10.1186/s12961-017-0253-1
12. Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (2021) Methodik und Methodenberatung: Begutachtungsgrundlagen NUB / SEG 7. Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden - Eckpunkte der sozialmedizinischen Methodik und Methodenberatung. <https://www.mds-ev.de/themen-des-mds/methodik-und-methodenberatung-kompetenzen-des-mds/die-begutachtungs-anleitung-ausservertragliche-neue-untersuchungs-und-behandlungsmethoden-nub.html>. Letzter Zugriff 25.Juli 2021.
13. Ex P, Busse R, Henschke C (2016) Die Nutzenbewertung von nichtmedikamentösen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Welche Tragweite hat die Regelung nach § 137h SGB V? *Gesundheits- und Sozialpolitik (G&S)* (21):22–35
14. Wolf C, Best H (2010) *Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse*. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden

15. Stein P, Vollnhals S (2011) Grundlagen clusteranalytischer Verfahren. Institut für Soziologie - Universität Duisburg-Essen. https://www.uni-due.de/imperia/md/content/soziologie/stein/skript_clusteranalyse_sose2011.pdf. Zugegriffen: 25. März 2021
16. Murtagh F, Legendre P (2014) Ward's Hierarchical Agglomerative Clustering Method: Which Algorithms Implement Ward's Criterion? *J Classif* 31(3):274–295. doi:10.1007/s00357-014-9161-z
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019) Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf. Letzter Zugriff 25.Juli 2021.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020) Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500. Letzter Zugriff 25.Juli 2021.
19. Brown FM (1990) Boolean Reasoning. The Logic of Boolean Equations. Springer US, Boston, MA, s.l.
20. Röhrig B, Du Prel J-B, Wachtlin D, Blettner M (2009) Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106(15):262–268. doi:10.3238/arztebl.2009.0262
21. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (2019) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane book series. John Wiley & Sons, Chichester West Sussex, Hoboken NJ
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
23. Gartlehner G, Affengruber L, Titscher V, Noel-Storr A, Dooley G, Ballarini N, König F (2020) Single-reviewer abstract screening missed 13 percent of relevant studies: a crowd-based, randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol* 121:20–28. doi:10.1016/j.jclinepi.2020.01.005
24. DESTATIS (2019) Krankenhäuser: Einrichtungen, Betten, Patientenbewegungen. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/gd-krankenhaeuser-jahre.html>. Zugegriffen: 25. März 2021

Anhang

Anhang A

Der Anhang A bezieht sich auf Kapitel 2.

TABELLE A 1: AUSGESCHLOSSENE METHODEN INKLUSIVE BEGRÜNDUNG DES AUSSCHLUSSES

Vnr.	Bezeichnung der Methode	Begründung des Ausschlusses
4	Künstlicher Analsphinkter	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
13	Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastie	entspricht Vnr. 203
14	Fetoskopischer Tracheal-Ballonverschluss bei Zwerchfellhernie und bei vorzeitigem Blasensprung	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
16	Kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM)	CCM wurde ausgeschlossen, da die Implantationszahlen nicht trennbar von den Zahlen zu Wechseln (teils Revisionen) sind, sodass eine Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Verfahren nicht gegeben ist
17	Kiefergelenksendoprothese (Totalersatz)	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
20	Bifurkationsstenting mit Ostium protection device	entspricht Vnr. 6
23	Überlange Coils (3D) zur intrakraniellen Aneurysmathherapie (Status 1) und an anderen Lokalisationen (Status 4)	entspricht Vnr. 19
24	Hämodialyse zur Eliminierung freier Leichtketten bei Plasmozytom	entspricht Vnr. 31
26	Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents in Oberschenkelgefäße	entspricht Vnr. 126 (Änderung der Kodierung in 2017)
29	Perkutane Mitralklappenanuloplastie mit Spange	Einführung des neuen Codes erst in 2017, siehe Vnr. 203
32	Einlage beschichteter (gecoverter) Stents mit bioaktiver Oberfläche für viszerale und supraaortale Gefäße	siehe Vnr. 332
33	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, koronar	siehe Vnr. 333
34	Epiretinale Netzhautprothese	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
35	Keratoprothese, biologisch beschichtet, für die Augenhornhaut	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
37	Lungenvolumenreduktion mittels bronchoskopischer Applikation von Polymerschaum	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)

Vnr.	Bezeichnung der Methode	Begründung des Ausschlusses
39	Aszitesbehandlung mittels vollimplantierbarer Pumpe	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
45	Koronarstent, selbstexpandierend (Status 1 mindestens zwei Stents)	entspricht Vnr. 145
49	Hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung intrakranieller Aneurysmen	entspricht Vnr. 400
53	Endovaskuläre Implantation einer Herzklappenprothese / Mitralklappenanuloplastie	siehe Vnr. 201-204
54	Endovaskulärer Herzklappenersatz, perkutan-transluminal und transapikal	siehe Vnr. 201-204
55	Endovaskuläre Implantation einer Aorten- / Mitralklappenprothese [Aorta, endov.]	siehe Vnr. 201-204
56	Endovaskuläre Implantation einer Aorten- / Mitralklappenprothese [Aorta, transap.]	siehe Vnr. 201-204
57	Endovaskuläre Implantation einer Aorten- / Mitralklappenprothese [Mitr., endov.]	siehe Vnr. 201-204
58	Endovaskuläre Implantation einer Aorten- / Mitralklappenprothese [Mitr., transap.]	siehe Vnr. 201-204
59	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [0: Gefäße intrakraniell]	siehe Vnr. 359
60	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [2: Gefäße Schulter und Oberarm]	siehe Vnr. 360
61	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [3: Gefäße Unterarm]	siehe Vnr. 361
62	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [4: Aorta]	siehe Vnr. 362
63	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [5: Aortenisthmus]	siehe Vnr. 363
64	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [6: Ductus arteriosus apertus]	siehe Vnr. 364

Vnr.	Bezeichnung der Methode	Begründung des Ausschlusses
65	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [7: V. cava]	siehe Vnr. 365
66	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [8: Andere Gefäße thorakal]	siehe Vnr. 366
67	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [9: Andere Gefäße abdominal - q, r ab 2017]	siehe Vnr. 367
68	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [a: Gefäße viszeral]	siehe Vnr. 368
69	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [b: Gefäße Oberschenkel - s,t ab 2017]	siehe Vnr. 369
70	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [c: Gefäße Unterschenkel]	siehe Vnr. 370
71	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [d: Gefäßmalformationen]	siehe Vnr. 371
72	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [e: Künstliche Gefäße]	siehe Vnr. 372
73	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [f: Gefäße spinal]	siehe Vnr. 373
74	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [g: V. portae]	siehe Vnr. 374
75	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [h: A. carotis n.n.bez.]	siehe Vnr. 375
76	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [j: A. carotis communis]	siehe Vnr. 376
77	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [k: A. carotis interna extrakraniell]	siehe Vnr. 377
78	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [m: A. carotis interna extrakraniell mit A. carotis communis]	siehe Vnr. 378
79	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [n: A. carotis externa]	siehe Vnr. 379

Vnr.	Bezeichnung der Methode	Begründung des Ausschlusses
80	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [p: A. verteb- ralis extrakraniell]	siehe Vnr. 380
81	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [x: Sonstige]	siehe Vnr. 381
84	Magenschrittmacher [Implantation]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
85	Magenschrittmacher [Revision/Wechsel]	siehe Vnr. 390-397
87	Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Implantation]	entspricht Vnr. 399
88	Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Wechel, Korrektur]	für quantitative Datenanalyse aufgrund über alle Verfahren nicht einheitlich verfügba- rer bzw. v.a. disaggregierbarer Daten zu Revision/Wechsel/Entfernung ausgeschlos- sen; für AP2 relevant
89	Ereignisrekorder [Ablative Maßnahmen bei "Tachyarrhythmie"]	entspricht Vnr. 399
91	Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents in Ober- und Un- terschenkelgefäße	Betrachtung der Einzelkodes Vnr. 27 und 126
129	Perkutane Mitralklappenanuloraphie (mit Spange ggf. andere Technik)	siehe Vnr. 201-204
154	Endovaskulärer Herzklappenersatz, perkutan-transluminal und transapi- kal	siehe Vnr. 201-204
316	Kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM) [Implantation, Wechsel, Revi- sion]	CCM wurde ausgeschlossen, da die Implantationszahlen nicht trennbar von den Zah- len zu Wechseln (teils Revisionen) sind, sodass eine Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Verfahren nicht gegeben ist
317	Kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM) [Implantation, Wechsel]	CCM wurde ausgeschlossen, da die Implantationszahlen nicht trennbar von den Zah- len zu Wechseln (teils Revisionen) sind, sodass eine Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Verfahren nicht gegeben ist
318	Kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM) [Revision]	CCM wurde ausgeschlossen, da die Implantationszahlen nicht trennbar von den Zah- len zu Wechseln (teils Revisionen) sind, sodass eine Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Verfahren nicht gegeben ist

Vnr.	Bezeichnung der Methode	Begründung des Ausschlusses
348	Ösophagussphinkterimplantat, magnetisch [Revision oder Entfernung]	für quantitative Datenanalyse aufgrund über alle Verfahren nicht einheitlich verfügbarer bzw. v.a. disaggregierbarer Daten zu Revision/Wechsel/Entfernung ausgeschlossen; für AP2 relevant
362	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [4: Aorta]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
363	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [5: Aortenisthmus]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
364	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [6: Ductus arteriosus apertus]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
365	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [7: V. cava]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
371	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [d: Gefäßmalformationen]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
373	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [f: Gefäße spinal]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
374	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [g: V. portae]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
375	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [h: A. carotis n.n.bez.]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
376	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [j: A. carotis communis]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
377	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [k: A. carotis interna extrakraniell]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
378	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [m: A. carotis interna extrakraniell mit A. carotis communis]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
379	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [n: A. carotis externa]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
380	Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, nichtkoronar [p: A. vertebralis extrakraniell]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)

Vnr.	Bezeichnung der Methode	Begründung des Ausschlusses
390	Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Aggregatentfernung]	für quantitative Datenanalyse aufgrund über alle Verfahren nicht einheitlich verfügbarer bzw. v.a. disaggregierbarer Daten zu Revision/Wechsel/Entfernung ausgeschlossen; für AP2 relevant
391	Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Aggregat- und Sondenentfernung]	für quantitative Datenanalyse aufgrund über alle Verfahren nicht einheitlich verfügbarer bzw. v.a. disaggregierbarer Daten zu Revision/Wechsel/Entfernung ausgeschlossen; für AP2 relevant
392	Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Sondenkorrektur]	für quantitative Datenanalyse aufgrund über alle Verfahren nicht einheitlich verfügbarer bzw. v.a. disaggregierbarer Daten zu Revision/Wechsel/Entfernung ausgeschlossen; für AP2 relevant
393	Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Lagekorrektur des Aggregats]	für quantitative Datenanalyse aufgrund über alle Verfahren nicht einheitlich verfügbarer bzw. v.a. disaggregierbarer Daten zu Revision/Wechsel/Entfernung ausgeschlossen; für AP2 relevant
394	Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Aggregatwechsel (ohne Änderung der Sonde)]	für quantitative Datenanalyse aufgrund über alle Verfahren nicht einheitlich verfügbarer bzw. v.a. disaggregierbarer Daten zu Revision/Wechsel/Entfernung ausgeschlossen; für AP2 relevant
395	Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Aggregat- und Sondenwechsel]	für quantitative Datenanalyse aufgrund über alle Verfahren nicht einheitlich verfügbarer bzw. v.a. disaggregierbarer Daten zu Revision/Wechsel/Entfernung ausgeschlossen; für AP2 relevant
396	Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Sondenwechsel]	für quantitative Datenanalyse aufgrund über alle Verfahren nicht einheitlich verfügbarer bzw. v.a. disaggregierbarer Daten zu Revision/Wechsel/Entfernung ausgeschlossen; für AP2 relevant
397	Ereignisrekorder, implantierbar, bei Vorhofflimmern [Kupplungskorrektur]	für quantitative Datenanalyse aufgrund über alle Verfahren nicht einheitlich verfügbarer bzw. v.a. disaggregierbarer Daten zu Revision/Wechsel/Entfernung ausgeschlossen; für AP2 relevant
401	Hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung peripherer Aneurysmen [Schulter und Oberarm]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
402	Hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung peripherer Aneurysmen [Unterarm]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)
411	Hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung peripherer Aneurysmen [Unterschenkel]	Nicht-Erfüllung von Kriterium 4 (≥ 100 Fälle in mindestens einem Abrechnungsjahr)

Abbildungsverzeichnis zu Ergebnissen und graphischen Analysen

Tabelle A 2 stellt ein Abbildungsverzeichnis dar, das alle Abbildungen mit Ergebnissen des zweiten Kapitels beschreibt. In der ersten Spalte befindet sich die Abbildungsnummer, gefolgt von dem Titel der Abbildungen. Abbildungen, die nicht mit A beginnen, befinden sich direkt in Kapitel 2.

Die Spalte „Beschreibung“ erläutert kurz den Inhalt der Abbildungen und unter „Methoden“ wird angegeben, auf welche Methoden sich die jeweilige Abbildung bezieht. Die Spalte „Beschreibung“ enthält außerdem Angaben zu der Systematik der Abbildung (Juxtaposition/Superposition). Die Systematik der Abbildung gibt an, ob für jede Methode ein eigenes Koordinatensystem erstellt wurde, d.h. 59 einzelne Graphiken nebeneinander vorliegen („Juxtaposition“), oder ob die Datenpunkte aller Methoden in dasselbe (globale) Koordinatensystem eingetragen wurden („Superposition“).

TABELLE A 2: VERZEICHNIS ZU ALLEN ABBILDUNGEN UND ERGEBNISSEN VON KAPITEL 2

Abb. Nr.	Titel	Beschreibung	Methoden
2.1	Verlaufskurven aller Methoden für Fälle und Krankenhäuser in Juxtaposition	Jeweils Anzahl der Fälle und Anzahl der Krankenhäuser über die Jahre geplottet; Übersicht aller 59 Methoden in Juxtaposition	alle
A 1	Verlaufskurven aller Methoden für Fälle und Krankenhäuser in Juxtaposition mit einheitlichen Werten der y-Achse	Jeweils Anzahl der Fälle und Anzahl der Krankenhäuser über die Jahre geplottet, y-Achsen limitiert auf 43.000 Fälle und 800 Krankenhäuser, um eine Vergleichbarkeit der Methoden auf einen ersten Blick zu erlangen; Übersicht aller 59 Methoden in Juxtaposition	alle
2.2	Verlaufskurven aller Methoden für Fälle über Krankenhäuser in Juxtaposition	Anzahl der Fälle (y-Achse) über Anzahl der Krankenhäuser (x-Achse) geplottet; somit kann der Zusammenhang zwischen Fällen und Krankenhäusern untersucht werden; Übersicht aller 59 Methoden in Juxtaposition	alle
2.3	Prozentuale Veränderung der Fälle zum Vorjahr in Juxtaposition	Prozentuale Veränderung der Fallzahlen zum Vorjahr (y-Achse) über die Jahre; Übersicht aller 59 Methoden in Juxtaposition	alle
2.4	Durchschnittliche Anzahl an Fällen und Krankenhäusern je Methoden in Superposition	Durchschnittliche Anzahl der Fälle (y-Achse) über durchschnittliche Anzahl der Krankenhäuser (x-Achse) je Methode geplottet; somit kann der Zusammenhang zwischen Fällen und Krankenhäusern untersucht werden; Übersicht aller 59 Methoden in Superposition	alle
A 2	Typ 1 kontinuierliche Zunahme	Für die Methoden innerhalb des Typs Nr. 1 „Kontinuierliche Zunahme“ jeweils Anzahl der Fälle über die Jahre geplottet; Übersicht der 15 Methoden in Juxtaposition	25, 30, 40, 43, 48, 86, 92, 201, 332, 360, 361, 367, 369, 370, 372
A 3	Typ 2 kontinuierliche Abnahme	Für die Methode innerhalb des Typs Nr. 2 „Kontinuierliche Abnahme“ jeweils Anzahl der Fälle über die Jahre geplottet; Übersicht der einen Methode in Juxtaposition	145

Abb. Nr.	Titel	Beschreibung	Methoden
A 4	Typ 3 Einstellung einer Sättigung	Für die Methoden innerhalb des Typs Nr. 3 „Einstellen einer Sättigung“ jeweils Anzahl der Fälle über die Jahre geplottet; Übersicht der 3 Methoden in Juxtaposition	2, 22, 333
A 5	Typ 4 Lokales Maximum	Für die Methoden innerhalb des Typs Nr. 4 „Kontinuierliche Zunahme gefolgt von kontinuierlicher Abnahme“ jeweils Anzahl der Fälle über die Jahre geplottet; Übersicht der 10 Methoden in Juxtaposition	7, 11, 12, 18, 36, 44, 52, 82, 204, 400
A 6	Typ 5 Lokales Minimum	Für die Methoden innerhalb des Typs Nr. 5 „Kontinuierliche Abnahme gefolgt von kontinuierlicher Zunahme“ jeweils Anzahl der Fälle über die Jahre geplottet; Übersicht der 2 Methoden in Juxtaposition	203, 410
A 7	Typ 0 Komplex	Für die Methoden innerhalb des Typs Nr. 0 „Komplexer Verlauf“ jeweils Anzahl der Fälle über die Jahre geplottet; Übersicht der 28 Methoden in Juxtaposition	1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 15, 19, 21, 27, 28, 31, 38, 41, 42, 46, 47, 50, 51, 83, 126, 202, 359, 366, 368, 381, 399
A 8	Typ 0.1 nach Clusteringverfahren	Für die Methoden innerhalb des Typs Nr. 0 Gruppe 0.1 gemäß Clusteringanalyse jeweils Anzahl der Fälle über die Jahre geplottet; Übersicht der 23 Methoden in Juxtaposition	1, 3, 5, 6, 9, 10, 19, 21, 27, 28, 31, 38, 41, 42, 46, 47, 50, 51, 83, 126, 202, 366, 381
A 9	Typ 0.2 nach Clusteringverfahren	Für die Methoden innerhalb des Typs Nr. 0 Gruppe 0.2 gemäß Clusteringanalyse jeweils Anzahl der Fälle über die Jahre geplottet; Übersicht der 5 Methoden in Juxtaposition	8, 15, 359, 368, 399

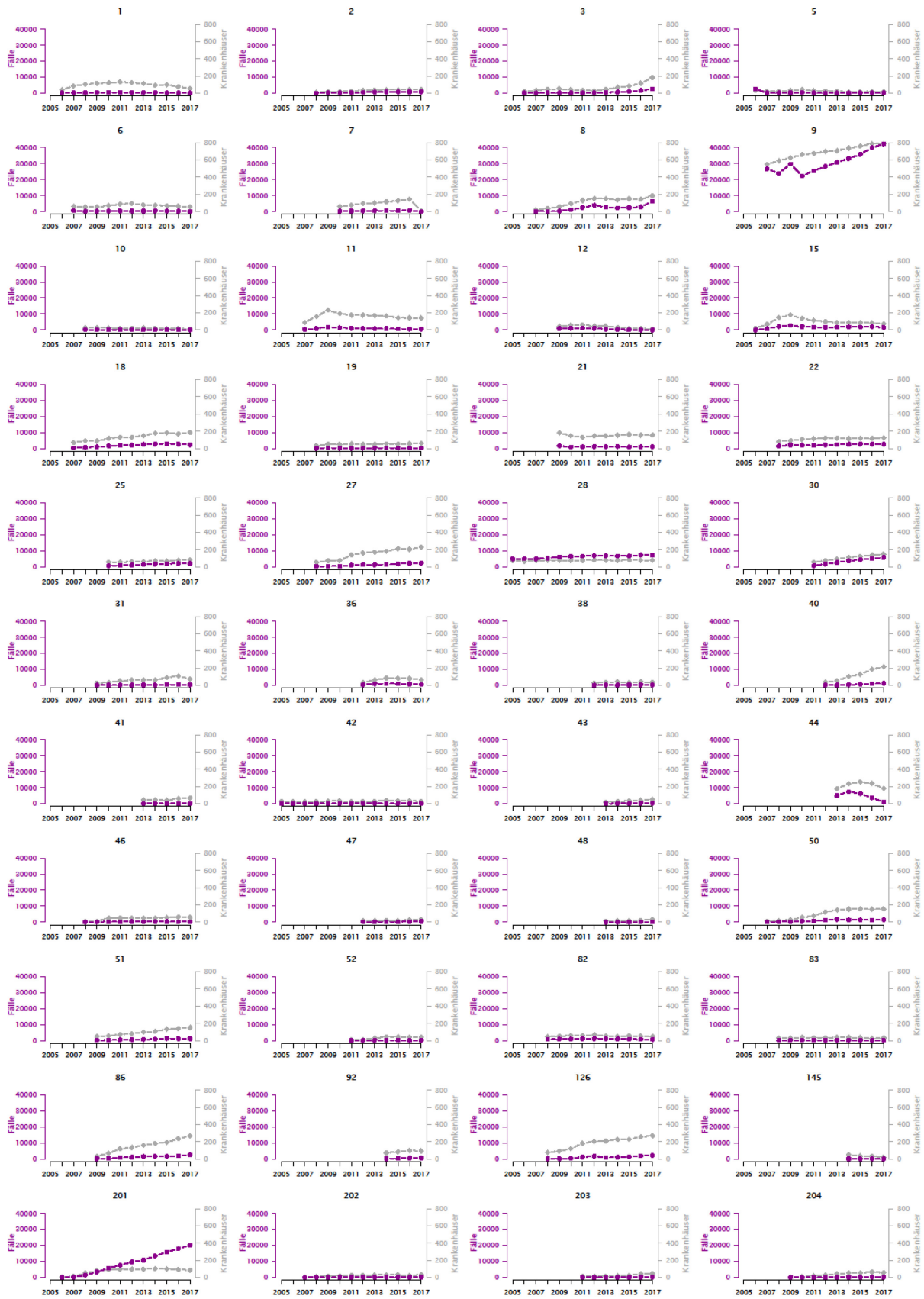


ABBILDUNG A 1: VERLAUFKURVEN FÜR FÄLLE UND KRANKENHÄUSER IN JUXTAPOSITION MIT EINHEITLICHEN WERTE DER Y-ACHSE

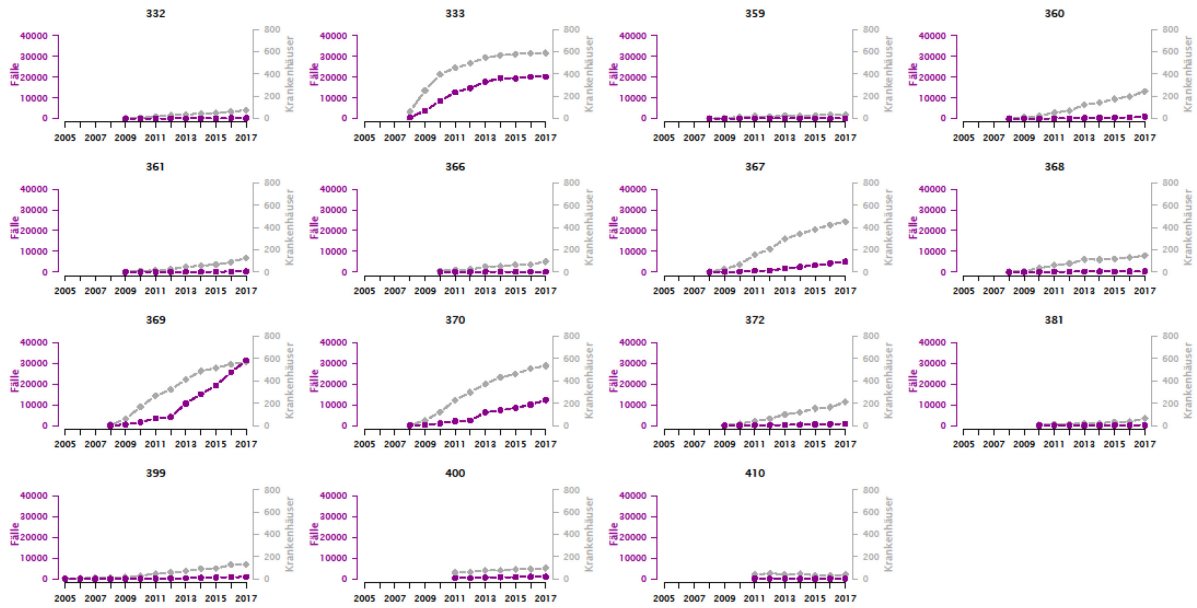


ABBILDUNG A 1: FORTSETZUNG

Typ 1: kontinuierliche Zunahme

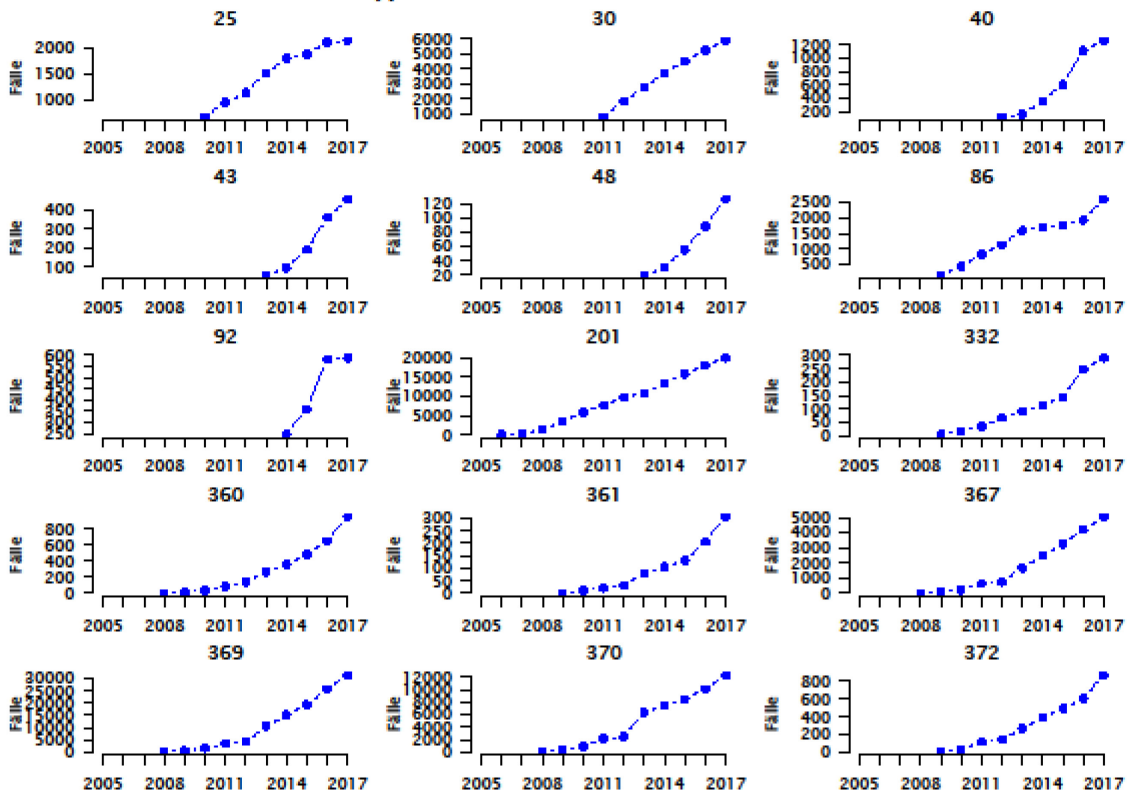


ABBILDUNG A 2: TYP 1 KONTINUIERLICHE ZUNAHME

Typ 2: kontinuierliche Abnahme

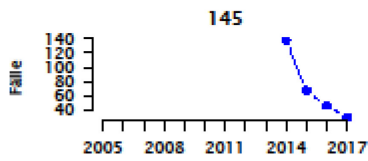


ABBILDUNG A 3: TYP 2 KONTINUIERLICHE ABNAHME

Typ 3: Einstellen einer Sättigung

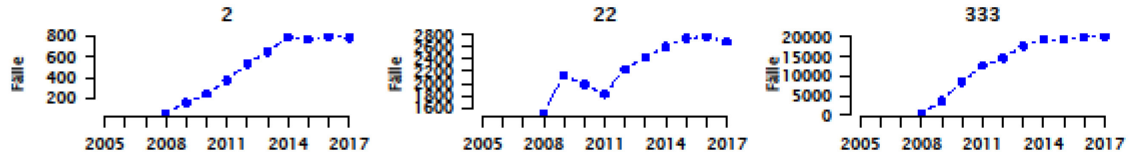


ABBILDUNG A 4: TYP 3 EINSTELLUNG EINER SÄTTIGUNG

Typ 4: Wendepunkt 1

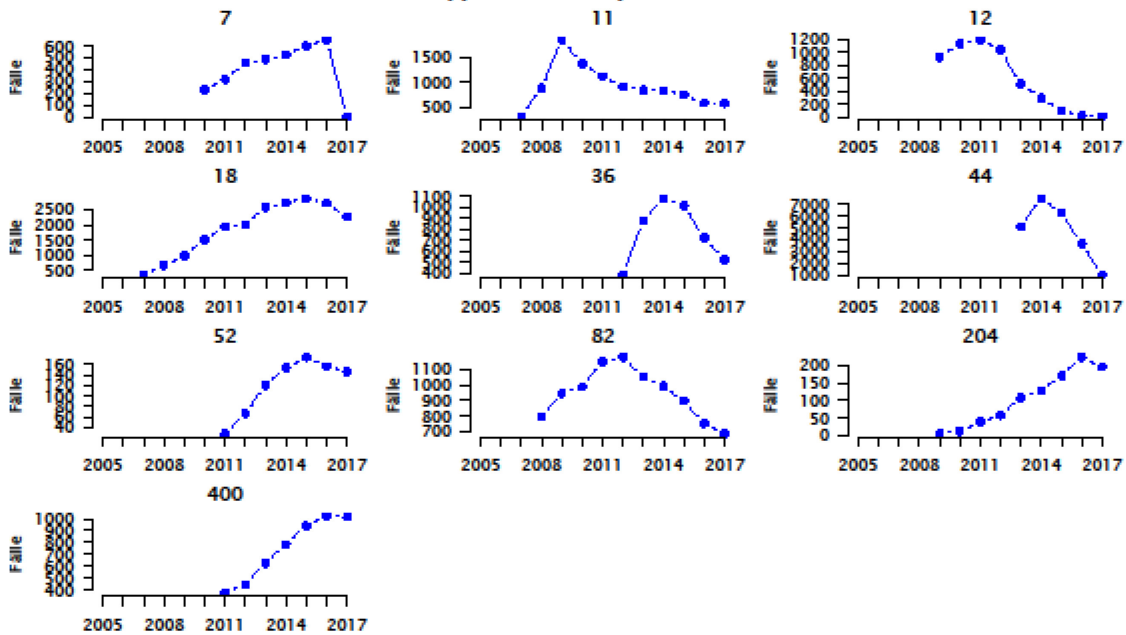


ABBILDUNG A 5: TYP 4 LOKALES MAXIMUM

Typ 5: Wendepunkt 2

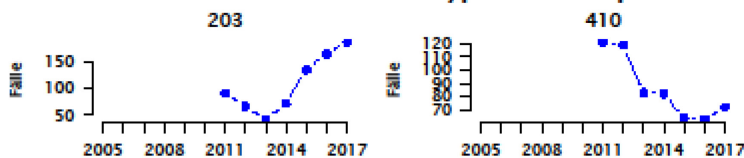


ABBILDUNG A 6: TYP 5 LOKALES MINIMUM

Typ 0: Komplex

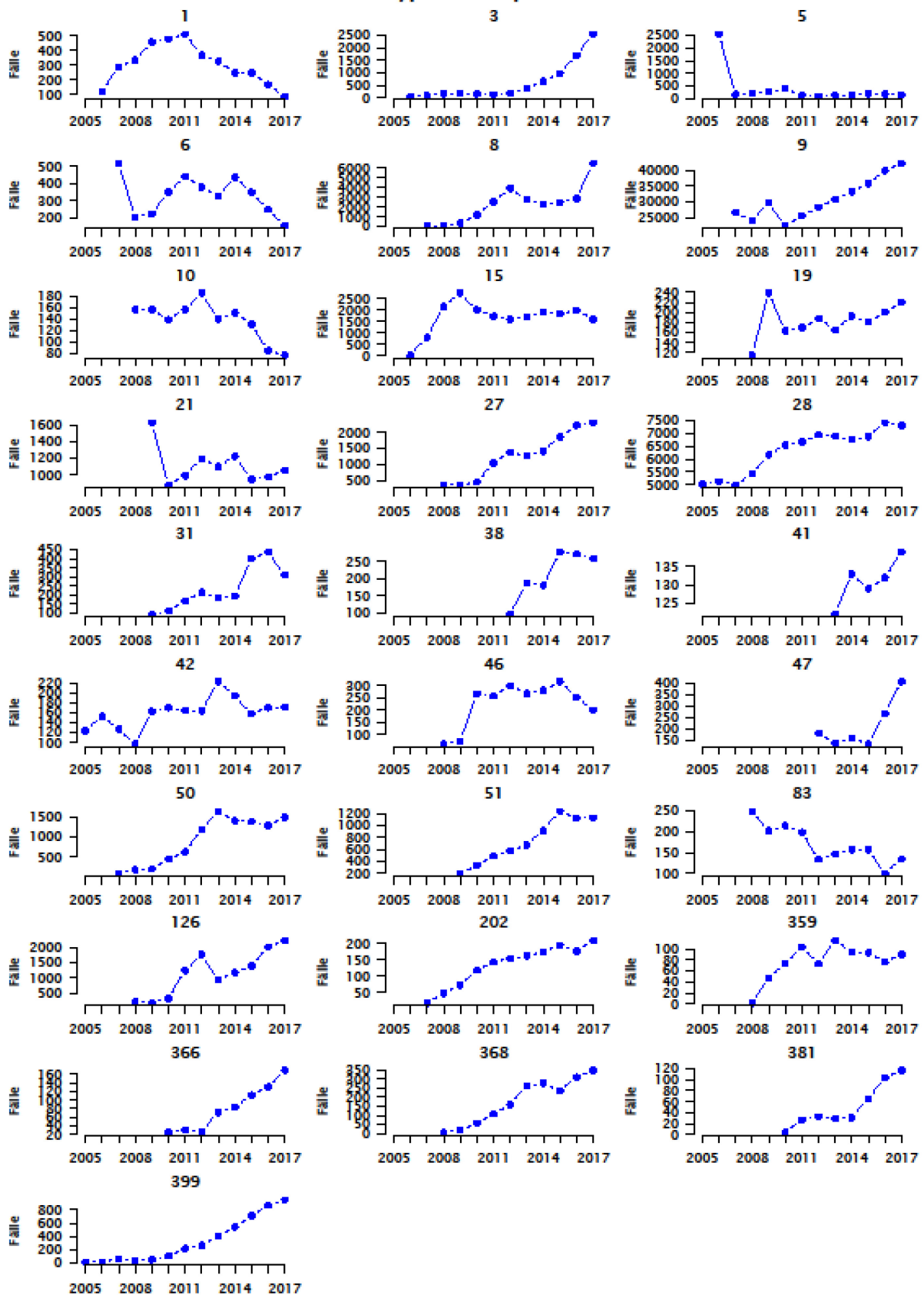


ABBILDUNG A 7: TYP 0 KOMPLEX

Typ 0.1 nach Clusteringverfahren

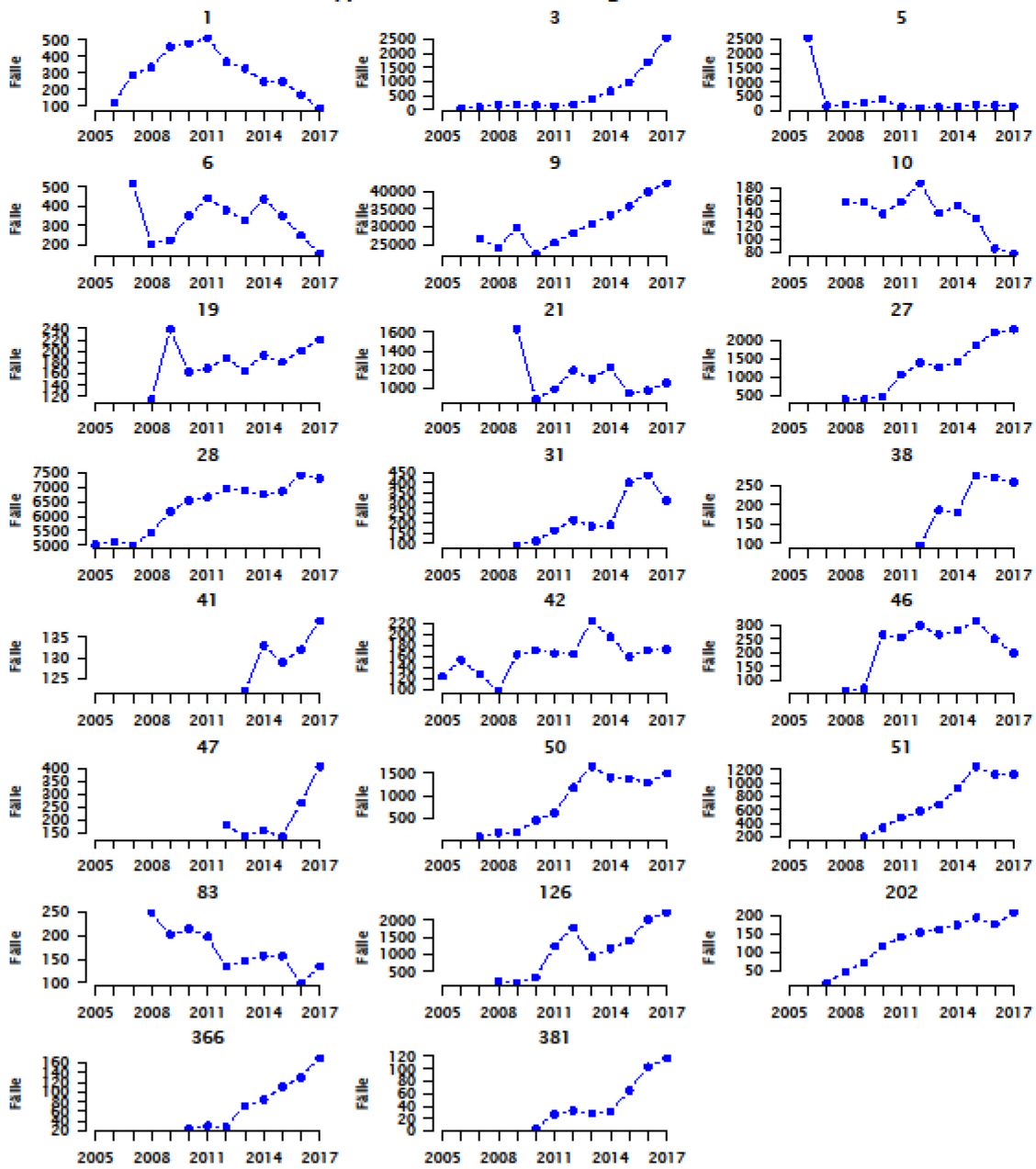


ABBILDUNG A 8: TYP 0.1 NACH CLUSTERINGVERFAHREN

Typ 0.2 nach Clusteringverfahren

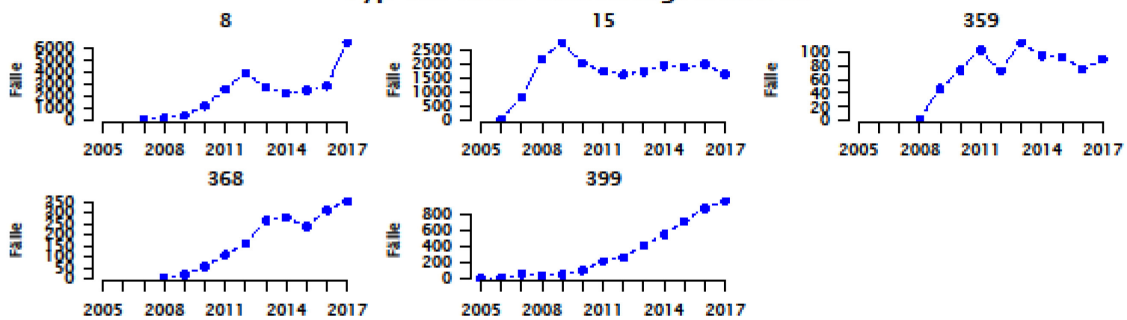


ABBILDUNG A 9: TYP 0.2 NACH CLUSTERINGVERFAHREN

TABELLE A 3: VORLAGE DER ERSTEN UND ZWEITEN SEITE DES EXTRAKTIONSBogens

Vnr. , TECHNOLOGIE

<p>Vnr. , TECHNOLOGIE Beschreibung der Technologie:</p>
<p>Zusammenfassung der Ergebnisse: Wie viele Gutachten gibt es zu der Technologie, wie viele Studien welchen Designs und Evidenzklasse wurden identifiziert?</p> <p>Zusammenfassung Studienqualität</p> <p>Zusammenfassung Studienergebnisse</p>
<p>Empfehlung (zuletzt verfügbares Gutachten): Jahr</p> <p>Gab es zwischenzeitlich eine Änderung der Empfehlung? (Ja/Nein, falls ja, in welchem Jahr und welche Empfehlung)</p>

Vnr. , TECHNOLOGIE

MDS Gutachten		Angaben zur Studie				Endpunkte**					Ergebnisse	
Jahr	PICOS - Kriterien	Studienanzahl	Studie (Jahr)	Studiendesign	LoE*	Patientenanzahl	Primärer Endpunkt der Studie	Mortalität	Morbidität			Unerwünschte Ereignisse
									Komplikationen	Weitere morbiditätsbezogene Endpunkte		
xxxx (Erstgutachten)	P: I: O: S:						• xxx • xxx • xxx					
xxxx (Follegutachten)	PICOS bzw. „Wie xxxx“											
xxxx (zuletzt verfügbares Gutachten)	PICOS bzw. „Wie xxxx“											

Abkürzungen: HRQoL - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life), LoE - Evidenzlevel, MDS - Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V., PICOS - Patientengruppe, Zielintervention, Kontrollintervention, Endpunkte und Studiendesign der zu identifizierenden Studien

Anmerkungen: * Evidenzlevel basierend auf der Verfahrensordnung des G-BA, 2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden sowie Erprobung, § 11 Abs. 2 und 3; ** Die Endpunkte werden in vergleichenden Studien anhand der festgestellten Effekte markiert: „+“ = positiver Effekt, „-“ = negativer Effekt, „/“ = kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bzw. der Effekt entspricht dem der Kontrollintervention; Bei nicht-vergleichenden Studien markiert „x“ die erhobenen bzw. dargestellten Endpunkte

Referenzen:

Anhang B: Steckbriefe

Der Anhang B bezieht sich auf Kapitel 3.

Pumpless Extracorporeal Lung Assist (PECLA)

KEY POINTS

- Es wurden insgesamt 35 Publikationen identifiziert. Zur Hälfte beziehen sich diese auf nichtvergleichende Studien, dazu kommen acht retrospektive vergleichende Studien und eine RCT. Insgesamt ist der Evidenzkörper durch viele systematische Übersichtsarbeiten geprägt, die sich allerdings auf wenige Publikationen mit geringen Evidenzlevels beziehen.
- Die Technologie erlangte 2002 das CE-Kennzeichen, im Jahr 2006 folgt die Dokumentation über OPS-Code sowie die einmalige Vergütung mittels eines NUB-Entgelts (Status 1). Die Fallzahlen und die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser nehmen bis 2011 stetig zu, danach folgen eine Abnahme der Fallzahlen bis unter das Ausgangsniveau und ein ähnlicher Verlauf der Anzahl der anwendenden Krankenhäuser.
- Die Schlussfolgerungen von Studien höherer Evidenzstufe, die erst ab 2009 vorliegen, sind ausnahmslos indifferent oder unschlüssig hinsichtlich der Überlegenheit der Technologie und können somit einen Umschwung bewirkt haben.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Das Verfahren „Pumpless Extracorporeal Lung Assist“ (PECLA) oder auch interventionelle extrakorporale Lungenunterstützung (ILA) ist ein extrakorporales Lungenunterstützungssystem. Es dient als Überbrückungsverfahren, welches den Gasaustausch bei akutem Lungenversagen bei potenziell therapierbaren Erkrankungen übernimmt [1]. Das PECLA-System wird im Gegensatz zur verbreiteten extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) vorrangig beim primär hyperkapnischen oder hypoxischen Lungenversagen eingesetzt [2, 3]. Diese Tatsache ist durch die Funktionsweise begründet. Durch einen pumpenlosen Aufbau und einen „Low-resistance“-Oxygenator kann zwar eine suffiziente Decarboxylierung, jedoch keine ausreichende Oxygenierung gewährleistet werden. Das System nutzt den arteriovenösen Druckgradienten, sodass der Blutfluss durch das Gasaustauschmodul vom Herzzeitvolumen der PatientInnen abhängt [2]. PECLA stellt im Vergleich zu den pumpenbetriebenen Alternativen venöse extrakorporale Membranoxygenierung (vv-ECMO) und veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (va-ECMO) eine nebenwirkungsärmere Alternative dar, da beispielsweise keine systemische Heparinisierung notwendig ist. Bei PatientInnen mit einer Einschränkung der Pumpfunktion des Herzens hingegen wird eine pumpenbetriebene Unterstützung notwendig, um für eine ausreichende Oxygenierung zu sorgen. Als Goldstandard bei akutem Lungenversagen gilt die lungenprotektive Beatmungstherapie mit ggf. zusätzlicher Lagerungstherapie.

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Als interventionelle extrakorporale Lungenunterstützung ist in Deutschland nur das Produkt Novalung des gleichnamigen Herstellers (seit 2019 Xenios AG) zugelassen. Dieses erlangte das CE-Kennzeichen im Jahr 2002 [6]. Das Produkt ist aus einer Forschung am Universitätsklinikum Regensburg entstanden [7]. Erstattet wurde PECLA im Jahr 2006 mit der Einführung des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) über Entgelte für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, sog. NUB-Entgelte (NUB-Status 1), sofern Entgelte mit den Krankenkassen verhandelt wurden. Seit 2007 bis zum jetzigen Zeitpunkt wird die Technologie über ein unbewertetes Zusatzentgelt finanziert.

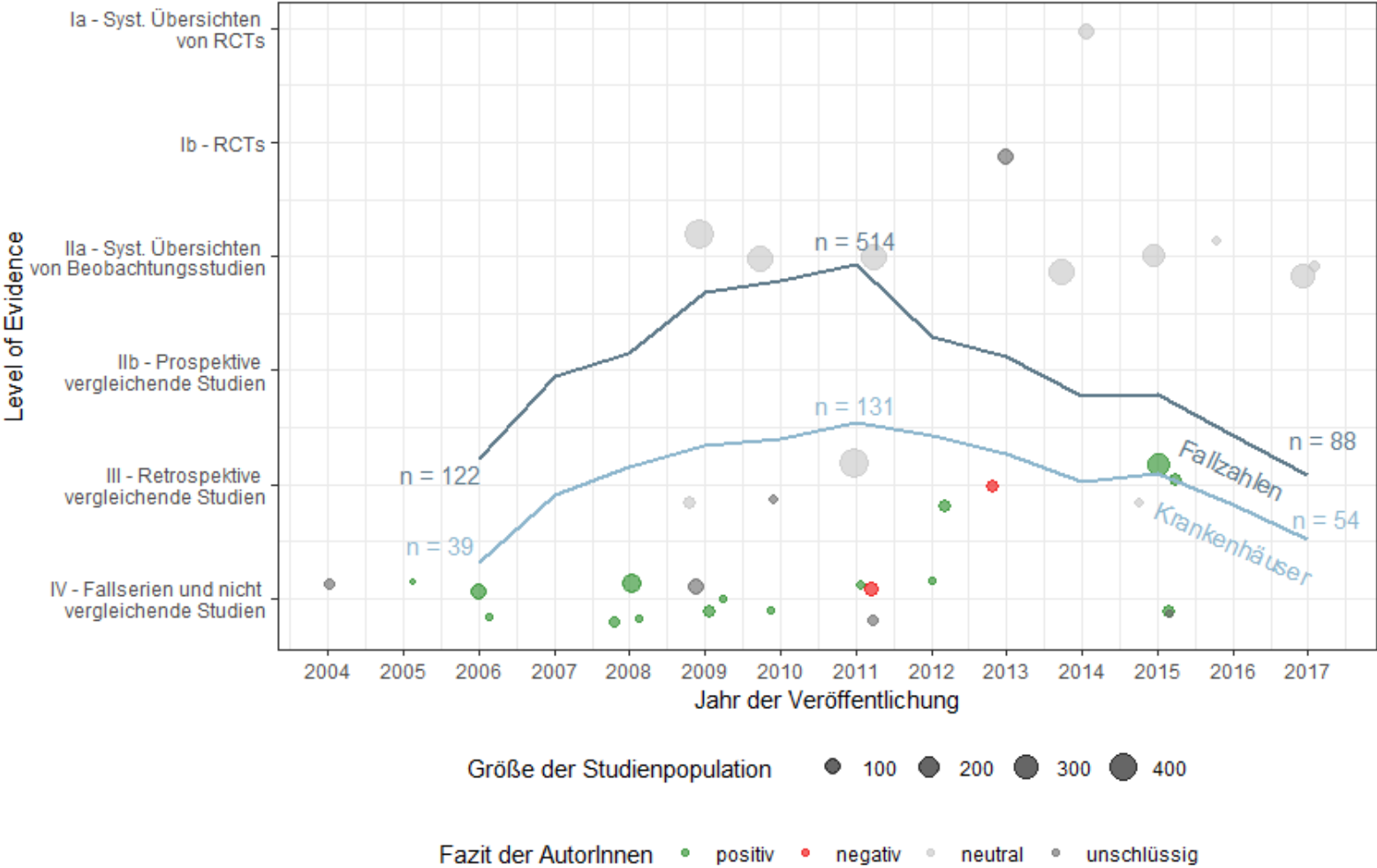


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

KENNZAHLEN DER ANWENDUNG

Die Anzahl der Krankenhausfälle wurde auf Grundlage des OPS 8-852.2 berechnet, welcher die Anwendung von PECLA eindeutig abbildet. Nach der Einführung des Codes im Jahr 2006 stieg die Anzahl der Krankenhausfälle sowie der anwendenden Krankenhäuser bis zum Jahr 2011 kontinuierlich von 122 auf 514 Fälle bzw. von 39 auf 131 Krankenhäuser an. Nach 2011 sinken die Fallzahlen stetig bis auf 88 Fälle im Jahr 2017. Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser nimmt bis auf 54 im Jahr 2017 ab, erfährt jedoch im Jahr 2015 einen kleinen Anstieg, während die Fallzahlen konstant bleiben.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Für das Verfahren PECLA wurde ein Rückruf im Jahr 2006 identifiziert. Als Grund werden ein mögliches Lockern und Ablösen der Schlauchverbindung sowie eine mögliche Leckbildung am Produkt und ein möglicher Blutverlust der PatientInnen genannt. Im Rückruf benannte Chargen des Produkts Novalung waren sofort vom Markt zu nehmen [8].

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Im Zeitraum von 2004 bis 2017 konnten zwei Leitlinien identifiziert werden, die PECLA erwähnen. Die AutorInnen der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ aus dem Jahr 2015 erwähnen lediglich, dass PECLA eine Therapiemöglichkeit bei Lungenversagen darstellt [9]. Auch die AutorInnen der S3-Leitlinie für „Invasive Beatmung“ von 2017 [5] benennen PECLA als Verfahren zur extrakorporalen Kohlenstoffdioxidelimination. In ihrer Empfehlung beziehen sie sich vorrangig auf die einzige derzeit vorliegende prospektive randomisierte Studie von Bein et al. [10]. Sie schlussfolgern: „Aufgrund der fehlenden Evidenz für positive Effekte auf kritische Outcome-Parameter wie Überleben oder Beatmungsdauer durch den Einsatz der arterio-venösen und veno-venösen low-flow Verfahren für das beschriebene Patientenkollektiv, hingegen sicheren Hinweisen für potentielle Nachteile durch Komplikationen oder erhöhte Transfusionsinzidenz hat die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen die Anwendung von low-flow Systemen zur Reduktion der Beatmungsinvasivität oder zur Vermeidung oder Verkürzung von invasiver Beatmung ausgesprochen“ [5].

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im Zeitraum von 2004 bis 2017 konnten insgesamt 35 Publikationen zu Studien des Evidenzlevels I bis IV (engl. Level of Evidence, LoE) identifiziert werden. Der Evidenzkörper besteht etwa zur Hälfte (17/35) aus Publikationen nichtvergleichender Studien (LoE IV), acht Publikationen zu vergleichenden Studien (LoE III), sieben systematischen Übersichtsarbeiten [4, 11–16], einer RCT [10] und zwei HTA [7, 17].

Publikationen eines höheren Evidenzlevels sind erst ab 2010 verfügbar. Zum Ende des Auswertungszeitraums nimmt die Anzahl an Publikationen mit geringem Evidenzlevel ab, während die LoE I und II überwiegen. Die jahresdurchschnittliche Populationsgröße der eingeschlossenen Studien nimmt mit den Jahren zu. Insgesamt liegt der Durchschnitt bei 110 TeilnehmerInnen (Spanne: 5-464). Die Anzahl an Publikationen pro Jahr ist ab 2008 relativ gleichmäßig verteilt. Zuvor liegen sehr wenige, ausschließlich nichtvergleichende Studien vor.

Der größte systematische Review wurde vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (HTA) veröffentlicht und schloss insgesamt 11 Fallserien an 462 PatientInnen ein [7]. Die größte Studienpopulation innerhalb einer retrospektiven Beobachtungsstudie war nach einigen Jahren der Anwendung im Jahr 2011 vorzufinden [18]. Die einzige identifizierte RCT aus dem Jahr 2013 [10] ist zudem die einzige eingeschlossene Publikation (zu PECLA) des systematischen Reviews von Munshi et al. [16], sodass beide dieselben 79 PatientInnen auswerten.

Im Zeitraum bis 2017 konnte eine RCT (NCT00538928 – Xtravent) in der Recherche im Studienregister der National Library of Medicine (NLM) und auf der internationalen Studienregister-Plattform der Weltgesundheitsorganisation identifiziert werden. Die hinterlegte Publikation [10] war bereits Bestandteil des Ergebniskörpers der systematischen Literaturrecherche.

¹Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Insgesamt überwiegt mit 18 von 35 die Anzahl an Publikationen mit neutralen oder unschlüssigen Ergebnissen. Lediglich in zwei Publikationen werden negative Aussagen getroffen, während 15 Publikationen positive Schlussfolgerungen seitens der AutorInnen aufweisen. Über den Auswertungszeitraum nimmt die Anzahl an positiven Ergebnissen ab, wenngleich im Jahr 2015 wiederum vermehrt Studien mit positivem Fazit veröffentlicht wurden. Alle Publikation der höheren Evidenzlevel (LoE I und II) kommen zu einer neutralen oder unschlüssigen Schlussfolgerung hinsichtlich der Anwendung von PECLA. Die überwiegend positive Resonanz wird somit durch Studien geringer Evidenzlevel generiert. Die beiden Publikationen mit negativen Schlussfolgerungen wurden 2011 [19] und 2013 [20] veröffentlicht. In der retrospektiven Studie von Kielstein et al. [19] erhöht der Einsatz von PECLA die Mortalitätsraten bei PatientInnen mit akutem Nierenversagen. Ried et al. [20] schlussfolgern, dass PECLA im Vergleich zur vv-ECMO eine hochspezialisierte Behandlungsoption darstellt. Aufgrund von reduzierten Komplikationsraten, einer besseren Oxygenierung und überlegenen Kurzzeit-Outcomes ermutigen sie zum Einsatz von vv-ECMO.

Bein et al. [10] untersuchten in der einzigen vorliegenden prospektiven randomisierten multizentrischen Studie eine Strategie mittels Kombination aus ultraprotektiver Beatmung (Tidalvolumen von ca. 3 ml/kgKG) und Einsatz einer PECLA im Vergleich zu einer lungenprotektiven Beatmung ohne extrakorporale Membranoxygenierung bezogen auf die primären Endpunkte „beatmungsfreie Tage (VFD)“ an Tag 28 und 60. Innerhalb der PECLA-Gruppe konnten eine signifikante Reduzierung des Atemminutenvolumens sowie eine frühzeitigere Spontanisierung der Patienten gezeigt werden ohne signifikante Unterschiede in der Sterblichkeit oder beatmungsfreien Tagen im Gesamtkollektiv. So schlussfolgern die AutorInnen, dass es noch aussteht, ob das Verfahren die Überlebensrate von PatientInnen mit akuten Lungenversagen verbessert [10].

Der HTA aus Kanada [17] schlussfolgert auf Grundlage von Fallserien, dass PECLA zu einer signifikanten Decarboxylierung und zum Ausgleich der Azidose sowie zu einem verbesserten Sauerstofftransfer führe. Aussagen zum Langzeitüberleben können aufgrund der damals mangelnden Studienlage nicht getroffen werden. Dennoch lag die Krankenhaussterblichkeit zwischen 20 und 65 % und es konnten Ischämien der Beine mit Amputationen beobachtet werden.

Die Auswertung des systematischen Reviews vom Ludwig Boltzmann Institut für HTA kommt zu dem Entschluss, dass die Aufnahme von PECLA in den Leistungskatalog nicht zu empfehlen sei. Es begründet seine Entscheidung damit, wie einige andere Publikationen, dass die vorhandene Evidenz für eine Nutzenbeurteilung nicht ausreiche [7].

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Diese eine eingeschlossene RCT zeigt ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Über den Auswertungszeitraum nahm sowohl die Anzahl der Veröffentlichungen als auch das Evidenzlevel der Studien zu. Der im Jahr 2006 veröffentlichte Rückruf zweier Chargen vermag die Zunahme abgeschwächt haben, scheint jedoch keinen direkten Einfluss auf die anfangs zunehmenden Fallzahlen zu haben. Bis zum Jahr 2008 lassen sich überwiegend positiv schlussfolgernde Publikationen, wenn auch zu Studien mit geringem Evidenzlevel, auffinden. Die Einführung des OPS-Codes und einer Eingruppierung in den NUB-Status 1 zwei Jahre zuvor haben zudem vermutlich zur anfänglichen Zunahme der anwendenden Krankenhäuser und der Fallzahlen beigetragen. Zwischen den Jahren 2009 und 2011 werden die ersten systematischen Übersichtsarbeiten sowie die erste größere vergleichende Studie veröffentlicht, die zwar keine negativen Schlussfolgerungen ziehen, jedoch auch keine Empfehlung für den Einsatz von PECLA aussprechen.

Das Jahr 2011 ist als Wendepunkt der Fallzahlen anzusehen, welcher mit der ersten negativ schlussfolgernden Publikation zusammenfällt. Diese ist allerdings von niedrigem Evidenzlevel (IV) und umfasst zudem wenig PatientInnen. Im Jahr 2013 folgen die zweite Veröffentlichung mit negativem Fazit sowie die erste RCT, die sich hinsichtlich der Überlegenheit der Methode unschlüssig ist. Weitere indifferente systematische Übersichtsarbeiten folgen ab 2014. Die leichte Zunahme der anwendenden Krankenhäuser sowie die stagnierenden Fallzahlen zwischen 2014 und 2015 können mit der vorliegenden Recherche nicht erklärt werden. Die daraufhin wieder folgende Abnahme deckt sich mit dem zuvor genannten Evidenzkörper. Ein Einfluss der Leitlinien wird nicht vermutet, da die S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ im Jahr 2015 keinen Bezug zum Einsatz der Technologie nimmt und die S3-Leitlinie für „Invasive Beatmung“, die sich aufgrund fehlender Evidenz gegen den Einsatz von PECLA ausspricht, erst im Jahr 2017 veröffentlicht wurde. Weiterhin ist nach 2007 keine Änderung der Finanzierungssituation identifiziert worden, die die Entwicklung beeinflussen könnte.

Insgesamt ist der Wendepunkt, der sich in den Fallzahlen abbildet, wohl nicht durch die zwei Studien mit negativen Ergebnissen adäquat zu erklären. Allerdings steht die Entwicklung der Anwendung der Technologie nicht im Gegensatz zu den indifferenteren und unschlüssigen Ergebnissen von Studien mit hohem Evidenzlevel ab 2010. Diese kommen oftmals zu dem Schluss, dass die vorhandene Evidenz für ein eindeutiges Fazit nicht ausreicht. Ein eindeutiger Einfluss der einzigen RCT mit unschlüssigen Ergebnissen konnte jedoch nicht verzeichnet werden.

LITERATUR

1. Müller T, Bein T, Philipp A, Graf B, Schmid C, Riegger G (2013) Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults: a treatment rediscovered. *Dtsch Arztebl Int* 110(10):159–166. doi:10.3238/arztebl.2013.0159
2. Pilarczyk K, Trummer G, Jakob H-G, Dusse F, Marggraf G (2013) Extrakorporale Herz- und Lungenersatzverfahren: „Extracorporeal membrane oxygenation“, „extracorporeal life support“ und „pumpless extracorporeal lung assist“. *Z Herz Thorax Gefasschir* 27(1):37–48. doi:10.1007/s00398-012-0984-9
3. Philipp A, Foltan M, Gietl M, Reng M, Liebold A, Kobuch R, Keyl C, Bein T, Müller T, Schmid F-X, Birnbaum DE (2003) Interventionelle extrakorporale Lungenunterstützung (ILA) mittels arterio-venösem Shunt und einem neu entwickelten Low Resistance Lung Assist Device (LAD). *Kardiotechnik* 12:7–12
4. Fitzgerald M, Millar J, Blackwood B, Davies A, Brett SJ, McAuley DF, McNamee JJ (2014) Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure secondary to the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Crit Care* 18(3):222. doi:10.1186/cc13875
5. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz, AWMF Leitlinien-Register Nr. 001/021
6. Walles T (2007) Clinical experience with the iLA Membrane Ventilator pumpless extracorporeal lung-assist device. *Expert Rev Med Devices* 4(3):297–305. doi:10.1586/17434440.4.3.297
7. Piso B, Mathis S, Geiger-Gritsch S (2009) Pumpless extracorporeal lung assist (PECLA). Systematischer Review
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Rückruf des Produktes iLA interventional Lung Assist Membrane Ventilator von NovaLung, Datum: 29.09.2006, Referenznummer: 02630/06. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/DE/12/2006/02630-06_kundeninfo_de.html. Zugegriffen: 30. November 2020
9. S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin aktueller Stand: 08/2015
10. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M, Philipp A, Wernecke K-D, Lubnow M, Slutsky AS (2013) Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 39(5):847–856. doi:10.1007/s00134-012-2787-6
11. Schmidt M, Hodgson C, Combes A (2015) Extracorporeal gas exchange for acute respiratory failure in adult patients: a systematic review. *Crit Care* 19:99. doi:10.1186/s13054-015-0806-z
12. Taccone FS, Malfertheiner MV, Ferrari F, Di Nardo M, Swol J, Broman LM, Vercaemst L, Barrett N, Pappalardo F, Belohlavek J, Mueller T, Lorusso R, Belliato M (2017) Extracorporeal CO₂ removal in critically ill patients: a systematic review. *Minerva Anestesiol* 83(7):762–772. doi:10.23736/S0375-9393.17.11835-3
13. Trahanas JM, Lynch WR, Bartlett RH (2017) Extracorporeal Support for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Bright Future. *J Intensive Care Med* 32(7):411–420. doi:10.1177/0885066616663119
14. Wong I, Vuylsteke A (2011) Use of extracorporeal life support to support patients with acute respiratory distress syndrome due to H1N1/2009 influenza and other respiratory infections. *Perfusion* 26(1):7–20. doi:10.1177/0267659110383342

15. Collaud S, Benden C, Ganter C, Hillinger S, Opitz I, Schneiter D, Schuepbach R, Inci I, Weder W (2016) Extracorporeal Life Support as Bridge to Lung Retransplantation: A Multicenter Pooled Data Analysis. *Ann Thorac Surg* 102(5):1680–1686. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.05.014
16. Munshi L, Telesnicki T, Walkey A, Fan E (2014) Extracorporeal life support for acute respiratory failure. A systematic review and metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc* 11(5):802–810. doi:10.1513/AnnalsATS.201401-012OC
17. (2010) Extracorporeal lung support technologies - bridge to recovery and bridge to lung transplantation in adult patients. An evidence-based analysis. Ontario health technology assessment series, vol. 10, no. 5. Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, Toronto, Ont.
18. Flörchinger B, Philipp A, Klose A, Hilker M, Kobuch R, Rupprecht L, Keyser A, Pühler T, Hirt S, Wiebe K, Müller T, Langgartner J, Lehle K, Schmid C (2008) Pumpless extracorporeal lung assist: a 10-year institutional experience. *Ann Thorac Surg* 86(2):410-7; discussion 417. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.04.045
19. Kielstein JT, Tolk S, Hafer C, Heiden A, Wiesner O, Kühn C, Hadem J, Hoepfer MM, Fischer S (2011) Effect of acute kidney injury requiring extended dialysis on 28 day and 1 year survival of patients undergoing interventional lung assist membrane ventilator treatment. *BMC Nephrol* 12:15. doi:10.1186/1471-2369-12-15
20. Ried M, Bein T, Philipp A, Müller T, Graf B, Schmid C, Zonies D, Diez C, Hofmann H-S (2013) Extracorporeal lung support in trauma patients with severe chest injury and acute lung failure: a 10-year institutional experience. *Crit Care* 17(3):R110. doi:10.1186/cc12782

Excimer-Laser-Extraktion von Schrittmacher- & Defibrillatorelektroden

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper (n = 61) gestaltet sich vorrangig aus Studien des Evidenzlevels IV (vor allem nichtvergleichende Studien), zu denen zum Teil keine Angabe zu Patientenzahlen vorliegt. Die Autorenbewertungen sind mehrheitlich unschlüssig hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit.
- Die Technologie wird seit 2008 in Deutschland angewendet. Die Kurvenverläufe der Entwicklung der Fallzahlen und der Anzahl anwendender Krankenhäuser verhalten sich ähnlich: Bis zum Jahr 2014 steigen die Werte jeweils und stagnieren dann bis zum Ende der Betrachtung im Jahr 2017.
- Ein Zusammenhang zwischen Fallzahlentwicklung und Evidenz kann nicht angenommen werden.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Der Excimer-Laser ist ein Gas-Laser, basierend auf Xenonchlorid, der Energieimpulse aus dem ultravioletten Lichtspektrum mit einer Wellenlänge von 308 nm sendet. Dieser findet in verschiedenen Fachdisziplinen Anwendung, unter anderem der Augenheilkunde. In der Kardiologie stellt der Excimer-Laser eine Alternative zur Entfernung der Elektroden von Herzschrittmachern und implantierbaren Defibrillatoren dar. Bei einer Temperatur von ca. 50 °C trennt der Excimer-Laser die Elektrode vom Herzgewebe, mit dem Ziel keine weiteren Implantat-Komponenten und keine Blutgefäße zu beschädigen [1, 2]. Herzschrittmacher werden z.B. im Rahmen einer kardialen Resynchronisationstherapie bei PatientInnen mit einer Herzschwäche eingesetzt [3]. Implantierbare Defibrillatoren dienen der Vorbeugung eines plötzlichen Herztods, welcher z.B. durch Vorhofflimmern eintreten kann [4]. Elektroden von Herzschrittmachern und Defibrillatoren müssen entfernt werden, wenn z.B. eine lokale Infektion vorliegt, sie defekt sind oder die Technologie durch eine andere ersetzt werden soll. Weitere Ansätze zur Entfernung von Elektroden sind unter anderem manuelles Ziehen oder elektrochirurgisches Schneiden [3].

Der Excimer-Laser wurde ursprünglich von einem einzigen Hersteller namens Spectranetics (Colorado, USA) produziert. 2017 wurde Spectranetics vom Hersteller Philips Healthcare (Niederlande) übernommen, welcher seither das Produkt mit den zugehörigen Komponenten anbietet [5, 6]. Der Excimer-Laser besteht aus einem Laser-System namens CVX-300 und Aufsätzen, den sog. Laser-Schleusen oder „Sheaths“. Je nach Aufsatz kann in verschiedenen Frequenzgrößen, d.h. Puls je Sekunde in Hz, gearbeitet werden. Die Produktnamen der Aufsätze sind SLS I und SLS II (je 40 Hz) und GlideLight (80 Hz) [7].

ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Die Technologie des Excimer-Lasers wurde im Jahr 1994 CE-zertifiziert. Ab 2005, dem Jahr der Einführung der Entgelte für Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB-Entgelte), bis zum Jahr 2016 wurde die Technologie über NUB-Entgelte finanziert (Status 1). In den Jahren 2013 bis 2016 wurde der NUB-Status 1 ausschließlich bei Fällen der DRG F18A vergeben, die auch ohne Elektrodenentfernung unter Einsatz eines Excimer-Lasers dort eingruppiert worden wären. Bei allen anderen Fällen wurde der NUB-Status 2 vergeben, d.h., hierfür wurden keine Innovationsentgelte gezahlt. Ab 2012 war der Excimer-Laser Teil des DRG-Systems.

KENNZAHLEN DER ANWENDUNG

Der Einsatz der Technologie wird über den Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 5-378.a0 abgebildet. Dieser beschreibt die Entfernung, den Wechsel oder die Korrektur eines Herzschrittmachers oder Defibrillators und beschränkt deren Elektrodenextraktion auf den Einsatz eines Excimer-Lasers. Kennzahlen zur Anwendung, d.h. Fallzahlen und die Anzahl anwendender Krankenhäuser, liegen für die Jahre 2008 bis 2017 vor (siehe Abb. 1). Die Anzahl behandelter Fälle steigt zunächst kontinuierlich vom Anfang der Betrachtung von $n = 54$ auf $n = 790$ im Jahr 2014. In den Folgejahren bleibt der Wert in etwa konstant mit geringen Ab- und Zunahmen (2015: 769, 2016: 797) und liegt im Jahr 2017 bei $n = 783$ behandelten Fällen. Die Kurve zur Anzahl anwendender Krankenhäuser entwickelt sich im Zeitverlauf gleichermaßen: Seit 2008 steigt die Anzahl an Einrichtungen gleichmäßig bis zu einem bestimmten Zeitpunkt (2014: 40). Von dort an verharrt die Kurve auf einem Niveau und die Werte schwanken in den folgenden Jahren bis zum Ende der Betrachtung gering (2015: 39, 2016: 42, 2017: 43).

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Es wurden vier Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und sechs Rückrufe für die Technologie identifiziert. Die G-BA-Beschlüsse wurden in den Jahren 2010, 2011, 2012 und 2016 erlassen und thematisieren eine OPS-Anpassung zum Einsatz des Excimer-Lasers in der Kinderherzchirurgie. Vier der Rückrufe, einer im Jahr 2009 und drei im Jahr 2012, werden mit einer fehlerhaften Katheterummantelung des SLS-II-Aufsatzes, die sich während des Gebrauchs lösen kann, begründet. Zwei weitere Rückrufe (2008, 2017) beziehen sich auf eine falsche Etikettierung und beschädigte Verpackungen von Aufsätzen bzw. vom Laser-System.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Es wurden keine Leitlinien für die Technologie identifiziert. Der Einsatz des Excimer-Lasers wird jedoch in Positionspapieren, Konsenserklärungen etc. thematisiert [8–12].

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Es wurden insgesamt 61 Publikationen zu Studien der Evidenzlevel Ib, IIb, III und IV (engl. Level of Evidence, LoE) für den Zeitraum 2006 bis 2017 identifiziert. Dabei handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT, LoE Ib) von Bordachar et al. (2010) [13], sieben Veröffentlichungen zu Studien des LoE IIb (prospektive vergleichende Studien), sechs zu Studien des LoE III (retrospektive vergleichende Studien) und 47 zu Studien des LoE IV (nichtvergleichende Studien: n = 44 und Fallserien: n = 3).

Im ersten Jahr der Betrachtung (2006) wurde eine Publikation veröffentlicht (LoE IV). In den Folgejahren wurden pro Jahr mehrere Publikationen veröffentlicht, von n = 2 (in 2015) bis n = 9 (in 2013). Die wenigen vereinzelt veröffentlichten Studien höherer LoE (\geq LoE IIb) konzentrieren sich auf die Jahre 2009 bis 2013 (Ausnahme: 2012) sowie 2016/2017. Veröffentlichungen zu Studien geringerer LoE (\leq LoE III) sind über den Zeitverlauf gleichmäßig verteilt.

Die Größe der Studienpopulationen variiert von n = 4 PatientInnen (unter anderem Hamid et al. (2009) [14], LoE IV) bis hin zu n = 2999 PatientInnen (Brunner et al. (2015) [15], LoE III). In der Mehrheit der Studien sind geringe Patientenzahlen gegeben: Mehr als die Hälfte der Studien berichtet von maximal 120 PatientInnen. Im Zeitverlauf verteilen sich die Studien gleichmäßig über den Betrachtungszeitraum. Bei Publikationen zu Studien der hier höchsten LoE (Ib und IIb) sind ausschließlich kleine Studienpopulationen gegeben (n = 30 [16] bis n = 121 PatientInnen [17]), inklusive der RCT mit einer Studienpopulation von n = 101 PatientInnen [13]. Bei Publikationen zu Studien der LoE III und IV ist hinsichtlich der Studienpopulationen ein Gleichgewicht gegeben. Zwölf der Veröffentlichungen konnten keine Patientenzahlen entnommen werden. Bei diesen wurden z.B. ausschließlich Ergebnisse hinsichtlich der Anzahl von Prozeduren [18], Elektroden [19, 20] oder Sheaths [21] berichtet. Die fehlende Nennung von Patientenzahlen betrifft nur Publikationen zu Studien der LoE IIb und IV.

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppeneuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

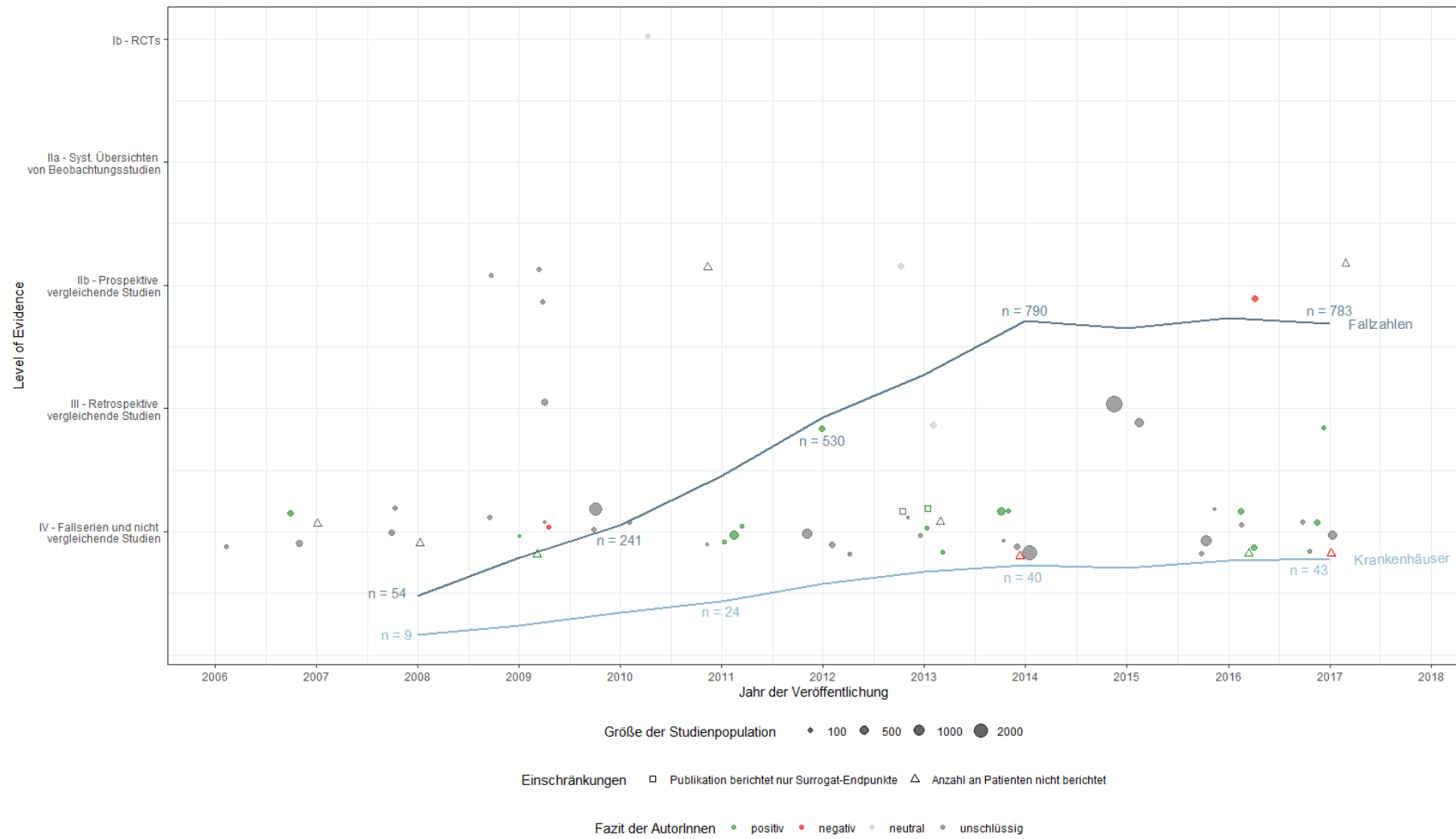


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN, DER ANZAHL ANWENDENDER KRANKENHÄUSER UND DES EVIDENZKÖRPERS

Mehrere Studien zu den identifizierten Veröffentlichungen (n = 6) wurden mit Beteiligung deutscher Einrichtungen durchgeführt. Hier sind das Herzzentrum in Bernau, zugehörig zur Medizinischen Hochschule Brandenburg (Bongiorni et al. (2017) [21]), und das Universitätsklinikum Hamburg (Hakmi et al. (2013) [22]) zu nennen. Letztgenannte Einrichtung war auch an den Studien beteiligt, zu denen Pecha et al. Publikationen in den Jahren 2016 [23] und 2017 [24, 25] veröffentlicht haben. Kennergren et al. (2007) [26] berichten von einer multizentrischen Studie, an der die Charité Universitätsmedizin Berlin (Campus Rudolf Virchow), das Klinikum Stadt Nürnberg und die Kerkhoff Klinik in Bad Nauheim als deutsche Einrichtungen beteiligt waren.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

In der Gesamtbetrachtung aller Veröffentlichungen (n = 61) überwiegen Publikationen, die mit positiven (n = 17) oder unschlüssigen bzw. nicht eindeutigen Bewertungen (n = 37) durch die AutorInnen schließen. In drei Publikationen – inklusive der einzigen RCT – sind die Autorenbewertungen als neutral einzustufen. Vier Publikationen schließen mit einer negativen Autorenbewertung. In als „nicht eindeutig“ eingestuften Bewertungen beziehen sich die AutorInnen entweder gar nicht auf den Excimer-Laser oder sie ziehen ein allgemeines Fazit über mehrere Technologien.

Von 2006 bis einschließlich 2013 wird von n = 38 Publikationen einer mit negativer Schlussfolgerung veröffentlicht [27], während Publikationen mit unschlüssigen Bewertungen überwiegen. Ab dem Folgejahr 2014 mehren sich Publikationen mit negativen Autorenbewertungen (n = 3), wobei diese zu Studien des LoE IV (n = 2) [18, 28] und in einem Fall bei LoE IIb [29] zu finden sind. Keine Publikation zu Studien des LoE IIb schließt mit einer positiven Autorenbewertung (n = 2 bei LoE III), sondern mit neutralen, unschlüssigen bzw. nicht eindeutigen oder einer negativen Bewertung durch die AutorInnen (bzw. neutral oder unschlüssig bzw. nicht eindeutig bei LoE III).

Veröffentlichungen mit positiven Schlussfolgerungen sind vorrangig bei den Studien des LoE IV zu verorten (n = 15). In einer der ersten Publikationen im Betrachtungszeitraum bezeichnen Khairy et al. (2007) [30] den Excimer-Laser als eine sichere und wirksame Technologie. Gaubert et al. [29] (LoE IIb) berichten ebenfalls vom Excimer-Laser als einer hoch erfolgreichen Technologie bei der Entfernung von Elektroden. Sie sagen allerdings auch, dass die Vergleichsintervention zu weniger Komplikationen geführt hätte. Die Autorenbewertung ist demnach negativ. In einzelnen Veröffentlichungen werden andere Behandlungsmöglichkeiten zudem als kosteneffizienter im Vergleich zum Excimer-Laser benannt [29, 31].

Die Technologie wird in Positionspapieren, Konsenserklärungen und an anderer Stelle thematisiert. Der Excimer-Laser wird jedoch nur als Alternative zu den weiteren Behandlungsmöglichkeiten vorgestellt und bereits im Jahr 2002 sein kostenintensiver Einsatz hinterfragt [12].

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Bordachar et al. (2010 [13]) ließen in ihrer Veröffentlichung zur einzigen identifizierten RCT verschiedene Fragen offen. So blieb unter anderem unklar, wie die Randomisierungssequenz im Rahmen der Studie erzeugt wurde oder ob die PatientInnen verblindet waren. Nach Anwendung verschiedener Kriterien ist das Verzerrungspotenzial der Studie als hoch einzuschätzen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Seit dem ersten Jahr der Betrachtung 2008 bis 2014 steigen die Fallzahlen und die Anzahl anwendender Krankenhäuser. In diesem Zeitraum wurden fast nur Publikationen zu Studien veröffentlicht (n = 44), die positive, unschlüssige bzw. nicht eindeutige oder neutrale Schlussfolgerungen von AutorInnen (mit zwei Ausnahmen) enthalten. Die Ergebnisse der einzigen RCT werden im Jahr 2010 veröffentlicht. Auch diese schließt mit einer neutralen Bewertung durch die AutorInnen. Dieses größtenteils nicht negative Gesamtbild zur Technologie könnte eine Begründung für die konstant steigenden Werte der Kennzahlen darstellen. Ab dem Jahr 2014 werden vermehrt Veröffentlichungen mit negativen Autorenbewertungen veröffentlicht (n = 3, davon eine Studie des LoE IIb). Dies könnte ein Grund sein, warum die Kurven von dort an nicht weiter steigen, sondern die Werte auf einem konstanten Niveau verbleiben. Die Kurvenverläufe scheinen nicht durch sog. NUB-Entgelte beeinflusst worden zu sein, obwohl die Verhandlung eines Zusatzentgelts ab 2014 nur noch im Rahmen einer DRG möglich war. Leitlinien wurden nicht identifiziert, allerdings Positionspapiere und Konsenserklärungen zum Excimer-Laser. Die Technologie wird als eine anwendbare Behandlungsalternative präsentiert, allerdings mit Verweis auf ihren kostenintensiven Einsatz. Die Gegebenheit, dass die Fallzahlen sowie die Anzahl anwendender Krankenhäuser ab einem bestimmten Zeitpunkt konstant bleiben und nicht sinken, könnte mit der Anwendung der Technologie als ein System und ihren Komponenten begründet werden. Nach einer Anschaffung des teuren Laser-Systems CVX-300 wurde die Technologie womöglich in gleichem Maße in den Folgejahren durch die Einrichtungen fortgesetzt, damit sich die Kosten amortisierten. Ein Zusammenhang zwischen G-BA Beschlüssen und Kennzahlenentwicklung ist nicht anzunehmen. Auch ein Zusammenhang zwischen den Kurvenverläufen und identifizierten Rückrufen kann nicht abgeleitet werden. Rückrufe beziehen sich zum Teil zwar auf den Aufsatz „SLS II“, diese wurden jedoch in den Jahren 2009 und 2012 ausgegeben. Weitere Rückrufe beziehen sich lediglich auf Etikettierung und Verpackung. Insgesamt lässt sich über die Jahre keine eindeutig belastbare positive oder negative Evidenz erkennen, mit der die Fallzahlentwicklung begründet werden könnte.

LITERATUR

1. Diemberger I, Mazzotti A, Biffi M, Massaro G, Martignani C, Ziacchi M, Reggiani M, Battistini P, Boriani G From lead management to implanted patient management: systematic review and meta-analysis of the last 15 years of experience in lead extraction
2. Madhavan M, Swale MJ, Gard JJ, Hayes DL, Asirvatham SJ (2012) Contemporary pacemaker and ICD lead management: techniques for lead extraction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 10(7):875–887. doi:10.1586/erc.12.75
3. Buiten MS, van der Heijden AC, Schalij MJ, van Erven L (2015) How adequate are the current methods of lead extraction? A review of the efficiency and safety of transvenous lead extraction methods. *Europace* 17(5):689–700. doi:10.1093/europace/euu378
4. Souza F, Matos V, Almeida M, Weiss S, Rodrigues L, Lima P, Mattos D (2017) Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator: Early Experience. *Braz J Cardiovasc Surg* 32(6):498–502. doi:10.21470/1678-9741-2017-0082
5. Reuters (2017) Spectranetics: Philips kauft US-Rivalen für 1,9 Milliarden Euro. <https://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/spectranetics-philips-kauft-us-rivalen-fuer-1-9-milliarden-euro/19989794.html?ticket=ST-779799-esUURmtecGUAddABSTvR-ap4>. Zugegriffen: 14. September 2020
6. Philips (2020) CVX-300 Excimer laser system | Philips Healthcare. <https://www.usa.philips.com/healthcare/product/HCIGTDCVX/cvx-300-excimer-laser-system>. Zugegriffen: 14. September 2020
7. Ellison K, Sharma PS, Trohman R (2017) Advances in cardiac pacing and defibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 15(6):429–440. doi:10.1080/14779072.2017.1329011
8. Deharo JC, Bongiorno MG, Rozkovec A, Bracke F, Defaye P, Fernandez-Lozano I, Golzio PG, Hansky B, Kennergren C, Manolis AS, Mitkowski P, Platou ES (2012) Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. *Europace* 14(1):124–134. doi:10.1093/europace/eur338
9. Bongiorno MG, Burri H, Deharo JC, Starck C, Kennergren C, Saghy L, Rao A, Tascini C, Lever N, Kutarski A, Fernandez Lozano I, Strathmore N, Costa R, Epstein L, Love C, Blomstrom-Lundqvist C (2018) 2018 EHRA expert consensus statement on lead extraction: recommendations on definitions, endpoints, research trial design, and data collection requirements for clinical scientific studies and registries: endorsed by APHRS/HRS/LAHRS. *Europace* 20(7):1217. doi:10.1093/europace/euy050
10. European society of cardiology (2013) EHRA Key References on Lead extraction. <https://www.escardio.org/Guidelines/Recommended-Reading/Heart-Rhythm/Key-references-in-Heart-Rhythm/Lead-extraction>. Zugegriffen: 14. September 2020
11. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongiorno MG, Carrillo RG, Crossley GH, Epstein LM, Friedman RA, Kennergren CEH, Mitkowski P, Schaerf RHM, Wazni OM (2009) Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 6(7):1085–1104. doi:10.1016/j.hrthm.2009.05.020
12. Hemmer W, Fröhlig G, Markewitz A (2002) Kommentar zu den NASPE-Empfehlungen zur Entfernung von permanent implantierten, transvenösen Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden. *Z Kardiol* 91(11):956–968. doi:10.1007/s00392-002-0891-2

13. Bordachar P, Defaye P, Peyrouse E, Boveda S, Mokrani B, Marquié C, Barandon L, Fossaert EM, Garrigue S, Reuter S, Laborderie J, Marijon E, Deharo J-C, Jacon P, Kacet S, Ploux S, Deplagne A, Haissaguerre M, Clementy J, Ritter P, Klug D (2010) Extraction of old pacemaker or cardioverter-defibrillator leads by laser sheath versus femoral approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3(4):319–323. doi:10.1161/CIRCEP.109.933051
14. Hamid S, Arujuna A, Arujna A, Khan S, Ladwiniec A, McPhail M, Bostock J, Mobb M, Patel N, Bucknall C, Rinaldi CA (2009) Extraction of chronic pacemaker and defibrillator leads from the coronary sinus: laser infrequently used but required. *Europace* 11(2):213–215. doi:10.1093/europace/eun374
15. Brunner MP, Yu C, Hussein AA, Tarakji KG, Wazni OM, Kattan MW, Wilkoff BL (2015) Nomogram for predicting 30-day all-cause mortality after transvenous pacemaker and defibrillator lead extraction. *Heart Rhythm* 12(12):2381–2386. doi:10.1016/j.hrthm.2015.07.024
16. Dilber E, Karagöz T, Celiker A (2009) Lead extraction in children and young adults using different techniques. *Med Princ Pract* 18(5):356–359. doi:10.1159/000226287
17. Mazzone P, Tsiachris D, Marzi A, Ciconte G, Paglino G, Sora N, Gulletta S, Vergara P, Della Bella P (2013) Advanced techniques for chronic lead extraction: heading from the laser towards the evolution system. *Europace* 15(12):1771–1776. doi:10.1093/europace/eut126
18. McCanta AC, Tanel RE, Gralla J, Runciman DM, Collins KK (2014) The fate of nontargeted endocardial leads during the extraction of one or more targeted leads in pediatrics and congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 37(1):104–108. doi:10.1111/pace.12282
19. Franceschi F, Dubuc M, Deharo J-C, Mancini J, Pagé P, Thibault B, Koutbi L, Prévôt S, Khairy P (2011) Extraction of transvenous leads in the operating room versus electrophysiology laboratory: a comparative study. *Heart Rhythm* 8(7):1001–1005. doi:10.1016/j.hrthm.2011.02.007
20. Kennergren C, Bjurman C, Wiklund R, Gäbel J (2009) A single-centre experience of over one thousand lead extractions. *Europace* 11(5):612–617. doi:10.1093/europace/eup054
21. Bongiorno MG, Kennergren C, Butter C, Deharo JC, Kutarski A, Rinaldi CA, Romano SL, Maggioni AP, Andarala M, Auricchio A, Kuck K-H, Blomström-Lundqvist C (2017) The European Lead Extraction ConTRolled (ELECTRa) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) Registry of Transvenous Lead Extraction Outcomes. *Eur Heart J* 38(40):2995–3005. doi:10.1093/eurheartj/ehx080
22. Hakmi S, Pecha S, Sill B, Reiter B, Willems S, Aydin MA, Yildirim Y, Reichenspurner H, Treede H (2014) Initial experience of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator lead extraction with the new GlideLight 80 Hz laser sheaths. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 18(1):56–60. doi:10.1093/icvts/ivt428
23. Pecha S, Yildirim Y, Gosau N, Aydin MA, Willems S, Treede H, Reichenspurner H, Hakmi S (2017) Laser lead extraction allows for safe and effective removal of single- and dual-coil implantable cardioverter defibrillator leads: A single-centre experience over 12 years. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 24(1):77–81. doi:10.1093/icvts/ivw298
24. Pecha S, Castro L, Gosau N, Linder M, Vogler J, Willems S, Reichenspurner H, Hakmi S (2017) Evaluation of tricuspid valve regurgitation following laser lead extraction†. *Eur J Cardiothorac Surg* 51(6):1108–1111. doi:10.1093/ejcts/ezx011
25. Pecha S, Linder M, Gosau N, Castro L, Vogler J, Willems S, Reichenspurner H, Hakmi S (2017) Lead extraction with high frequency laser sheaths: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 51(5):902–905. doi:10.1093/ejcts/ezw425

26. Kennergren C, Bucknall CA, Butter C, Charles R, Fuhrer J, Grosfeld M, Tavernier R, Morgado TB, Mortensen P, Paul V, Richter P, Schwartz T, Wellens F (2007) Laser-assisted lead extraction: the European experience. *Europace* 9(8):651–656. doi:10.1093/europace/eum098
27. Hauser RG, Katsiyannis WT, Gornick CC, Almquist AK, Kallinen LM (2010) Deaths and cardiovascular injuries due to device-assisted implantable cardioverter-defibrillator and pacemaker lead extraction. *Europace* 12(3):395–401. doi:10.1093/europace/eup375
28. Tarakji KG, Saliba W, Markabawi D, Rodriguez ER, Krauthammer Y, Brunner MP, Hussein AA, Baranowski B, Cantillon DJ, Kanj M, Niebauer M, Rickard J, Callahan T, Shao M, Martin DO, Wazni OM, Wilkoff BL, Tan CD (2018) Unrecognized venous injuries after cardiac implantable electronic device transvenous lead extraction. *Heart Rhythm* 15(3):318–325. doi:10.1016/j.hrthm.2017.11.008
29. Gaubert M, Giorgi R, Franceschi F, Koutbi-Franceschi L, Gitenay E, Maille B, Deharo J-C (2017) Outcomes and costs associated with two different lead-extraction approaches: a single-centre study. *Europace* 19(10):1710–1716. doi:10.1093/europace/euw254
30. Khairy P, Roux J-F, Dubuc M, Thibault B, Guerra PG, Macle L, Mercier L-A, Dore A, Roy D, Talajic M, Pagé P (2007) Laser lead extraction in adult congenital heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18(5):507–511. doi:10.1111/j.1540-8167.2007.00782.x
31. Starck CT, Rodriguez H, Hürlimann D, Grünenfelder J, Steffel J, Salzberg SP, Falk V (2013) Transvenous lead extractions: comparison of laser vs. mechanical approach. *Europace* 15(11):1636–1641. doi:10.1093/europace/eut086

Mikroaxiale Blutpumpe

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper besteht aus n = 73 Publikationen zu 65 Primärstudien, darunter mehrheitlich einarmige Studien oder Fallserien mit überwiegend positiven Schlussfolgerungen.
- Die Technologie wird seit dem Jahr 2006 verwendet. Nach einem kurzen Rückgang der Fallzahlen in den Jahren 2010 und 2011 nahm die Anzahl der Fälle nach 2012 kontinuierlich zu. Ein ähnlicher Verlauf zeichnet sich auch für die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser ab.
- Es kann ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen angenommen werden. Allerdings konnte bis 2017 keine prospektive qualitativ hochwertige Studie mit großer Studienpopulation, ausreichend langer Nachverfolgungsdauer und niedrigem Verzerrungspotenzial identifiziert werden.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Bei der mikroaxialen Blutpumpe handelt es sich um ein minimalinvasives Herz-Kreislauf-Unterstützungssystem, das am häufigsten bei kardiogenem Schock oder vor, während sowie nach einer perkutanen Koronarintervention (PCI) mit hohem Risiko eingesetzt wird. Ein kardiogener Schock ist unter anderem durch eine verminderte Herzleistung, Hypotonie, einen erhöhten Lungenkapillardruck und Organhypoperfusion gekennzeichnet [1]. Eine der häufigsten Ursachen des kardiogenen Schocks ist ein Myokardinfarkt (MI). So tritt ein kardiogener Schock in 5-10 % aller MI auf und ist in 40-50 % aller Fälle fatal, trotz verbesserter Versorgung in den letzten zwanzig Jahren [1, 2]. HochrisikopatientInnen, bei denen eine PCI durchgeführt wird, haben aufgrund von unterschiedlichen Einflussfaktoren ein höheres Risiko während oder nach dem Eingriff an Herzversagen und/oder Multiorganversagen zu sterben [3, 4].

Bei akutem Herzversagen wird immer zuerst mit medikamentöser Therapie der Versuch unternommen, den Kreislauf des/der PatientIn zu stabilisieren. Wenn sich der Zustand des/der PatientIn mittelbar nicht stabilisieren lässt, können Maßnahmen wie die intraaortale Ballonpumpe (IABP) eingesetzt werden [5, 6]. Eine mikroaxiale Blutpumpe wird über eine Arterie, meistens über die Femoralarterie, und einen Katheter bis in den linken Herzventrikel vorgeschoben und dort platziert [7]. Der Einsatz kann zwischen wenigen Stunden und mehreren Tagen dauern. Die am häufigsten eingesetzten intra-ventrikulären Katheterpumpen zur akuten Herz-Kreislauf-Unterstützung sind die Produkte des Herstellers Abiomed. Die sog. Impella® kann sowohl bei Links- (Impella CP®/LP®) als auch bei Rechtsherzversagen (Impella RP®) und bei unterschiedlicher Restleistung des Herzens (Impella 2.5®/5.0®) eingesetzt werden [8]. Das Ziel ist es, die hämodynamische Stabilität wiederherzustellen oder aufrechtzuerhalten, das Herz zu entlasten und so das Sterblichkeitsrisiko zu verringern.

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Gemäß Herstellerangaben⁶ erhielt die erste Impella-5.0®-Pumpe im Jahr 2001 die Zulassung in Europa. Im Jahr 2005 erfolgte die Zulassung der Impella Recover® LP 2.5 [9]. Seitdem sind weitere Impella®-Ausführungen (siehe oben) auf den Markt gekommen, die auch in Deutschland Anwendung finden. Im Jahr 2015 wurde auch die selbstexpandierende mikroaxiale Blutpumpe HeartMate PHP von Abbott CE-zertifiziert [13]. Erstattet wurde die mikroaxiale Blutpumpe von 2005 bis 2007 über die Entgelte für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, sog. NUB-Entgelte (NUB-Status 1) [10, 11]. Seit 2008 wird die mikroaxiale Blutpumpe über unbewertete Zusatzentgelte (ZE2008-62 bis ZE2020-62) vergütet [11, 12].

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Anzahl der Krankenhausfälle wurde über die Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 8-839.42 und 8-839.43 identifiziert, welche die Anwendung einer mikroaxialen Blutpumpe eindeutig abbilden. Seit dem Jahr 2006 stieg die Anzahl der Krankenhausfälle nahezu kontinuierlich von 72 auf 2.546 Fälle in 2017 an. Nach einem kurzen Abfall in den Jahren 2010 und 2011 nahm die Anzahl der Fälle nach 2012 stetig zu (vgl. Abbildung). Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser stieg von 19 im Jahr 2006 auf 181 Krankenhäuser im Jahr 2017. Wobei auch hier zwischen 2010 und 2012 ein leichter Rückgang der anwendenden Krankenhäuser zu verzeichnen war. Nach 2012 stieg die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser wieder an.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Zu Impella® gab es bis 2018 insgesamt zehn Meldungen in Belgien, Deutschland, Großbritannien, Finnland, Irland und den Vereinigten Staaten [14, 15], sechs Meldungen lagen dabei außerhalb des Beobachtungszeitraums dieser Untersuchung. Im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2017 wurden in Deutschland drei der insgesamt vier Meldungen bzw. Rückrufe durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte veröffentlicht [16–18]. Im Jahr 2005 erfolgte eine Meldung eines Sicherheitsproblems bei Impella Recover® [16]. Im Jahr 2010 wurden einige Chargen der Impella 5.0® wegen eines möglichen Bruchs der Pumpen zurückgerufen [18]. HeartMate PHP wurde 2017 durch den Hersteller aufgrund von Sicherheitsproblemen vom Markt genommen [19].

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Im Zeitraum von 2004 bis 2017 konnten zwei Leitlinien identifiziert werden, die unter den kurzzeitig einsetzbaren mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützungssystemen auch die minimalinvasiven axialen Katheterpumpen einbezogen. Die AutorInnen der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung von 2010 [20] konnten aufgrund einer schlechten Evidenzlage keine Empfehlung zum generellen Einsatz von mechanischen Herzunterstützungssystemen bei PatientInnen mit infarktbedingtem kardiogenem Schock geben. Demnach sollten mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme vorrangig in prospektiven und randomisierten Studien eingesetzt werden, um einen flächendeckenden Einsatz ohne ausreichende Evidenz zu verhindern. Die Leitlinie der Europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie hat für die gleiche Indikation im Jahr 2017 eine „Kann“-Empfehlung ausgesprochen [21]. Allerdings wurde die Evidenzlage weiterhin als unzureichend eingestuft.

⁶ Nach Anfrage vom 17.09.2019

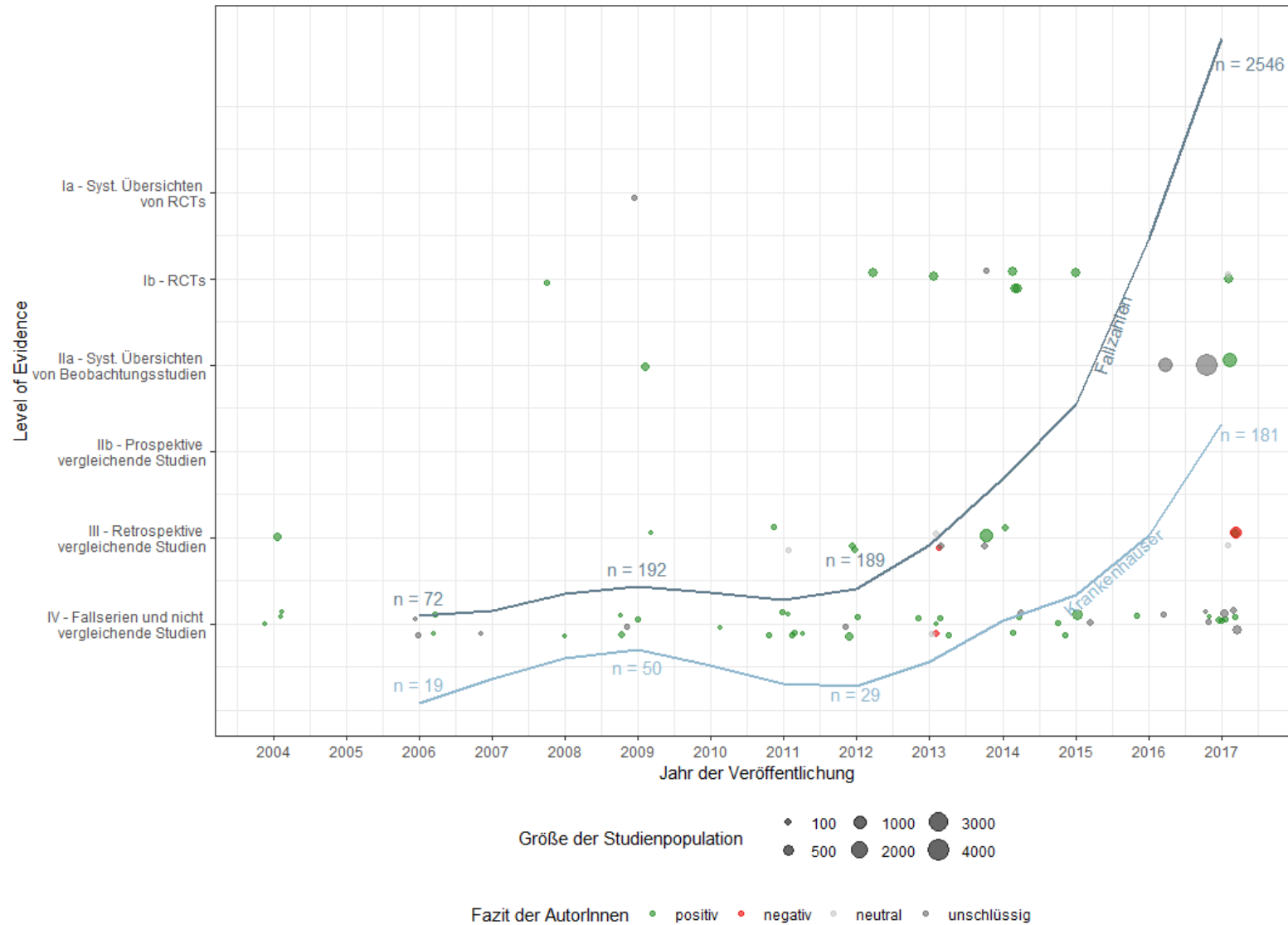


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im Zeitraum von 2004 bis 2017 konnten insgesamt 78 Publikationen zu Studien des Evidenzlevels I bis IV (engl. Level of Evidence, LoE) identifiziert werden. Die Mehrheit der Publikationen (48/78) berichtet Ergebnisse nichtvergleichender Studien (LoE IV), 25 Publikationen berichten aus vergleichenden Studien (LoE I-III) und fünf stellen systematische Reviews bzw. HTA-Berichte dar.

Von den 25 Publikationen zu Studien des Evidenzlevels I bis III berichten zehn Publikationen Ergebnisse zu insgesamt drei randomisierten kontrollierten klinischen Studien (LoE Ib) – acht zu PROTECT II [22–29], eine zu „IMPRESS in Severe Shock“ [30] und eine zu ISAR-SHOCK [31]. Letztere wurde in Deutschland durchgeführt – im Deutschen Herzzentrum München und im Klinikum rechts der Isar in München [32]. Bei den verbleibenden 15 von 25 Publikationen handelt es sich um retrospektive Vergleichsstudien.

Von den 48 Publikationen zu Studien des Evidenzlevels IV berichten vier Publikationen die Ergebnisse zu drei prospektiven einarmigen Studien. Die verbleibenden 44 von 48 Publikationen berichten über retrospektive Auswertungen von Fallserien oder Registerdaten.

Die Anzahl und das Evidenzlevel der Publikationen zur Anwendung der mikroaxialen Blutpumpe nehmen erst seit dem Jahr 2012 zu (vgl. Abbildung). Dies wird verdeutlicht durch den Vergleich der 17 Publikationen, die allein im Jahr 2017 identifiziert wurden, gegenüber den 15 Publikationen, die zwischen 2004 und 2009 erschienen sind. Alle Studien behandelten den Einsatz von Impella. Die maximale Populationsgröße in den Primärstudien stieg im gesamten Zeitraum nicht über 300 PatientInnen in der Impella-Gruppe. Die maximale Beobachtungsdauer betrug drei Jahre. In weiteren vier Studien wurden die PatientInnen im Schnitt zwölf Monate beobachtet. Es konnte keine Studie zu der Blutpumpe HeartMate PHP identifiziert werden. Die häufigste Vergleichsintervention stellte die IABP dar.

1 Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

Im Jahr 2017 wurden zwei große systematische Reviews veröffentlicht. Ein systematischer Review wurde im Rahmen eines Health-Technology-Assessments-(HTA-)Berichts durch Health Quality Ontario [33] veröffentlicht und schloss insgesamt 18 Studien an 1.287 PatientInnen ein. Der zweite Review von den Uil et al. [34] untersucht in einer Metaanalyse Ergebnisse von 39 Studien an 4.151 PatientInnen, wobei die Impella in zehn Studien bei 476 PatientInnen eingesetzt wurde; in den verbleibenden 29 Studien werden weitere Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme untersucht. Von den drei in dieser Arbeit identifizierten RCTs wurde die Studie PROTECT II mit 443 PatientInnen in den HTA-Bericht [23, 33] und die Studie ISAR-SHOCK mit 25 PatientInnen in die Metaanalyse [31, 34] eingeschlossen. In dem Review wurden keine weiteren RCTs identifiziert.

Im Zeitraum bis 2017 konnten neun RCTs in der Recherche im Studienregister der National Library of Medicine (NLM) und auf der internationalen Studienregister-Plattform der Weltgesundheitsorganisation identifiziert werden. Nur zwei dieser RCTs – PROTECT II [NCT00562016, acht Publikationen] und ISAR-SHOCK [NCT00417378, eine Publikation] – hatten bereits in den Registereinträgen Publikationen hinterlegt, die auch in der systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden. Für einen weiteren Registereintrag [NCT3450] („IMPRESS in Severe Shock“) wurde über die systematische Literaturrecherche eine Publikation mit Ergebnissen identifiziert. Für die restlichen sechs Registereinträge zu RCTs waren keine Publikationen mit Ergebnissen erhältlich. Drei dieser Studien wurden aufgrund von mangelhafter Rekrutierung und eine infolge der Änderung von Businessprioritäten vorzeitig eingestellt. Zwei befinden sich noch in der Rekrutierungsphase.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Insgesamt überwiegt mit 51 von 78 die Anzahl an Publikationen, deren Ergebnisse zugunsten der Technologie sprechen. Lediglich in drei Publikationen werden negative Aussagen getroffen; fünf finden keinen Unterschied im Vergleich zu anderen Herzunterstützungssystemen sowie im Vergleich zum „Nichteinsatz“ von Impella Recover® LP 2.5 bei einer PCI; während 19 keine eindeutige Zuordnung zulassen.

Über den gesamten Betrachtungszeitraum ist keine steigende Tendenz zu einer höheren Anzahl an Publikationen mit negativen Schlussfolgerungen zu finden. Die drei Publikationen mit negativen Ergebnissen wurden 2013 und 2017 veröffentlicht. Die AutorInnen der drei Studien fanden hohe Komplikationsraten, jedoch keine Verbesserungen der Wirksamkeit hinsichtlich der kurzfristigen Mortalität, der Morbidität oder der hämodynamischen Unterstützung [35–37]. In der größten der drei Studien [35] vergleichen die AutorInnen retrospektive Daten von 778 PatientInnen, die zwischen 2009 und 2015 im Mayo Clinic St. Mary's Krankenhaus (Rochester, Minnesota, Vereinigte Staaten) entweder eine Impella 2.5® oder CP® oder IABP implantiert bekamen. In die Betrachtung wurden PatientInnen mit sechs verschiedenen Indikationen eingeschlossen. Die AutorInnen schlussfolgerten, dass sich einerseits die Ergebnisse des zusammengesetzten Endpunkts aus der Sterblichkeitsrate im Krankenhaus, der Ein-Jahres-Sterblichkeitsrate, der Ein-Jahres-Wiedereinweisungsrate sowie einem eine Hämodialyse erfordernden Nierenversagen zwischen Impella und IABP nicht unterschieden und zum anderen in der Impella-Gruppe mehr Komplikationen eintraten als in der IABP-Gruppe. Es konnte keine Publikation mit negativen Ergebnissen identifiziert werden, die das Evidenzlevel einer retrospektiv vergleichenden Studie übersteigt.

Diesen drei Publikationen mit negativen Ergebnissen stehen 51 Publikationen mit positiven Ergebnissen gegenüber: 16 Publikationen zu vergleichenden Studien (LoE I-III), 33 nicht vergleichende Studien (LoE IV) sowie zwei HTA-Berichte. Im Rahmen der vergleichenden Studien wurden positive Schlussfolgerungen zum Einsatz von Impella im Vergleich zu IABP, ECMO, TandemHeart, linksventrikulären Herzunterstützungssystemen (LVAD) sowie im Vergleich zum „Nichteinsatz“ von Impella bei PCI oder kardiogenem Schock gezogen. Die AutorInnen dieser Studien schlussfolgern ein besseres Abschneiden von Impella hinsichtlich der Komplikationsraten, der kurzfristigen Mortalität und Morbidität (unter anderem der Wiedereinweisungsraten, der niedrigeren Inzidenz von Nierenversagen) sowie der Erholung der Funktion des linken Herzventrikels. In beiden HTA-Berichten wird geschlussfolgert [33, 38], dass der Impella-Einsatz in einer besseren hämodynamischen Stabilität resultiert als der IABP-Einsatz. Die AutorInnen des Health Quality Ontario (2017 [33]) merken jedoch an, dass die bessere Wirksamkeit sich nicht in einem längeren Überleben im Vergleich zu IABP widerspiegelt. Die Mehrheit aller Publikationen mit positiven Schlussfolgerungen sind jedoch nicht-vergleichende Studien (33/51) des Evidenzlevels IV.

Keinen Unterschied hinsichtlich der Sicherheit der Impella im Vergleich zu IABP, TandemHeart und im Vergleich zum „Nichteinsatz“ von Impella bei PCI und kardiogenem Schock fanden AutorInnen von fünf Publikationen [30, 39–41]. Unter den 19 Publikationen mit unschlüssigen Ergebnissen (zur Definition vgl. Fußnote 2) sind drei systematische Reviews, drei Publikationen zu Studien des Evidenzlevels I bis III und 13 Publikationen zu Studien des Evidenzlevels IV. Zwei der drei systematischen Reviews [39, 40] kommen zum Schluss, dass sowohl bei einer PCI mit hohem Risiko als auch bei kardiogenem Schock die Impella zwar wirksamer zu sein scheint, jedoch zugleich zu höheren Komplikationsraten im Vergleich zu anderen Herzunterstützungssystemen führt. Auch die Studien [29, 42, 43] des Evidenzlevels I bis III fanden eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der hämodynamischen Unterstützung jedoch mehr Komplikationen bei Impella-PatientInnen. In neun von 13 Studien des Evidenzlevels IV konnte keine Aussage für alle PatientInnen gleichermaßen gemacht werden, in drei der 13 Studien konnten die AutorInnen keine eindeutige Empfehlung geben und eine Studie [43] schlussfolgerte, dass die hämodynamische Unterstützung zwar durch den Impella-Einsatz verbessert wurde, die Mortalität jedoch weiterhin hoch blieb. Im Zeitverlauf stieg die Anzahl von Publikationen zu Studien mit unschlüssigen Ergebnissen von zwei in 2006 auf sechs in 2017.

Auch die Betrachtung der Ergebnisse auf der Studienebene von RCTs zeigt ein überwiegend positives Bild von Impella. Die erste RCT ISAR-SHOCK basierend auf 26 eingeschlossenen PatientInnen mit kardiogenem Schock veröffentlicht im Jahr 2008 [31] kommt zu dem Ergebnis, dass Impella 2.5® gegenüber der Anwendung von IABP hinsichtlich hämodynamischer Ergebnisse überlegen ist. In der PROTECT II RCT mit 452 PatientInnen wurde der Einsatz von Impella im Vergleich zu IABP vor, während und nach der Durchführung einer PCI untersucht. Sieben der acht Publikationen zu der RCT PROTECT II zeigen positive Schlussfolgerungen hinsichtlich der Sicherheit und des 3-monatigen Überlebens nach dem Einsatz der Impella 2.5® im Vergleich zu IABP [22–28]. Lediglich Cohen et al. (2014 [29]) problematisieren, dass bei PatientInnen mit Impella-Einsatz eine viel aggressivere Rotationsatherektomie (RA) durchgeführt wurde. Diese führte zwar seltener zu einem wiederholten Eingriff, jedoch zu einer höheren Inzidenz von Myokardinfarkten. Der Unterschied hinsichtlich der Anwendung der RA zwischen den Gruppen war auch der Grund für die vorzeitige Beendigung der Studie [23]. Denn wie die Ergebnisse von Cohen et al. (2014 [29]) zeigen, führt die Anwendung von RA einerseits zu statistisch signifikant höheren Komplikationsraten, andererseits jedoch zu einer geringeren Anzahl an wiederholten Eingriffen. Die AutorInnen der „IMPRESS in Severe Shock“-Studie [30] mit insgesamt 48 PatientInnen mit kardiogenem Schock fanden zwischen der Impella und der IABP-Gruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der 30-tägigen und der 6-monatigen Sterblichkeitsrate.

Zwei systematische Reviews [39, 40] kommen zu dem Schluss, dass sowohl bei einer PCI mit hohem Risiko als auch bei kardiogenem Schock die Impella zwar wirksamer zu sein scheint, jedoch zugleich zu höheren Komplikationsraten im Vergleich zu anderen Herzunterstützungssystemen führt. Den Uil et al. (2017 [31]) schlussfolgerten, dass die kurzzeitig anwendbaren Herzunterstützungssysteme zwar als

„bridge to decision“² angewendet werden können, jedoch sollte mittels großer Implantationsregister untersucht werden, welche PatientInnen zu welchem Zeitpunkt am meisten von diesen Systemen profitieren.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Alle drei RCTs mit Publikationen zeigen ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Über den Auswertungszeitraum nahm sowohl die Anzahl der Veröffentlichungen als auch das Evidenzlevel der Studien zu. Insbesondere ab dem Jahr 2009 lassen sich vermehrt positiv schlussfolgernde Publikationen zu Studien mit hohem Evidenzlevel auffinden. Dies sowie die Einführung des unbewerteten Zusatzentgelts im Jahr 2008 kann zu der anfänglichen Steigerung der Zahl der anwendenden Krankenhäuser und der Zunahme der Fallzahlen beigetragen haben. Hingegen konnten die positiven Ergebnisse der Studien mit geringerem Evidenzlevel in den Jahren 2010 und 2011 in denselben Jahren keine steigernde Wirkung auf die Fallzahlen entfalten. Die sinkenden Fallzahlen in diesen Jahren können jedoch mit dem Rückruf der Impella 5.0® im Sommer 2010 [18] zusammenhängen. Der rasante Anstieg der Fallzahlen und der anwendenden Krankenhäuser ab 2012 könnte mit der Veröffentlichung von positiven Ergebnissen aus Studien höherer Evidenzlevel zusammenhängen.

Bis 2017 sind lediglich drei Publikationen zu Studien mit negativen Effekten erschienen, die jedoch keinen Effekt auf die Fallzahlen zu haben schienen. Es konnte keine Publikation mit negativen Ergebnissen identifiziert werden, die das Evidenzlevel einer retrospektiv vergleichenden Studie übersteigt. Bei der retrospektiv vergleichenden Studie handelt es sich mit 778 PatientInnen zugleich um die größte der drei Studien, die erst 2017 veröffentlicht wurde, und somit die Fallzahlen und die Anzahl der anfragenden Krankenhäuser nicht beeinflusst haben kann. Im gleichen Jahr wurde eine größere Anzahl von Publikationen zu systematischen Reviews und zu Studien mit niedrigeren Evidenzlevels mit zurückhaltenden und zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen veröffentlicht. Ihre Effekte auf die Fallzahlentwicklung bleiben abzuwarten. Die zurückhaltenden, jedoch nicht negativen Empfehlungen der Leitlinien in den Jahren 2010 und 2017 lassen keine eindeutigen Schlussfolgerungen in Bezug auf den Einfluss dieser Leitlinien auf die Fallzahlentwicklung zu.

Zusammenfassend zeichnet die verfügbare Evidenz ein positives Bild für Impella, und somit eine Kohärenz mit den steigenden Fallzahlen in deutschen Krankenhäusern. Dies muss aber vor dem Hintergrund der eingeschränkten Evidenzqualität interpretiert werden.

² Bei „bridge to decision“ wird ein mechanisches Herzunterstützungssystem bei PatientInnen mit irreversiblen Herzversagen mit dem Ziel eingesetzt, den Zustand der PatientInnen zu stabilisieren, um eine Entscheidung über weitere Therapiemaßnahmen zu ermöglichen [42].

LITERATUR

1. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S (2019) Cardiogenic Shock. *JAHA* 8(8):79. doi:10.1161/JAHA.119.011991
2. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, Hollenberg SM, Kapur NK, O'Neill W, Ornato JP, Stelling K, Thiele H, van Diepen S, Naidu SS (2019) SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 94(1):29–37. doi:10.1002/ccd.28329
3. Marzo V de, D'amario D, Galli M, Vergallo R, Porto I (2018) High-risk percutaneous coronary intervention: how to define it today? *Minerva Cardioangiologica* 66(5):576–593. doi:10.23736/S0026-4725.18.04679-0
4. Bass TA (2015) High-Risk Percutaneous Coronary Interventions in Modern Day Clinical Practice: Current Concepts and Challenges. *Circ Cardiovasc Interv* 8(12):e003405. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003405
5. Makdisi G, Wang I-W (2015) Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis* 7(7):E166-76. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17
6. Thomaz PG, Moura LA, Muramoto G, Assad RS (2017) Intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock: state of the art. *Rev Col Bras Cir* 44(1):102–106. doi:10.1590/0100-69912017001006
7. Glazier JJ, Kaki A (2019) The Impella Device: Historical Background, Clinical Applications and Future Directions. *Int J Angiol* 28(2):118–123. doi:10.1055/s-0038-1676369
8. ABIOMED, Inc. (2019) FY 2019 annual report
9. ABIOMED, Inc. (2005) Abiomed Announces Data On Its Impella Recover LP 2.5 Presented At TCT
10. InEK (2005) Liste der Anfragen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
11. InEK (2007) Für die nachfolgend aufgeführten NUB-Leistungen, die 2007 mit Status 1 versehen waren, ist für 2008 keine Anfrage gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG (NUB-Anfrage) erforderlich. Stand: 21.09.2007
12. InEK (2008) Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2008: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
13. Thoratec (15th 2015) Thoratec Receives CE Mark Approval For HeartMate PHP
14. ICIJ (2019) The Implant Files: Impella. https://medicaldevices.icij.org/search?m=Device&q%5Bdisplay_cont%5D=Impella. Zugegriffen: 04. Dezember 2019
15. (2019) Search results: Impella. https://www.bfarm.de/SiteGlobals/Forms/Suche/EN/Servicefunctionsearch_Formular.html?resourceId=3496626&input_=3496642&pageLocale=en&templateQueryString=impella&submit.x=0&submit.y=0. Zugegriffen: 04. Dezember 2019
16. Impella CardioSystems AG (2005) Problems with implanted PTFE -grafts used with the Recover® RD from Impella
17. ABIOMED, Inc. (2010) Information for Impella XX Sets, Abiomed Europe GmbH
18. ABIOMED, Inc. (2010) Recall for Impella® 5.0, ABIOMED
19. Abbott (2017) HeartMate PHP™ (Percutaneous Heart Pump). Urgent Field Safety Corrective Action Notice -Recall

20. DGK (2010) Infarkt-bedingter kardiogener Schock. Diagnose, Monitoring und Therapie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung
21. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P (2017) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 39(2):119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
22. Pershad A, Fraij G, Massaro JM, David SW, Kleiman NS, Denktas AE, Wilson BH, Dixon SR, Ohman EM, Douglas PS, Moses JW, O'Neill WW (2014) Comparison of the use of hemodynamic support in patients ≥ 80 years versus patients < 80 years during high-risk percutaneous coronary interventions (from the Multicenter PROTECT II Randomized Study). *The American journal of cardiology* 114(5):657–664. doi:10.1016/j.amjcard.2014.05.055
23. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Dzavik V, Popma J, Douglas PS, Ohman M (2012) A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention. the PROTECT II study. *Circulation* 126(14):1717–1727. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098194
24. Kovacic JC, Kini A, Banerjee S, Dangas G, Massaro J, Mehran R, Popma J, O'Neill WW, Sharma SK (2015) Patients with 3-vessel coronary artery disease and impaired ventricular function undergoing PCI with Impella 2.5 hemodynamic support have improved 90-day outcomes compared to intra-aortic balloon pump. A sub-study of the PROTECT II trial. *Journal of Interventional Cardiology* 28(1):35–40. doi:10.1111/joic.12166
25. Henriques JPS, Ouweneel DM, Naidu SS, Palacios IF, Popma J, Ohman EM, O'Neill WW (2014) Evaluating the learning curve in the prospective Randomized Clinical Trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus Intra-Aortic Balloon Pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention. A prespecified subanalysis of the PROTECT II study. *American Heart Journal* 167(4):472. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.018
26. Gregory D, Scotti DJ, Lissovoy G de, Palacios I, Dixon S, Maini B, O'Neill W (2013) A value-based analysis of hemodynamic support strategies for high-risk heart failure patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *American Health and Drug Benefits* 6(2)
27. Goldstein JA, Dixon SR, Douglas PS, Ohman EM, Moses J, Popma JJ, O'Neill WW (2017) Maintenance of valvular integrity with Impella left heart support. results from the multicenter PROTECT II randomized study. *Catheterization and cardiovascular interventions* (no pagination). doi:10.1002/ccd.27242
28. Dangas GD, Kini AS, Sharma SK, Henriques JPS, Claessen BE, Dixon SR, Massaro JM, Palacios I, Popma JJ, Ohman M, Stone GW, O'Neill WW (2014) Impact of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump on prognostically important clinical outcomes in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (from the PROTECT II randomized trial). *The American journal of cardiology* 113(2):222–228. doi:10.1016/j.amjcard.2013.09.008
29. Cohen MG, Ghatak A, Kleiman NS, Naidu SS, Massaro JM, Kirtane AJ, Moses J, Magnus Ohman E, Dzavik V, Palacios IF, Heldman AW, Popma JJ, O'Neill WW (2014) Optimizing rotational atherectomy in high-risk percutaneous coronary interventions. insights from the PROTECT Iotalota study. *Catheter Cardiovasc Interv* 83(7):1057–1064. doi:10.1002/ccd.25277

30. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJS, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, Winter RJ de, Piek JJ, Lagrand WK, de Mol, B. A. J. M., Tijssen JGP, Henriques JPS (2017) Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 69(3):278–287. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.022
31. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Frohlich G, Bott-Flugel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schomig A (2008) A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Percutaneous Left Ventricular Assist Device Versus Intra-Aortic Balloon Pumping for Treatment of Cardiogenic Shock Caused by Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 52(19):1584–1588. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.065
32. Efficacy Study of LV Assist Device to Treat Patients With Cardiogenic Shock (ISAR-SHOCK) [NCT00417378] (2007). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00417378>. Zugegriffen: 05. Dezember 2019
33. Health Quality O (2017) Percutaneous Ventricular Assist Devices. A Health Technology Assessment. *Ontario health technology assessment series* 17(2):1–97
34. den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, ReisMiranda D, Brugts JJ, Constantinescu AA, Kappetein AP, Caliskan K (2017) Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock. A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 52(1):14–25. doi:10.1093/ejcts/ezx088
35. Ternus BW, Jentzer JC, El Sabbagh A, Eleid MF, Bell MR, Murphy JG, Rihal CS, Barsness GW (2017) Percutaneous Mechanical Circulatory Support for Cardiac Disease. Temporal Trends in Use and Complications Between 2009 and 2015. *The Journal of invasive cardiology* 29(9):309–313
36. Lu F, Eckman PM, Liao KK, Apostolidou I, John R, Chen T, Das GS, Francis GS, Lei H, Trohman RG, Benditt DG (2013) Catheter ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia with mechanical circulatory support. *International Journal of Cardiology* 168(4):3859–3865. doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.035
37. Lauten A, Engstrom AE, Jung C, Empen K, Erne P, Cook S, Windecker S, Bergmann MW, Klingenberg R, Luscher TF, Haude M, Rulands D, Butter C, Ullman B, Hellgren L, Modena MG, Pedrazzini G, Henriques JPS, Figulla HR, Ferrari M (2013) Percutaneous left-ventricular support with the impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock results of the impella-EUROSHOCK-Registry. *Circulation: Heart Failure* 6(1):23–30. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967224
38. Esfandiari S, Erickson L, McGregor M (2009) The Impella percutaneous ventricular assist device. *Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC), Montreal*
39. Becher T, Baumann S, Eder F, Perschka S, Losnitzer D, Fastner C, Behnes M, Doesch C, Borggrefe M, Akin I (2017) Comparison of peri and post-procedural complications in patients undergoing revascularisation of coronary artery multivessel disease by coronary artery bypass grafting or protected percutaneous coronary intervention with the Impella 2.5 device. *European heart journal. Acute cardiovascular care*:2048872617717687. doi:10.1177/2048872617717687
40. Kovacic JC, Nguyen HT, Karajgikar R, Sharma SK, Kini AS (2013) The impella recover 2.5 and TandemHeart ventricular assist devices are safe and associated with equivalent clinical outcomes in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention. *Catheterization and cardiovascular interventions* 82(1):E28–E37. doi:10.1002/ccd.22929
41. Schwartz BG, Ludeman DJ, Mayeda GS, Kloner RA, Economides C, Burstein S (2011) High-risk percutaneous coronary intervention with the TandemHeart and Impella devices. a single-center experience. *The Journal of invasive cardiology* 23(10):417–424

42. Goldstein D, Neragi-Miandoab S (2011) Mechanical bridge to decision: what are the options for the management of acute refractory cardiogenic shock? *Curr Heart Fail Rep* 8(1):51–58. doi:10.1007/s11897-010-0041-5
43. Kuchibhotla S, Esposito ML, Breton C, Pedicini R, Mullin A, O'Kelly R, Anderson M, Morris DL, Batsides G, Ramzy D, Grise M, Pham DT, Kapur NK (2017) Acute biventricular mechanical circulatory support for cardiogenic shock. *Journal of the American Heart Association* 6(10):e006670. doi:10.1161/JAHA.117.006670

Mechanische Thrombektomie bei akutem Schlaganfall

KEY POINTS

- Der betrachtete Evidenzkörper besteht aus n = 164 Studien mit überwiegend geringem Evidenzlevel und positiven Schlussfolgerungen. Insgesamt 11 RCTs wurden eingeschlossen und unterstützen die Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie mit Retrievern der zweiten Generation gegenüber der Standardtherapie und gegenüber dem Einsatz von Retrievern der ersten Generation.
- Seit 2007 findet eine Dokumentation der Fallzahlen statt. Bis zum Jahr 2012 gab es eine Zunahme der Fallzahlen (Thrombektomie mit Retrievern der ersten und zweiten Generation). Ab 2013 teilt sich die Kodierung für Einsätze mit Geräten der ersten und zweiten Generation auf. Die Fallzahlen für Clot-Retriever stagnieren, während die für Stent-Retriever kontinuierlich zunehmen. Aufgrund einer OPS-Anpassung im Jahr 2016 tritt ein Sprung in den Daten für die mechanische Thrombektomie auf, die nicht mit Stent-Retrievern durchgeführt wird (explizite Integration aspirierender Verfahren).
- Wendepunkte in den Fallzahlen sowie der Verlauf der Fallzahlen können durch die Evidenzlage und die Änderungen im Kodierungsgeschehen gut erklärt werden. Im Beobachtungszeitraum ist eine belastbare Evidenz in Form von RCTs jeweils erst nach sechs Jahren vorhanden.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Im Jahr 2019 waren 7,5 % aller Todesfälle in Deutschland auf einen Schlaganfall zurückzuführen [1]. Dieser wird durch eine Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns verursacht, vorwiegend aufgrund eines Gefäßverschlusses (ischämischer Schlaganfall). Seltener kann auch eine zerebrovaskuläre Blutung die Ursache sein (hämorrhagischer Schlaganfall). Beim ischämischen Schlaganfall kann der Verschluss der gehirnversorgenden Gefäße (Arterien) durch einen im Gefäß entstandenen Thrombus oder durch einen Embolus aus der Blutzirkulation hervorgerufen werden (z.B. nach Endokarditis). Ein dauerhafter Gefäßverschluss kann zu permanenter Hirnschädigung führen, deren Lokalisation und Schweregrad das Ausmaß der Schlaganfallfolgen bedingt.

Eine Wiederherstellung der Durchgängigkeit des betroffenen Gefäßes (Rekanalisation) und die vollständige Wiederherstellung der Durchblutung des betroffenen Hirnareals können grundsätzlich über zwei Vorgehensweisen erreicht werden: eine intravenöse Gabe von thrombolytischen Wirkstoffen, die über die Blutzirkulation den Thrombus erreichen (systemische Lyse), oder eine Intervention im betroffenen Gefäß, die über die gezielte Verabreichung von Thrombolytika (lokale Lyse) oder die mechanische Entfernung den Thrombus beseitigt. Letztere Interventionen werden endovaskulär über ein Kathetersystem durchgeführt, welches durch einen Zugang durch größere periphere Gefäße (in der Regel Punktion der Arteria femoralis communis) und über das Gefäßsystem in die Nähe der betroffenen Stelle geleitet wird, um entweder Medikamente oder diverse Miniaturwerkzeuge direkt an den Thrombus zu applizieren [2].

Die Standardtherapie für den akuten Schlaganfall war bis vor einigen Jahren die intravenöse Behandlung (IVT) mit rekombinantem Gewebefibrinolyseaktivator („tissue-type plasminogen activator“, tPA). Eine systemische Lyse wird für die Mehrheit der akuten Schlaganfallbehandlungen als symptomorientierte Behandlung ohne Nachweis eines Gefäßverschlusses eingesetzt. In den letzten Jahren wurde dieser Ansatz für große und relevante Gefäßverschlüsse der Hirngefäße, vor allem der vorderen Zirkulation, durch die mechanische Thrombektomie ergänzt. Dieser wird entweder zusätzlich zur Lyse oder bei Kontraindikationen als Monotherapie durchgeführt. Idealerweise findet die Behandlung so schnell wie möglich und innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn statt.

In der internationalen und deutschen Literatur wird die mechanische Thrombektomie als Begriff entweder übergreifend für alle endovaskulären Verfahren zur mechanischen Entfernung von Thromben benutzt (inklusive mechanischer Disruption durch mehrfaches Durchstechen des Thrombus, Entfernung durch Einfangen und Herausziehen mittels Schlingen bzw. anderer drahtförmiger Werkzeuge, und der direkter Aspiration in einem Katheter mittels Applikation von negativem Druck) oder komplementär zum Begriff Thromboaspiration nur für die Methoden, die die Anwendung eines sog. „Retriever“ zum Einfangen und Entfernen des Thrombus voraussetzen (vgl. [3], [4], [5]). Allgemein wird zwischen Thrombektomie-Verfahren der ersten und zweiten Generation unterschieden. Zu den mechanischen Verfahren der ersten Generation zählen vorwiegend die sog. „Clot-Retriever“ und Aspirationsysteme, zur zweiten Generation die „Stent-Retriever“¹.

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Als erstes Produkt gezielt für die endokranielle endovaskuläre Thrombektomie wurde in Europa im Jahr 2002 das Merci™ Retriever System (vormals von Concentric Medical, aktuell Stryker) zugelassen. Der Phenox Clot Retriever (Phenox, Bochum, Deutschland) erhielt die CE-Zertifizierung im Jahr 2006. Weitere Produkte der ersten Generation waren z.B. der Catch™-Retriever von Balt (Montmorency, Frankreich) und der Distal Access Catheter (DAC™, ehemals Concentric Medical, aktuell Stryker); für die frühen Thrombektomien wurden auch Produkte eingesetzt, die für andere Indikationen zugelassen waren; so waren z.B. das Amplatz Goose-Neck™ (Microvena, Minneapolis, MN) und das Attractor-18™ (Boston Scientific, Fremont, CA) ursprünglich für die Entfernung von Fremdkörpern zugelassen.

Das erste zugelassene Produkt der zweiten Generation war der Stent-Retriever Solitaire™ (ehemals Micro Therapeutics, aktuell Medtronic; CE-Zertifizierung 2009), gefolgt von Trevo™ (ehemals Concentric Medical, aktuell Stryker; CE-Zertifizierung 2010). Seitdem wurde eine Reihe von Stent-Retrievern zugelassen, die besondere mechanische Charakteristika aufweisen, z.B. eine bessere Anpassungsmöglichkeit für kleinere Gefäße (z.B. Revive™ von Codman Neuro, Mindframe capture™ von Medtronic, pREset™ und pREset lite™ von Phenox; Embotrap™ von Johnson & Johnson, und ERIC von Microvention™).

Die mechanische Thrombektomie erhielt von 2006 bis 2009 den NUB-Status 1. Entgeltverhandlungen (sog. NUB-Entgelte) waren damit für entsprechende Krankenhäuser möglich. Für die Jahre 2010-2011 wurde ein unbewertetes Zusatzentgelt vereinbart (ZE2010/1-81), seit 2012 jeweils bewertete Zusatzentgelte (ZE133).

¹ Dieser Steckbrief betrachtet in Analogie zur untersuchten Operationen-und-Prozedurenschlüssel-(OPS-)Kombination (8-836.80 Thrombektomie: Gefäße intrakraniell und 8-83b.8 Verwendung eines Mikrodrahtretriever- oder Stentretriever-Systems zur Thrombektomie oder Fremdkörperentfernung, Nutzung von Mikrodraht-Retriever) vorwiegend die mechanische Thrombektomie mit Retriever-Geräten der ersten und zweiten Generation. Systeme zur Thromboaspiration wurden lediglich als Vergleichsintervention betrachtet.

KENNZAHLEN DER ANWENDUNG

Während der Betrachtungsperiode 2007-2017 wurde der Einsatz der mechanischen Thrombektomie in deutschen Krankenhäusern mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 8-836.80 *Thrombektomie: Gefäße intrakraniell* dokumentiert. Ab 2012 war die Abrechnung des Zusatzentgelts nur in Kombination mit der Zusatzkodierung von 8-83b.80, 8-83b.82 bzw. 8-83b.83 (Verwendung von Mikrodraht-Retrieversystem(en)) möglich. Im Jahr 2013 wurden spezifische Zusatzcodes konkret für Stent-Retriever eingeführt (8-83b.84, 8-83b.85, 8-83b.86 je nach Anzahl), so dass das Spektrum der mechanischen Thrombektomie mit Retriever-Geräten seit 2013 durch zwei OPS-Kombinationen abbildbar ist. Seit 2016 ist über die OPS 8-83b.80, 8-83b.82 und 8-83b.83 auch die Anwendung von mikrodrahtgestützten Thrombektomiesystemen mit kontinuierlicher Aspiration kodiert.

Für die Periode 2007-2012, während der Einsatz von mechanischen Thrombektomie-Geräten beider Generationen gebündelt unter einer OPS-Kombination kodiert wurde, steigt die Anzahl der Fälle steil von 79 in 2007 auf 3.915 in 2012. Auch die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser wächst kontinuierlich von 22 auf 153. Ab 2013 teilt sich die Kodierung auf, wie beschrieben. Zwischen 2013 und 2015 ist ein bemerkenswerter Rückgang der Fälle mit Geräten der ersten Generation von 2.763 Fällen im Jahr 2012 auf 2.249 Fälle im Jahr 2014 zu verzeichnen. In den Folgejahren steigen die Fallzahlen wieder auf 6.499 im Jahr 2017. Die Zahl der anwendenden Krankenhäuser stagnierte seit 2013 bei ca. 150, und stieg 2017 wieder auf mehr als 180. Anders sieht der Verlauf für die OPS-Kombination konkret zu Stent-Retrievern aus. Die Fallzahlen steigen zwischen 2013 und 2017 kontinuierlich von 2.030 auf 9.415. Auch die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser nimmt zu, bemerkenswerterweise allerdings erst ab dem Jahr 2015.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Für die beschriebenen Produkte zur intrakraniellen endovaskulären Thrombektomie konnten nur unbedenkliche Meldungen identifiziert werden, die sich entweder auf falsche Verpackungen oder konkrete Batches bezogen.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem Jahr 2012 stellt fest, dass endovaskuläre Behandlungen der akuten Verschlüsse bestimmter Hirngefäße zu einer signifikanten Verbesserung der frühen Rekanalisationsrate führen und als individueller Heilversuch durchgeführt werden können. Der klinische Nutzen dieser Interventionen war bis zu dem Zeitpunkt nicht bewiesen [6]. Im Jahr 2015 folgten eine europäische [7] und eine konsensbasierte deutsche Leitlinie (S2k) [8], die mechanische Thrombektomie direkt empfehlen und konkretisieren, dass Stent-Retriever das Instrument der Wahl sein sollten. Allerdings dürfen andere Thrombektomiesysteme nach dem Ermessen des Neuroradiologen weiterverwendet werden, „wenn eine schnelle, vollständige und sichere Rekanalisation des Gefäßes erreicht werden kann“ [8]. Die deutsche Leitlinie erweitert die Empfehlung zu Basilarverschlüssen (Lokalisation außerhalb der vorderen Hirnzirkulation).

EVIDENZ²

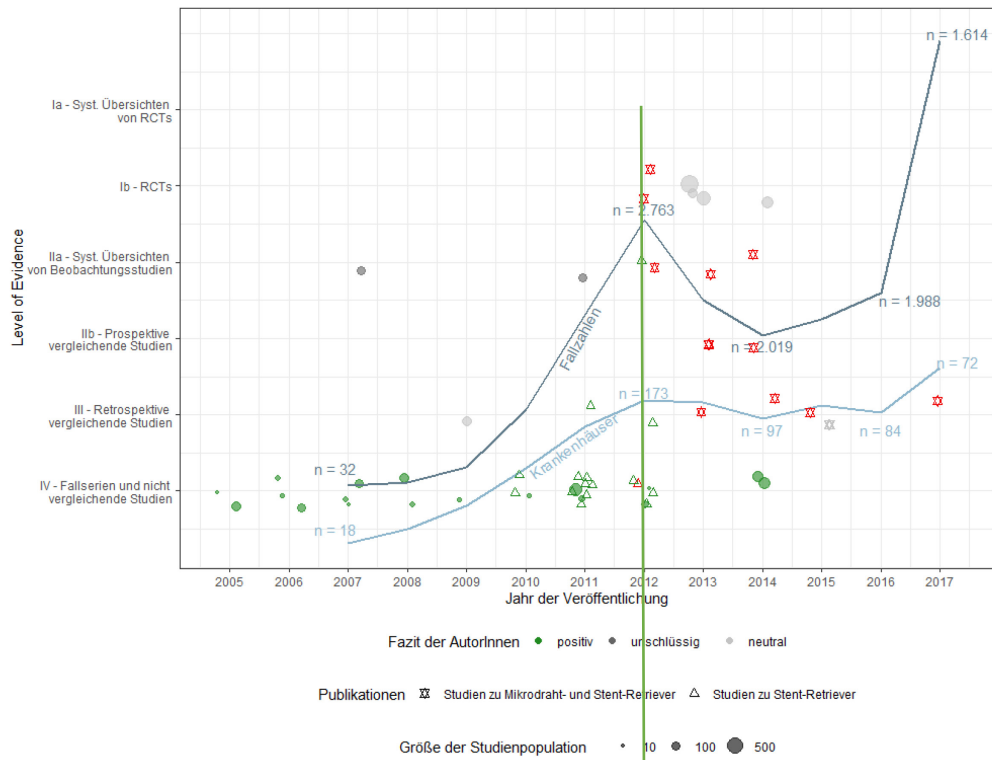
Acht der 17 Übersichtsarbeiten von RCTs beziehen sich auf die gleiche Population, weitere sieben fügen diesem Pool zusätzliche Studien hinzu. Die in den vergleichenden Studien betrachteten Vergleichsinterventionen sind vorwiegend systemische Lyse oder andere endovaskuläre Verfahren der Thrombusentfernung (Disruption und/oder Aspiration). Sieben der systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs schließen Retrievers sowohl der ersten (Clot-Retrievers) als auch der zweiten Generation (Stent-Retrievers) in Metaanalysen ein. Darüber hinaus vergleichen 13 Publikationen, darunter 3 zu 2 RCTs, die zwei Generationen von Geräten miteinander (in den zwei RCTs von [14] und [15] Solitaire bzw. Trevo gegenüber Merci-Retriever). Diese werden in Abbildung 1A mit Rauten dargestellt.

Die Anzahl der Publikationen pro Jahr schwankt zwischen 2 und 37 (2016). Es lässt sich keine Tendenz zur Zunahme oder Abnahme der Veröffentlichungen pro Jahr beobachten. Insgesamt überwiegen Veröffentlichungen eines geringen Evidenzniveaus. Für Retriever der ersten Generation (vorwiegend Merci-Retriever) verteilen sich Studien niedrigeren Evidenzniveaus über die ersten neun Jahre der Betrachtungsperiode (2005-2014) relativ gleichmäßig (Abbildung 1A). In der Anzahl sind diese weniger auffällig als Studien zu Stent-Retrievern (Abbildung 1B). Erst im Jahr 2013 wurden drei RCTs veröffentlicht, die den Einsatz dieser Geräte mit der Standardtherapie (IVT) vergleichen (MRRESCUE, Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy [16]; IMS-3, Interventional Management of Stroke Trial 3 [17]; SYNTHESIS EXPANSION [18]).

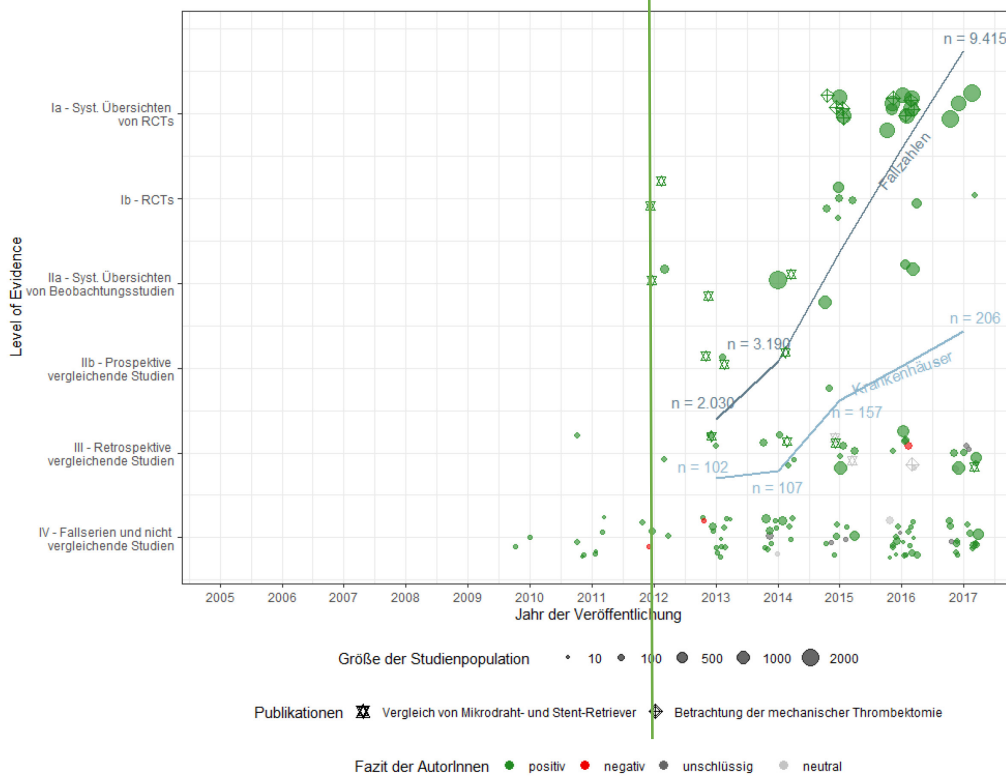
² Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildungen umfassen alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildungen einbezogen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildungen. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildungen ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen. In diesem Steckbrief werden Studien, die Geräte der ersten und der zweiten Generation miteinander vergleichen, als Rauten dargestellt und wie üblich farbkodiert. Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen, die sowohl Clot-Retriever als auch Stent-Retriever einschließen und nicht vergleichend darstellen, sind als Quadrate dargestellt. In Abbildung 1A sind alle bis 2012 publizierten Studien dargestellt (Clot- und Stent-Retriever); dabei werden Studien zu Stent-Retrievern als Dreiecke aufgeführt. In Abbildung 1B werden alle Studien zu Stent-Retrievern dargestellt.



ABILDUNG 1A ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS FÜR CLOT-RETRIEVER



ABILDUNG 1B ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS FÜR STENT-RETRIEVER

Ab 2010 erscheinen jährlich zunehmend Studien unterschiedlicher Evidenzstufen zu Retrievern der zweiten Generation; in Abbildung 1A sind diese mit Dreiecken gekennzeichnet, und in Abbildung 1B mit Kreisen. Erst 2015 werden RCTs veröffentlicht, die diese Geräte mit der Standardtherapie vergleichen (MR CLEAN, Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands [19]; ESCAPE, Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times [20]; SWIFT PRIME, Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke [21]; EXTEND-IA, Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits–Intra-arterial [22]; und REVASCAT, Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device vs Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within 8 h of Symptom Onset [23]). Nach Bekanntgabe der Ergebnisse der MR-CLEAN-Studie wurden die anderen vier, damals noch laufenden RCTs zur Interimanalyse aufgehoben und anschließend vorzeitig abgeschlossen. Im Jahr 2016 folgte dann auch die Publikation der französischen RCT THRACE (Thrombektomie des Art.res. Cerebrales [24]). Ab 2015 wurden mehrere systematische Reviews und Metaanalysen veröffentlicht, die diese Studien gepoolt analysieren. Zum Teil werden auch Sekundärstudien der Evidenzstufe Ia publiziert, die RCTs zu Retrievern der ersten und zweiten Generation poolen (in Abbildung 1B quadratisch dargestellt).

Durch eine Recherche in klinischen Registern konnten zwei laufende klinische Studien identifiziert werden, die den Einsatz der mechanischen Thrombektomie gegenüber der systemischen Lyse für bestimmte Zeitfenster bzw. Lokalisationen untersuchen (NCT02157532, EASI-Studie; NCT02737189 Chinese BAO Study). Diese wurden bereits im Untersuchungszeitraum gestartet.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Die Mehrheit der Studien niedriger Aussagekraft (einarmige prospektive Studien bzw. Fallserien) kommt zu insgesamt positiven Ergebnissen bezüglich Rekanalisationsraten und funktionellen Outcomes behandelter PatientInnen und schlussfolgert überwiegend, dass ein akzeptables Sicherheitsprofil zu erkennen ist. Vereinzelt zeigen Studien niedrigerer Evidenzstufen unschlüssige oder gar negative Ergebnisse. Dies ist für beide Generationen der Retriever ersichtlich. Die 2013 publizierten RCTs zu Clot-Retrievern der ersten Generation (Abbildung 1A) kamen allerdings zu dem Ergebnis, dass die mechanische Thrombektomie mit diesen Geräten der systemischen Lyse nicht überlegen ist. Dies verursachte international eine Enttäuschung in der Methode insgesamt, allerdings haben Schwächen im Studiendesign die Aussagekraft dieser Ergebnisse beeinträchtigt [25]. Parallel haben Studien, die Retriever der beiden Generationen miteinander verglichen, eine Überlegenheit der jüngeren Geräte (Stent-Retriever) gezeigt.

Die positiven Ergebnisse der sechs RCTs zur mechanischen Thrombektomie mit Stent-Retrievern ab 2015 haben zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung des akuten Schlaganfalls geführt, vor allem für die vordere Hirnzirkulation bei Verstopfungen größerer Arterien. Gepoolte Analysen (mehrerer) dieser Studiendaten auf Individualebene (insgesamt. 1.287 PatientInnen) bestätigen die Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie gegenüber der Standardtherapie (inklusive IVT) hinsichtlich Rekanalisation und funktioneller Outcomes. Beispielsweise zeigt eine Metaanalyse der HERMES Collaboration (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials, Teilnahme der Studienautoren der führenden RCTs), dass die mechanische Thrombektomie zusätzlich zur besten medikamentösen Therapie die Chancen auf bessere funktionelle Unabhängigkeit und eine reduzierte Behinderung verdoppelt, während unerwünschte Ereignisse nicht vermehrt auftauchen [26]. Eine weitere Metaanalyse der gleichen Autorengruppe erkennt, dass das Zeitfenster für eine nützliche endovaskuläre Intervention bis 7,3 Stunden nach Symptombeginn reicht [27].

Trotz der Anzahl an RCTs und der mehrfachen Metaanalyse der Ergebnisse der größeren RCTs im Bereich der mechanischen Thrombektomie bleiben tragfähige Untersuchungen zur Mortalität als Primärendpunkt sowie für andere Lokalisationen in der Hirnzirkulation für die Dauer des Beobachtungszeitraums aus.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Das Verzerrungspotenzial der vorliegenden RCTs, die mechanische Thrombektomie gegenüber Standardtherapie vergleichen, ist insgesamt niedrig. Die Designeinschränkungen der früheren Studien zu Geräten der ersten Generation wurden bereits erwähnt [25]. Auch bei den zwei RCTs, die Stent-Retriever mit früheren Geräten vergleichen, war eine Abstufung des Evidenzlevels nicht gerechtfertigt.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Der Evidenzkörper zur mechanischen Thrombektomie mit Retriever-Geräten zeichnet sich durch eine Vielzahl von kleineren Beobachtungsstudien mit niedriger Evidenzstufe sowie einer jeweils mäßigen Anzahl an RCTs aus. Die Mehrheit der Studien zeigt positive Ergebnisse; vergleichende Studien weisen einen klaren Vorteil der Geräte neuerer Generationen aus. Die Zunahme der Fallzahlen bis 2012 könnte mit der bis dato überwiegend positiven Ergebnislage zusammenhängen. Für die Jahre 2010-2011 könnte die Vereinbarung des unbewerteten Zusatzentgelts eine mögliche Determinante für den steilen Anstieg der Fallzahlen darstellen. Erst ab 2012 erscheinen RCTs, die zu Ungunsten der älteren Retriever-Geräte ausfallen, und andere, die den Vorteil dieser Geräte gegenüber der Standardtherapie verneinen. Dies könnte mit der darauffolgenden Abnahme der Fallzahlen für die älteren Geräte zusammenhängen. Dennoch bleibt die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser relativ hoch – das mag unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass die Wahl des Gerätes auch leitliniengestützt grundsätzlich dem anwendenden Operateur überlassen ist und aus mehreren Gründen (genaue Stelle des Thrombus, Tortuosität der Gefäße, Vorrat an Geräten, Erfahrung des Operateurs) variieren kann. Auch nach dem Beobachtungszeitraum publizierte Studien beschreiben weiterhin die Nutzung von Geräten erster Generation, wenn auch in der Minderheit. Ab 2015 ist eine sehr steile Zunahme der Fälle zu sehen, die mit neueren Stent-Retrievern behandelt wurden. Dies kann auf die Publikation von mehreren positiven Studien einer hohen Evidenzstufe sowie die darauf basierenden Empfehlungen von Leitlinien zurückzuführen sein. Die steile Steigerung der Fallzahlen für die Mikrodraht-Systeme (mechanische Thrombektomie, die nicht mit Stent-Retriever durchgeführt wird) ab 2016 hängt vermutlich mit einer OPS-Anpassung zusammen und einer damit verbundenen expliziten Integration aspirierender Verfahren.

Es wurden keine einschränkende Maßnahmen oder Meldungen identifiziert, die die Evidenz und die Anwendung der intrakraniellen mechanischen Thrombektomie mittels Retriever-Geräten in Deutschland beeinflusst haben könnten.

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass sowohl die Veröffentlichung tragfähiger Evidenz als auch die Finanzierungsmöglichkeiten im deutschen Gesundheitssystem die Fallzahlentwicklung bedingt haben können.

LITERATUR

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)(2020). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2015. Verfügbar unter <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. (Zugriff 20/11/2020)
2. Yilmaz U, Muhl-Benninghaus R, Reith W (2016). [Mechanical thrombectomy - technique]. *Mechanische Thrombektomie - Technik.*, 56(1), 12-17. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00117-015-0062-x>
3. Stead L G, Gilmore R M, Bellolio M F, Rabinstein A A, & Decker W W (2008). Percutaneous clot removal devices in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Neurology*, 65(8), 1024-1030. doi:<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.65.8.1024>
4. Nogueira R G, Yoo A J, Buonanno F S, & Hirsch J A (2009). Endovascular approaches to acute stroke, part 2: a comprehensive review of studies and trials. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 30(5), 859–875. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1604>
5. Wild C, Emprechtlinger R. (2016). [Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. National Report: German Summary of the correspondent EUnetHTA Report]. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA).
6. Veltkamp R. (2012). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Berlin, Deutsche Gesellschaft für Neurologie.
7. ESO-Karolinska (2015). Consensus statement on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. A collaboration of the ESO – Karolinska Stroke Update, ESMINT and ESNR. Stockholm, European Stroke Organisation.
8. Ringleb PA, Veltkamp R (2015). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015, Rekanalisierende Therapie. Berlin, Deutsche Gesellschaft für Neurologie.
9. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Janse O et al. (2016). Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *International Journal of Stroke* 2016, Vol. 11(1) 134–147
10. Mathis, S., Johansson, T., Mad, P., & Mittermayr, T. (2011). Mechanische perkutane transluminale Verfahren zur Entfernung von intrazerebralen Blutgerinnseln bei akutem ischämischem Schlaganfall. In *Decision Support Document 46*. Wien.
11. Ortega López Y, Llanos Méndez A (2007). [Mechanical thrombectomy with MERCI® device. Ischaemic stroke. Executive summary] Trombectomía mecánica con dispositivo MERCI®: ictus isquémicos Informe de síntesis de tecnología emergente. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AETSA 2007 / 02 - 14*.
12. Puñal Riobóo J, Atienza Merin G (2014). [Safety and efficacy of mechanical thrombectomy using stents retrievers in the treatment of acute ischaemic stroke] Seguridad y eficacia de la trombectomía mecánica mediante stents retrievers en el tratamiento del ictus isquémico agudo. *AETSA Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*.
13. Health Quality Ontario (2016). Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser [Internet]*. 16(4):1-79.
14. Saver J L, Jahan R, Levy E I, Jovin T G, Baxter B, Nogueira R G, Clark W, Budzik R, Zaidat O O, & SWIFT Trialists (2012). Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 380(9849), 1241–1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61384-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61384-1)

15. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS, & TREVO 2 Trialists (2012). Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet (London, England)*, 380(9849), 1231–1240. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61299-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61299-9)
16. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, . . . Saver J L (2013). A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. 368(10), 914-923. doi:10.1056/NEJMoa1212793
17. Broderick J P, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri, P, Hill MD, . . . Tomsick TA (2013). Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. 368(10), 893-903. doi:10.1056/NEJMoa1214300
18. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, & Boccardi E (2013). Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. 368(10), 904-913. doi:10.1056/NEJMoa1213701
19. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, Van Den Berg LA, Lingsma H F, Yoo A J, . . . Dippel DWJ (2015). A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(1), 11-20. doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411587>
20. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel J, Thornton J, . . . Hill MD (2015). Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. 372(11), 1019-1030. doi:10.1056/NEJMoa1414905
21. Saver, J. L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H. C., Levy, E. I., Pereira, V. M., . . . Jahan, R. (2015). Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(24), 2285-2295. doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415061>
22. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, . . . Davis SM (2015). Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine*, 372(11), 1009-1018. doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414792>
23. Jovin T.G, Chamorro A, Cobo E, De Miquel M A, Molina CA, Rovira A, . . . Davalos A (2015). Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(24), 2296-2306. doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503780>
24. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F, & THRACE investigators (2016). Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 15(11), 1138–1147. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30177-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30177-6)
25. Von Kummer R, Gerber J (2013). IMS-3, SYNTHESIS, and MR RESCUE: No Disaster, but Down to Earth. *Clin Neuroradiol* (2013) 23:1–3. DOI 10.1007/s00062-013-0214-1
26. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, . . . Jovin TG (2016). Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*, 387(10029), 1723-1731. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2816%2900163-X>
27. Saver JL, Goyal M, Van Der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, . . . Hill MD (2016). Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 316(12), 1279-1288. doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.13647>

Citrat-Antikoagulation bei Nierenersatztherapie

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper (n = 86) besteht mehrheitlich aus Studien mit niedrigen Evidenzlevels, die überwiegend zu positiven Schlussfolgerungen hinsichtlich der Anwendung der Citrat-Antikoagulation kommen.
- Nach einer ersten Schwankung zwischen 2007 und 2010 steigen sowohl die Fallzahlen als auch die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser seit 2010 kontinuierlich.
- Die überwiegend positive Evidenz und die Empfehlung der Citratdialyse in der KDIGO-Leitlinie können die Fallzahlentwicklung begünstigt haben.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Patienten mit einem akuten oder chronischen Nierenversagen benötigen eine Nierenersatztherapie (engl. renal replacement therapy, RRT). Dabei werden harnpflichtige Substanzen aus dem Blut auf Basis eines Stoffaustausches zwischen dem Dialysat und dem Blut durch ein halbdurchlässiges (semipermeables) Membran entweder mittels einer Diffusion (Hämodialyse) oder Konvektion (Hämofiltration) oder einer Kombination aus beiden Prinzipien (Hämodiafiltration) entfernt [1]. Die Nierenersatztherapie wird bei akutem Nierenversagen häufig in der Intensivversorgung von PatientInnen eingesetzt [2, 3], chronische dialysepflichtige Patienten werden ambulant betreut. Der extrakorporale Kreislauf, in dem die unerwünschten Substanzen aus dem entzogenen Blut eliminiert werden und das Blut anschließend in den Körper zurückfließt, wird im Folgenden „RRT-Kreislauf“ genannt.

Im RRT-Kreislauf ist eine Antikoagulation notwendig. Diese soll dafür sorgen, dass das Blut im Apparat nicht gerinnt und den Kreislauf nicht frühzeitig verschließt. Die Antikoagulation kann entweder unmittelbar nach der Punktionsstelle in den RRT-Kreislauf vor dem Filter infundiert (sog. regionale Antikoagulation) oder dem Dialysat beigemischt werden [4]. Eine weitere Möglichkeit stellt die systemische Antikoagulation der Patienten dar. Die Wahl der Antikoagulantia hängt von der Indikation und vom Nierenersatzmodus (kontinuierlich vs. intermittierend) ab und kann auf Heparin oder Citrat fallen; eine Alternative stellt der Verzicht auf Antikoagulantien dar. Die systemische Antikoagulation mit Heparin ist der derzeitige Goldstandard bei PatientInnen ohne erhöhtem Blutungsrisiko [5, 6]. Die regionale Citrat-Antikoagulation wird insbesondere bei PatientInnen mit erhöhtem Blutungsrisiko, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (engl. *continuous renal replacement therapy, CRRT*) benötigen, verwendet [5, 7]. Die Antikoagulation durch Citrat funktioniert, indem sich Citrate mit dem ionisierten Calcium verbinden. Das ionisierte Calcium ist entscheidend für die Progression der Koagulationskaskaden. Sobald das ionisierte Calcium im Blut gebunden und damit reduziert wird, stellt sich der Effekt der Antikoagulation ein [4, 9]. Bei Patienten mit Blutungsrisiko sind die Alternativen zu der Citrat-Antikoagulation der Verzicht auf Antikoagulantia, die Heparinbeschichtung der Filter und der Einsatz von Prostacyclin [8].

Folgende Produkte konnten identifiziert werden, die für die Citratdialyse eingesetzt werden: Prismocitrate 18/0 (Baxter); Citrasol (Medites Pharma Ltd); Anticoagulant Citrate Dextrose Solution USP (ACD) Formula A (Fenwal, Baxter Healthcare, Deerfield, IL); Citrasate (diverse Hersteller); 4 % Sodium Citrate (diverse Hersteller).

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Die 4%-Lösung mit Natrium Citrate zur Antikoagulation von Terumo BTC Inc. wurde durch die FDA zum ersten Mal 1978 zugelassen [11]. Das Patent für den Antikoagulationskreislauf mit Citrat wurde 1982 durch die Kansas University, USA, angemeldet [12] und etwa zur gleichen Zeit wurden auch die ersten Anwendungsfälle dokumentiert [13]. Genaue Informationen zur Zulassung in der Europäischen Union liegen nicht vor. In Deutschland wird die Citratdialyse seit 2007 über Zusatzentgelte finanziert.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die berechneten Fallzahlen basieren auf den Operationen- und Prozedurenschlüsseln (OPS) der Hämodialyse und der Hämodiafiltration. Folgende OPS entsprechen der vorliegenden Fallzahlkurve:

- 8-854.3 Hämodialyse: Intermittierend, Antikoagulation mit sonstigen Substanzen
- 8-854.5 Hämodialyse: Verlängert intermittierend, Antikoagulation mit sonstigen Substanzen,
- 8-854.7 Hämodialyse: Kontinuierlich, venovenös, pumpengetrieben (CVVHD), Antikoagulation mit sonstigen Substanzen
- 8-855.4 Hämodiafiltration: Intermittierend, Antikoagulation mit sonstigen Substanzen
- 8-855.6 Hämodiafiltration: Verlängert intermittierend, Antikoagulation mit sonstigen Substanzen
- 8-855.8 Hämodiafiltration: Kontinuierlich, venovenös, pumpengetrieben (CVVHDF), Antikoagulation mit sonstigen Substanzen

Neben der Citrat-Antikoagulation wird über diese OPS auch die Antikoagulation mit anderen Substanzen abgebildet, aber nicht die mit Heparin. Die auf der Grundlage der aufgeführten OPS berechneten Fallzahlen beginnen 2007 bei 26.657 Fällen. Zwischen 2007 und 2010 fluktuieren die Fallzahlen mit einem Maximum im Jahr 2009 bei 29.720 Fällen und einem Minimum 2010 bei 22.336 Fällen. Nach 2010 steigen die Fallzahlen kontinuierlich auf 42.203 Fälle im Jahr 2017 an. Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser steigt kontinuierlich von 549 im Jahr 2007 auf 786 im Jahr 2017 an.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Zu der Antikoagulation mit Citrat bei Dialyse konnten keine Vorkommismeldungen identifiziert werden.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Im Zeitraum von 2007 bis 2017 konnte eine internationale Leitlinie aus dem Jahr 2012 identifiziert werden [14], die eine Empfehlung zur Citratdialyse enthält: die *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)-Leitlinie, die auch in die deutsche Sprache übersetzt wurde [15]. Die Autoren empfehlen bei einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie und solange keine Kontraindikationen für eine Citrate-Gabe vorliegt:

- bei **Patienten ohne erhöhtem Blutungsrisiko** die regionale Citrat-Antikoagulation der Gabe von Heparin vorzuziehen (2B) und zum anderen
- bei **Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko** die regionale Citrat-Antikoagulation dem Verzicht auf eine Antikoagulation vorzuziehen (2C).

Die Qualität der Evidenz, die den Vorschlägen zugrunde liegt, ist moderat bis niedrig.

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im Zeitraum von 2005 bis 2017 konnten insgesamt 86 Publikationen zu Studien des Evidenzlevels I bis IV (engl. Level of Evidence, LoE) identifiziert werden. Mehr als die Hälfte aller identifizierten Publikationen (46/86) berichten Ergebnisse nichtvergleichender Studien (LoE IV), 37 Publikationen berichten aus vergleichenden Studien (LoE I-III) und drei Publikationen stellen systematische Reviews dar. Es konnten keine HTA-Berichte identifiziert werden.

Sodium Citrate zur Antikoagulation wurde bereits 1978 durch die FDA zugelassen und der Dialysekreislauf mit Citrat-Antikoagulation 1982 patentiert. Daher kann angenommen werden, dass mehrere Studien schon in den 1980er und 1990er Jahren veröffentlicht wurden. Dies bestätigt auch ein systematischer Review aus dem Jahr 2006 mit eingeschlossenen Publikationen aus den Jahren 1990 bis 2006 [20].

Von den 37 Publikationen zu Studien der Evidenzlevel I-III berichten elf Publikationen Ergebnisse zu jeweils einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (LoE Ib), von denen sieben Studien ein Cross-over-Design aufweisen. Bei elf weiteren Publikationen handelt es sich um prospektive nichtrandomisierte kontrollierte klinische Studien (LoE IIb) und bei den verbleibenden 15 von 37 Publikationen handelt es sich um retrospektive Vergleichsstudien (LoE III).

Die Anzahl der Publikationen pro Jahr nimmt im Zeitverlauf kontinuierlich zu (drei Publikationen in 2006 und zwölf in 2017). Dabei schwankt die jährliche Anzahl der Publikationen zu Studien höherer Evidenzlevel zwischen null und zwei. Die größten Studienpopulationen sind in einer RCT (LoE Ib) mit 241 [16] StudienteilnehmerInnen und in einer retrospektiven vergleichenden Studie (LoE III) mit 1.621 [17] StudienteilnehmerInnen zu finden. Die Beobachtungsdauer beschränkt sich meistens auf die Dauer der RRT oder die Zeit unmittelbar nach einem oder mehreren RRT-Zyklen. Die untersuchten Endpunkte sind die Lebensdauer des Filters oder der Membran sowie unerwünschte Ereignisse, wie z.B. Blutungskomplikationen oder ein starker Kalziumverlust.

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

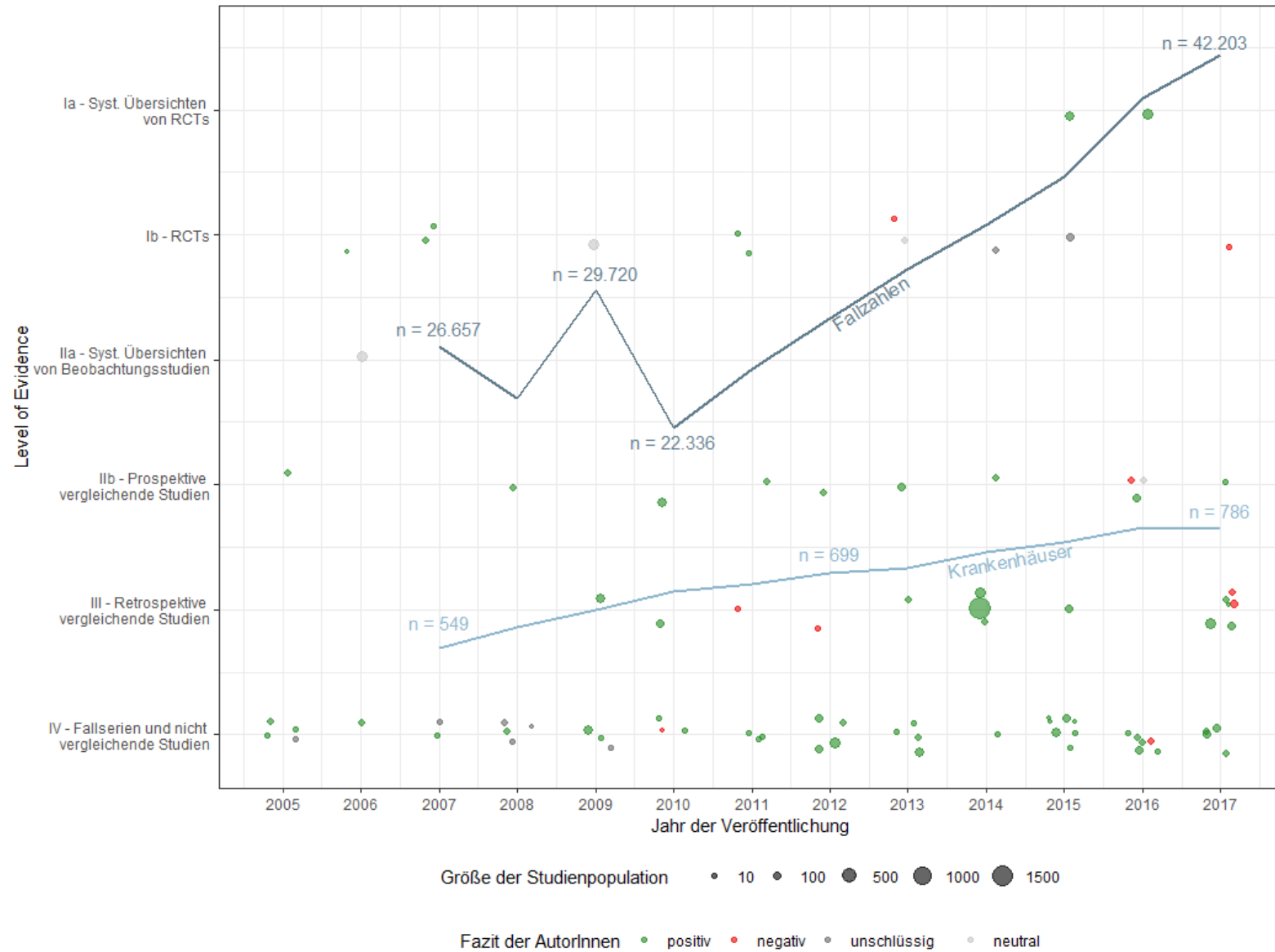


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

In den eingeschlossenen Primärstudien wurden mehrheitlich die verlängerten bzw. kontinuierlichen Arten der Nierenersatztherapie mit Citrat eingesetzt. So werden in 45 von 83 Studien CVVHD oder CVVHDF und in sechs weiteren Studien die verlängerte Hämodialyse (engl. *sustained low-efficiency daily dialysis, SLEDD*) eingesetzt. Weitere RRT-Modi sind (intermittierende oder high-flux) Hämodialyse (27/83) und (online) Hämodiafiltration (5/83). Vergleichende Studien setzen die regionale Citrat-Antikoagulation in der Regel einer systemischen Heparin-Gabe gegenüber.

Die eingeschlossenen systematischen Reviews wurden zwischen 2006 und 2016 veröffentlicht. Zwei der drei SRs schlossen Studien ein, die die regionale Antikoagulation mit Citrat vs. die systemische Heparin-Gabe bei CRRT untersuchten [18, 19]. Ein SR schloss auch Studien ein, die andere Antikoagulantia untersuchen [20] und vorwiegend vor Anfang des Beobachtungszeitraums publiziert wurden. Die Anzahl der in systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien variiert zwischen 11 und 25, wobei in allen SRs der Modus der CRRT nicht auf eine bestimmte Therapieart eingeschränkt ist. Da für diese Analyse nur Studien relevant sind, die die Citrat-Antikoagulation bei kontinuierlicher Hämodialyse oder Hämodiafiltration untersuchen, konnten nur acht zusätzliche relevante Studien über die systematischen Reviews identifiziert werden. Zwei der acht Studien wurden in dieser Analyse bereits identifiziert [21, 22]. Eine der Studien konnte nicht identifiziert werden [23] und fünf Studien aus [20] wurden vor 2005 veröffentlicht und aus diesem Grund nicht erfasst.

Die Suche in klinischen Registern ergab keine Treffer.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Insgesamt überwiegt mit 65 von 86 die Anzahl an Publikationen, deren Ergebnisse zugunsten der Citrat-Antikoagulation sprechen. Lediglich in neun Publikationen werden negative Aussagen getroffen; vier finden keinen Unterschied im Vergleich zu Antikoagulation mit Heparin oder Nadroparin; während acht keine eindeutige Zuordnung der Ergebnisse zugunsten einer Methode zulassen.

Über den gesamten Betrachtungszeitraum ist keine steigende Tendenz zu einer höheren Anzahl an Publikationen mit negativen Schlussfolgerungen zu finden. Die negativen Schlussfolgerungen der neun Publikationen beziehen sich auf Kalzium- und Magnesiumabbau sowie die nicht ausreichende Antikoagulation, die in einem Kalzium-/Magnesiumdefizit bzw. in einer kürzeren Lebensdauer der Filter/Membrane während einer CRRT mit regionaler Antikoagulation mit Citrat resultiert.

Diesen neun Publikationen mit negativen Ergebnissen stehen 65 Publikationen mit positiven Ergebnissen gegenüber: die Antikoagulation mit Citrat wird in diesen Publikationen als sichere, wirksame und günstige Methode eingeschätzt, die zu einer erhöhten Lebensdauer des gesamten Dialysekreislaufs und einer geringeren Anzahl an Komplikationen führt.

Die Aussagen der elf Publikationen zu elf RCTs unterscheiden sich von den Aussagen anderer Studien nicht. Hier kamen zwei Publikationen zu einem negativen Ergebnis hinsichtlich nicht ausreichender Antikoagulation, fünf Publikationen zu einem positiven Ergebnis, zwei weitere zu einem neutralen Ergebnis und zwei Autorengruppen konnten keine eindeutigen Aussagen machen.

Zwei systematische Reviews zogen positive Schlüsse und in dem Review mit indifferentem Ergebnis verwiesen die AutorInnen auf die insgesamt niedrige Qualität der eingeschlossenen Evidenz aufgrund kleiner, heterogener Vergleichsgruppen innerhalb einzelner Studien und mangelnder Vergleichbarkeit zwischen den Studien. Letzteres lag an der fehlenden einheitlichen Definition des Blutungsrisikos bzw. der Blutungskomplikationen in den verfügbaren Studien [20].

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Alle eingeschlossenen RCTs (11) weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Die Aussagen der Studien in den eingeschlossenen Publikationen sind mehrheitlich positiv. Die vereinzelten Studien mit negativen Aussagen, die seit dem Jahr 2010 erschienen sind, scheinen keinen Einfluss auf die Fallzahlentwicklung zu haben, da die Fallzahlen trotzdem kontinuierlich steigen. Dies könnte einerseits daran liegen, dass der Kalzium- und Magnesiumverlust, welcher die negativen Schlussfolgerungen bedingt hat, durch die zusätzliche Verabreichung dieser Stoffe kompensiert werden kann. Auf der anderen Seite können Publikationen mit positiven Ergebnissen, die insgesamt in der Überzahl sind, einen stärkeren Einfluss auf die Anwendungshäufigkeit gehabt haben als Publikationen mit negativen Ergebnissen. Darüber hinaus wurde die Citrat-Antikoagulation in der KDIGO-Leitlinie unter Berücksichtigung der (Kontra-)Indikationen bei jedem Patienten / jeder Patientin empfohlen, insbesondere bei CRRT, was einen positiven Einfluss auf die Fallzahlentwicklung haben könnte. Da die Anzahl der (positiven) Studien pro Jahr steigt (jedoch nicht das Evidenzlevel) könnte auch hypothetisiert werden, dass das Vertrauen in die Methode damit gestiegen ist, was sich in den Fallzahlen widerspiegelt. Das widerspricht auch nicht der insgesamt steigenden Tendenz der anwendenden Krankenhäuser.

Es ist nicht zu erwarten, dass die Verwendung anderer Antikoagulantien (also Konkurrenzprodukte) einen Einfluss auf die Fallzahlen gehabt hat, da die Citrat-Antikoagulation die günstigere Alternative darstellt und ihre Anwendung von Leitlinien unterstützt wird.

Einen weiteren denkbaren Einflussfaktor stellen die vereinbarten bewerteten Zusatzentgelte dar. Diese wurden bereits im Jahr 2007 festgelegt. Die Sprünge in der Fallzahlentwicklung zwischen 2007 und 2010 können allerdings weder mit den Änderungen der Höhe der Entgelte noch mit der Evidenz erklärt werden.

LITERATUR

1. O'Reilly P, Tolwani A (2005) Renal replacement therapy III: IHD, CRRT, SLED. *Crit Care Clin* 21(2):367–378. doi:10.1016/j.ccc.2005.01.004
2. Klein SJ, Joannidis M (2017) Nierenersatztherapie im akuten Nierenversagen. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 112(5):437–443. doi:10.1007/s00063-017-0290-0
3. Hein OV, Birnbaum J, Spies C (2008) Antikoagulation bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 43(4):294-301; quiz 302. doi:10.1055/s-2008-1076613
4. Oudemans-van Straaten HM, Fiaccadori E, Baldwin I (2010) Anticoagulation for renal replacement therapy: different methods to improve safety. *Contrib Nephrol* 165:251–262. doi:10.1159/000313765
5. Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (2016) Dialysestandard der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. in Zusammenarbeit mit dem Verband Deutscher Nierenzentren e.V. sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). Fassung vom 23.03.2016; Stand 11.3.2020
6. A. Jörres (2017) Akute Nierenersatz-therapie. *AnästH Intensivmed* 58:602–614
7. Davenport A, Tolwani A (2009) Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus* 2(6):439–447. doi:10.1093/ndtplus/sfp136
8. (2009) Antikoagulation bei extrakorporalen Blutreinigungsverfahren. In: Nowack R, Birck R, Weirich T (Hrsg) *Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal*, 3. Aufl. Springer, Heidelberg, S 81–87
9. Ward DM, Mehta RL (1993) Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int Suppl* 41:S237-44
10. (2012) Vereinfachter Kreislauf zur Hämodialyse. Simplified hemodialysis circuit. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hemodialysis-en.svg>. Zugegriffen: 19. Oktober 2020
11. Terumo BCT, Inc. Draft Package Insert Labeling Text: ANDABA125608/Sodium Citrate 4% w/v Anticoagulant Solution USP. Sterile Fluid Polyvinyl Chloride (PVC) Bag
12. DIEDERICH DENNIS A, PINNICK ROBERT V, WIEGMANN THOMAS B (1982) Method for regional anticoagulation during extracorporeal dialysis. Suction or pumping devices for medical purposes; Devices for carrying-off, for treatment of, or for carrying-over, body-liquids; Drainage systems A61M1/36; A61M1/34; (IPC1-7): A61M1/03;(US4500309A). <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/023482789/publication/US4500309A?q=pn%3DUS4500309A>. Zugegriffen: 23. Oktober 2020
13. Lohr JW, Slusher S, Diederich DA (1988) Regional citrate anticoagulation for hemodialysis following cardiovascular surgery. *Am J Nephrol* 8(5):368–372. doi:10.1159/000167619
14. International Society of Nephrology (2012) Supplement 1: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2(1):1. doi:10.1038/kisup.2012.1
15. Bienholz A, Kribben A (2013) KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Nephrologe* 8(3):247–251. doi:10.1007/s11560-013-0752-1
16. Kikic Z, Lorenz M, Sunder-Plassmann G, Schillinger M, Regele H, Gyori G, Muhlbacher F, Winkelmayr WC, Bohmig GA (2009) Effect of hemodialysis before transplant surgery on renal allograft function-A pair of randomized controlled trials. *Transplantation* 88(12):1377–1385. doi:10.1097/TP.0b013e3181bc03ab

17. Sponholz C, Bayer O, Kabisch B, Wurm K, Ebert K, Bauer M, Kortgen A (2014) Anticoagulation strategies in venovenous hemodialysis in critically ill patients: a five-year evaluation in a surgical intensive care unit. *TheScientificWorldJournal* 2014:808320. doi:10.1155/2014/808320
18. Bai M, Zhou M, He L, Ma F, Li Y, Yu Y, Wang P, Li L, Jing R, Zhao L, Sun S (2015) Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive Care Medicine* 41(12):2098–2110. doi:10.1007/s00134-015-4099-0
19. Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J, Zhou F (2016) Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 20(1):144. doi:10.1186/S13054-016-1299-0
20. Oudemans-van Straaten HM, Wester JPJ, de Pont, A. C. J. M., Schetz MRC (2006) Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Medicine* 32(2):188–202. doi:10.1007/s00134-005-0044-y
21. Brain MJ, Roodenburg OS, Adams N, McCracken P, Hockings L, Musgrave S, Butt W, Scheinkestel C (2014) Randomised trial of software algorithm driven regional citrate anticoagulation versus heparin in continuous renal replacement therapy: the Filter Life in Renal Replacement Therapy pilot trial. *Critical care and resuscitation: journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 16(2):131–137
22. Stucker F, Ponte B, Tataw J, Martin PY, Wozniak H, Pugin J, Saudan P (2015) Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: A randomized controlled trial. *Critical Care* 19(1):91. doi:10.1186/s13054-015-0822-z
23. Lin X, Qin Z, Chen L, Bu H (2007) The comparing of anticoagulation with sodium citrate or heparin in continuous venovenous hemodiafiltration. *Chin J Pract Intern Med* (S1):194–196

Adjustierbare Kontinenztherapie

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper besteht aus n = 30 Studien mit überwiegend geringem Evidenzlevel und positiven oder neutralen bzw. un schlüssigen Schlussfolgerungen.
- Seit 2007 findet eine Dokumentation der Fallzahlen statt. Bis zum Jahr 2009 gab es eine starke Zunahme der Fallzahlen um 464 %, danach sanken diese wieder in Richtung Ausgangsniveau.
- Wendepunkte in den Fallzahlen sowie der Verlauf der Fallzahlen können durch die Evidenzlage nur unzureichend gestützt werden. Im Beobachtungszeitraum ist keine belastbare Evidenz in Form von RCTs vorhanden.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Die adjustierbare Kontinenztherapie ist ein vollständig implantierbares Ballonsystem zur Behandlung von Harninkontinenz für Männer und Frauen. Durch einen Dammschnitt während eines operativen Eingriffs werden zwei mit Flüssigkeit gefüllte Silikonballons beidseits neben der Harnröhre am Blasen ausgang platziert. Die dadurch erzeugte Komprimierung der Harnröhre schützt vor unwillkürlichem Harnabgang. Die Ballons sind über kleine Schläuche mit Punktionsventilen verbunden, die subkutan bei Frauen in den Labia majora (ACT™, Uromedica, Inc.) und bei Männern im Skrotum (ProACT™, Uromedica, Inc.) implantiert werden [1, 2]. Die Ballonfüllmenge kann somit mittels einer transkutanen Punktion im Rahmen einer ambulanten Vorstellung nachadjustiert werden. Somit kann der Füllzustand der Ballons und damit der Druck auf die Harnröhre an die individuellen Gegebenheiten angepasst werden.

Die Harninkontinenz wird zunächst über nichtinvasive konservative Maßnahmen therapiert: Änderung des Lebensstils bzw. Verhaltenstherapie (unter anderem Begrenzung der Flüssigkeitsaufnahme, Gewichtsverlust, Koffein- und Tabakreduktion), Beckenbodenmuskeltraining mit oder ohne Biofeedback und Blasenentleerung nach Zeitplan [3, 4]. Für Männer werden zudem Kondomurinale und Penisklemmen als Hilfsmittel im Alltag eingesetzt [4]. Für Frauen stehen als unterstützende Maßnahmen Inkontinenzeinlagen, Urethrapessare, Schaumstofftampons, aber auch medikamentöse Therapien und als erster operativer Schritt die Kolposuspension zur Verfügung [5]. Im weiteren Krankheitsverlauf kommen bei Versagen konservativer Behandlungsmöglichkeiten bei Männern und Frauen die periurethrale Injektion von sog. „Bulking-Agents“ und implantierbare (adjustierbare) Schlingensysteme zum Einsatz, die ähnlich der adjustierbaren Kontinenztherapie den urethralen Widerstand unterhalb der Harnröhre über Kompression zu erhöhen versuchen [3]. Als Goldstandard wird weithin der artifizielle Sphinkter betrachtet. Dieser führt eine zirkuläre urethrale Kompression mit standardisiertem Druck aus, welcher zum Harnlassen manuell abgesenkt werden muss [1, 6–8]. Als Vorteile der adjustierbaren Kontinenztherapie gegenüber den anderen operativen Behandlungsverfahren werden die minimale Invasivität der Implantation sowie die Adjustierungsmöglichkeit gesehen [9]. Komplikationen wie die Migration der Ballons, Harnröhren- oder Blasenperforationen, Infektionen, Harnverhalte, Ballonrupturen oder Harnröhrenarrosionen fordern häufig operative Revisionen oder die Explantation des Systems [10–15]. Kontraindiziert ist die adjustierbare Kontinenztherapie bei PatientInnen nach erfolgter Strahlentherapie oder mit Narbenbildungen in der Blasen Halsregion [9].

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

ACT™ und ProACT™ besitzen seit 2002 das CE-Kennzeichen [16]. Im Jahr 2007 erhielt die Technologie den NUB-Status 1 und dies ermöglichte damit für einige Krankenhäuser die Verhandlung von Entgelten. Seit 2008 wird die adjustierbare Kontinenztherapie mittels eines bewerteten Zusatzentgelts vergütet.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Seit 2007 ist der Einsatz der Technologie in deutschen Krankenhäusern mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 5-596.7 dokumentiert. Von 2007 bis 2009 haben sich die Fallzahlen von 327 auf 1843 verfünffacht. In den nächsten Jahren verringerte sich die Fallzahl auf knapp 600 Fälle im Jahr 2017, wobei zwischen 2013 und 2014 eine Stagnation der Fälle erkennbar ist (vgl. Abbildung). Gleichermäßen stieg die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser von 88 im Jahr 2007 auf 232 im Jahr 2009. In den Folgejahren sank diese bis 2017 auf ein Niveau von 140 anwendenden Krankenhäusern, wobei in den Jahren 2011 und 2012 sowie ab 2016 die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser stagnierte.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Es konnten keine einschränkenden Maßnahmen oder Meldungen identifiziert werden.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Die Leitlinie der European Association of Urology aus dem Jahr 2012 empfiehlt die Anwendung von ACT™ bei Frauen nur mit Einschränkungen. Die Anwendung könne zwar die Harninkontinenz in komplizierten Fällen verbessern, sei jedoch auch mit hohen Komplikationsraten verbunden. Auch für Männer gehe ein hohes Risiko mit der Implantation einher. Somit sei die Anwendung nur mit Möglichkeiten zum Monitoring empfohlen [17]. Die Aktualisierung aus dem Jahr 2015 [18] ergänzt, ACT™ sei eine Therapie der zweiten Wahl und werde nur für spezialisierte Zentren empfohlen. Auch für Männer gelte diese Einschränkung, wobei auch bei diesen ein hohes Risiko für Komplikationen, Revisionen und Explantationen bestehe. Weiterhin sei die Anwendung von ProACT™ bei Männern nach Radiotherapie kontraindiziert [17, 18].

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Zwischen 2005 und 2017 wurden insgesamt 30 Publikationen (drei systematische Reviews, eine nicht-randomisierte prospektive klinische Kohortenstudie, 25 Fallserien bzw. einarmige prospektive Studien) sowie ein HTA-Bericht in Form eines systematischen Reviews [19] veröffentlicht. Dieser ist in gekürzter Form als einer der drei systematischen Reviews im Jahr 2009 erschienen [20]. Neben den Übersichtsarbeiten beziehen sich weiterhin zwei Fallserien ([11] und [10]) auf dieselbe Patientenpopulation. Die in den vergleichenden Studien betrachteten Vergleichsinterventionen sind Schlingensysteme sowie artifizielle Sphinkter. Die systematischen Reviews schließen auch den Vergleich zu periurethralen Injektionen ein. Darüber hinaus schließen die systematischen Reviews weitere minimalinvasive Methoden bei Belastungsinkontinenz in die Analyse ein, separieren die Literaturergebnisse jedoch je Technologie. Die in der Abbildung verwendeten Fallzahlen beziehen sich daher nur auf die betrachtete Intervention. Durchschnittlich sind 100 StudienteilnehmerInnen eingeschlossen, wobei die Spanne von 11 bis 610 reicht.

Die Anzahl der Publikationen pro Jahr schwankt zwischen einer und acht (2008). Es lässt sich keine Tendenz zur Zunahme oder Abnahme der Veröffentlichungen pro Jahr beobachten. Insgesamt überwiegen Veröffentlichungen eines geringen Evidenzniveaus. 2008 publizierten Crivellaro et al. [13] mit ihrer prospektiven klinischen Kohortenstudie erstmals Ergebnisse eines höheren Evidenzlevels. Im selben Jahr wurde der HTA-Bericht von Pramesberger et al. [19] veröffentlicht, der die wenigen, bis dato verfügbaren Studien evaluiert. Es folgen die systematischen Übersichtsarbeiten von Mathis et al. [20], Phe et al. [21] und Crivellaro et al. [22] in den Jahren 2009, 2013 und 2015. Diese Veröffentlichungen sind die einzigen, die mehr als 200 PatientInnen betrachten. Keine der vorliegenden Publikationen be ruht ausschließlich auf der Bewertung von Surrogat-Endpunkten. Zusammenfassend lässt sich für

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

keines der Jahre eine eindeutig belastbare Evidenzgrundlage feststellen, insbesondere da keine Studien eines Ia- oder Ib-Levels vorliegen.

Durch eine Recherche in klinischen Registern konnte eine im Jahr 2014 aufgrund einer zu geringen Anzahl an Patienteneinschlüssen abgebrochene randomisierte kontrollierte Studie von ProACT mit einem Schlingensystem identifiziert werden (BALLANCE – NCT01500603). Weiterhin wurden eine im Jahr 2020 rekrutierende Studie (eine Post-Approval Study des ProACT-Systems (NCT03767595)) sowie eine weitere RCT mit unbekanntem Rekrutierungsstatus (ACT™ vs. künstliche Sphinkter, NCT02490917) ausfindig gemacht. Für keine der RCT konnte eine Publikation identifiziert werden.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Die Mehrheit der Studien niedriger Aussagekraft (einarmige prospektive Studien bzw. Fallserien) kommt zu insgesamt positiven Ergebnissen bezüglich Morbidität und Lebensqualität behandelter PatientInnen und schlussfolgert überwiegend, dass ein akzeptables Sicherheitsprofil zu erkennen ist. Insgesamt spricht sich rund die Hälfte der Veröffentlichungen (16 von 30) zugunsten der Technologie aus. Unschlüssige oder neutrale Ergebnisse konnten bei 13 Veröffentlichungen identifiziert werden. Einzig eine Fallserie aus dem Jahr 2015 ist eindeutig gegen die routinemäßige Anwendung [23]. Die systematischen Übersichtsarbeiten hingegen kommen überwiegend zu einem nicht eindeutig zuordenbaren Ergebnis. Der HTA-Bericht differenziert für die Anwendung, dass für Frauen „eine Aufnahme in den Leistungskatalog [...] derzeit nicht empfohlen“ sei, während die „Evidenz [...] auf einen Netto-Nutzen der ProACT™-Methode“ für Männer hindeute [19]. Crivellaro et al. [13] konkludieren 2008 in einer prospektiv vergleichenden Studie, in der ProACT™ mit dem knochenverankerten Schlingensystem verglichen wird, dass beide Methoden hinsichtlich Morbidität und Lebensqualität positive Ergebnisse zeigen. ProACT™ sei mit höheren Komplikationsraten verbunden, gleiche diese jedoch durch die minimalinvasive Behandlungsmöglichkeit aus. Die AutorInnen der Studie schlussfolgern, dass ProACT™ für schwerwiegende Inkontinenz, das Schlingensystem hingegen für milde Inkontinenz besser geeignet sei. Phe et al. [21] kommen 2014 in einem systematischen Review zu dem Fazit, dass trotz der wenigen Studien die Anwendung von ACT™ bei Frauen gegenüber Behandlungsalternativen vorteilhafte Ergebnisse zeige. Die Auswertung von Hübner et al. aus dem Jahre 2007 [10], die die ersten und die letzten 50 eingeschlossenen PatientInnen der Publikation aus 2005 [11] untersucht, ist ähnlich positiv wie die Erstuntersuchung. Insgesamt lässt sich über den Auswertungszeitraum keine Tendenz in der Ergebnisrichtung feststellen.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Für keine der durch eine Recherche in klinischen Registern identifizierte RCT konnte eine Publikation ermittelt werden.

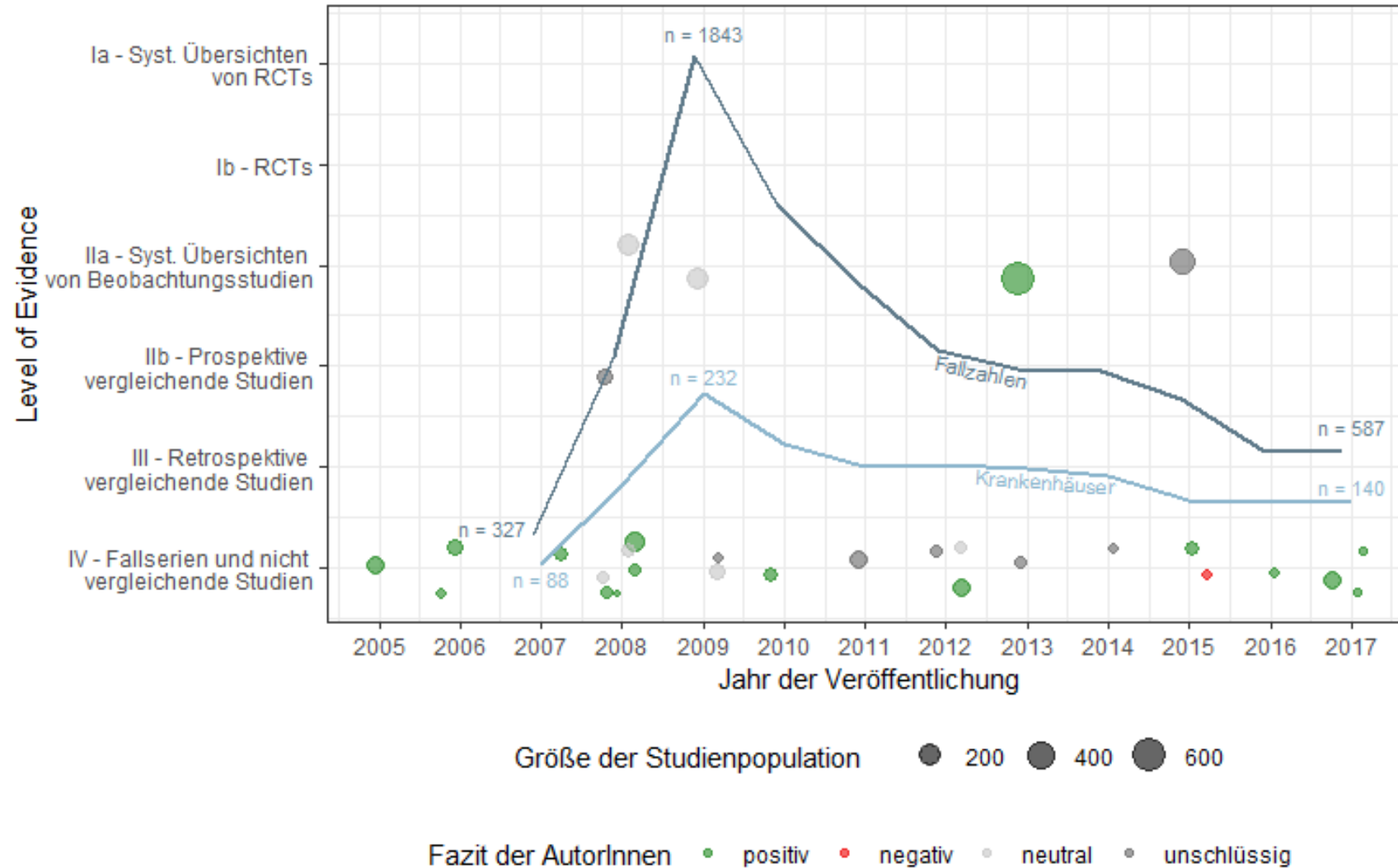


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Der Evidenzkörper der adjustierbaren Kontinenztherapie ist insgesamt durch die niedrigen Evidenzlevel der Studien gekennzeichnet. Die Zunahme der Fallzahlen bis 2009 könnte mit der bis dato überwiegend positiven Ergebnislage zusammenhängen. Im Jahr 2008 könnte die Vereinbarung des Zusatzentgelts eine mögliche Determinante für den steilen Anstieg der Fallzahlen darstellen. Obwohl im Jahr 2009 ausschließlich Studien publiziert wurden, welche die positiven Ergebnisse durch Revisions- und Explantationsraten einschränken, stellen die fehlende Aussagekraft und Eindeutigkeit der Schlussfolgerungen dieser drei Fallserien deren Beitrag zum Wendepunkt der Fallzahlkurve in Frage. Diesen drei Fallstudien steht allerdings die systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 mit positiven Schlussfolgerungen entgegen. Diese könnte dazu geführt haben, dass die Fallzahlen im Jahr 2013 nicht weiter sanken, sondern kurzzeitig stagnierten. Weiterhin könnten auch die in Studien berichteten Komplikations- bzw. Explantationsraten sowie eine Fokussierung auf PatientInnen mit schwerwiegenderen Krankheitsbildern zum Rückgang der Anwendungen beigetragen haben. Die Einschränkungen der Leitlinien der European Association of Urology aus den Jahren 2012 und 2015 können darüber hinaus zu einer weiteren Abnahme der Fallzahlen beigetragen haben. Es wurden keine einschränkende Maßnahmen oder Meldungen identifiziert, die die Evidenz und die Anwendung der adjustierbaren Kontinenztherapie in Deutschland beeinflusst haben könnten.

Zusammenfassend lassen sich weder belastbare Evidenz noch weitere Faktoren ausmachen, die den Wendepunkt der Fallzahlentwicklung eindeutig bedingt haben könnten.

LITERATUR

1. Bauer RM, Hampel C, Haferkamp A, Höfner K, Hübner W (2014) Diagnostik und operative Therapie der Postprostatektomie-Belastungsinkontinenz: Empfehlungen des Arbeitskreises Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau. *Urologe A* 53(6):847–853. doi:10.1007/s00120-014-3531-3
2. Al Adem KM, Bawazir SS, Hassen WA, Khandoker AH, Khalaf K, McGloughlin T, Stefanini C (2017) Implantable Systems for Stress Urinary Incontinence. *Ann Biomed Eng* 45(12):2717–2732. doi:10.1007/s10439-017-1939-9
3. Resel-Folkersma L, Salinas-Casado J, Moreno-Sierra J (2014) Post-prostatectomy stress urinary incontinence: a review of contemporary surgical treatments. *Rev. Clin. Gerontol.* 24(3):191–204. doi:10.1017/S0959259814000069
4. Bauer RM, Oelke M, Hübner W, Grabbert M, Kirschner-Hermanns R, Anding R (2015) Harninkontinenz des Mannes. *Urologe A* 54(6):887-99; quiz 900. doi:10.1007/s00120-015-3826-z
5. Dannecker C, Friese K, Stief C, Bauer R (2010) Urinary incontinence in women: part 1 of a series of articles on incontinence. *Dtsch Arztebl Int* 107(24):420–426. doi:10.3238/arztebl.2010.0420
6. Bauer RM, Gozzi C, Hübner W, Nitti VW, Novara G, Peterson A, Sandhu JS, Stief CG (2011) Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol* 59(6):985–996. doi:10.1016/j.eururo.2011.03.020
7. Kim SP, Sarmast Z, Daignault S, Faerber GJ, McGuire EJ, Latini JM (2008) Long-term durability and functional outcomes among patients with artificial urinary sphincters: a 10-year retrospective review from the University of Michigan. *J Urol* 179(5):1912–1916. doi:10.1016/j.juro.2008.01.048
8. Herschorn S, Bruschini H, Comiter C, Grise P, Hanus T, Kirschner-Hermanns R, Abrams P (2010) Surgical treatment of stress incontinence in men. *Neurourol Urodyn* 29(1):179–190. doi:10.1002/nau.20844
9. Hübner WA (2010) Adjustierbare Systeme zur Behandlung der männlichen Inkontinenz. *Urologe A* 49(4):511–514. doi:10.1007/s00120-010-2260-5
10. Hübner WA, Schlarp OM (2007) Adjustable continence therapy (ProACT): evolution of the surgical technique and comparison of the original 50 patients with the most recent 50 patients at a single centre. *Eur Urol* 52(3):680–686. doi:10.1016/j.eururo.2006.10.054
11. Hübner WA, Schlarp OM (2005) Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy. *BJU Int* 96(4):587–594. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05689.x
12. Gillig PJ, Bell DF, Wilson LC, Westenberg AM, Reuther R, Fraundorfer MR (2008) An adjustable continence therapy device for treating incontinence after prostatectomy: a minimum 2-year follow-up. *BJU Int* 102(10):1426-30; discussion 1430-1. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07816.x
13. Crivellaro S, Singla A, Aggarwal N, Frea B, Kocjancic E (2008) Adjustable continence therapy (ProACT) and bone anchored male sling: Comparison of two new treatments of post prostatectomy incontinence. *Int J Urol* 15(10):910–914. doi:10.1111/j.1442-2042.2008.02161.x
14. Lebet T, Cour F, Benchetrit J, Grise P, Bernstein J, Delaporte V, Chartier-Kastler E, Botto H, Costa P (2008) Treatment of postprostatectomy stress urinary incontinence using a minimally invasive adjustable continence balloon device, ProACT: results of a preliminary, multicenter, pilot study. *Urology* 71(2):256–260. doi:10.1016/j.urology.2007.08.062
15. Nyarangi-Dix J, Huber J, Haferkamp A, Hohenfellner M (2011) Operative Therapie der männlichen Belastungsinkontinenz--Von der Schlinge bis zum artifiziellen Sphinkter. *Aktuelle Urol* 42(5):306–310. doi:10.1055/s-0031-1271547

16. (01. August 2019) Kommunikation des Herstellers. E-Mail
17. Lucas MG, Bosch RJJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, Neisius A, Ridder DJMK de, Tubaro A, Turner WH, Pickard RS (2012) EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol* 62(6):1118–1129. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.023
18. Lucas MG, Bedretidnova D, Berghmans LC, Bosch RJJ, Burkhard FC, Cruz F, Nambiar AK, Nilsson CG, Tubaro A, Pickard RS (2015) Guidelines on Urinary Incontinence - Partial Update March 2015. European Association of Urology (EAU)
19. Pramesberger C, Adlbrecht C, Guba B, Felder-Puig R (2008) Neue minimal-invasive Methoden bei Belastungsinkontinenz. Systematischer Review. Decision Support Document 06.
20. Mathis S, Guba B, Adlbrecht C, Pramesberger C (2009) Belastungsinkontinenz. Evidenz zu 4 minimal-invasiven Behandlungsmethoden mit fragwürdigem Nutzen - systematische Übersichtsarbeit. *Urologe A* 48(11):1330, 1332-8. doi:10.1007/s00120-009-2058-5
21. Phé V, Nguyen K, Rouprêt M, Cardot V, Parra J, Chartier-Kastler E (2014) A systematic review of the treatment for female stress urinary incontinence by ACT® balloon placement (Uromedica, Irvine, CA, USA). *World J Urol* 32(2):495–505. doi:10.1007/s00345-013-1117-0
22. Crivellaro S, Morlacco A, Bodo G, Agro' EF, Gozzi C, Pistolesi D, Del Popolo G, Ficarra V (2016) Systematic review of surgical treatment of post radical prostatectomy stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 35(8):875–881. doi:10.1002/nau.22873
23. Venturino L, Dalpiaz O, Pummer K, Primus G (2015) Adjustable Continence Balloons in Men: Adjustments Do Not Translate Into Long-term Continence. *Urology* 85(6):1448–1452. doi:10.1016/j.urology.2015.01.045

Fluoreszenzgestützte transurethrale Resektion

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper besteht aus 45 Publikationen zu Studien der Evidenzlevel I-IV, davon sind 29 Publikationen zu etwa 26 Primärstudien mit einem hohen Evidenzlevel, die jeweils ein positives, neutrales bzw. unschlüssiges Fazit haben.
- Die meisten Studienergebnisse wurden zwischen 2008 und 2012 veröffentlicht. In den Jahren danach erfolgten eine Aufarbeitung und Zusammenfassung der Studienergebnisse in systematischen Reviews und Metaanalysen.
- Unter Berücksichtigung der überwiegend positiven Studienergebnisse aus Studien des hohen Evidenzlevels lässt sich der Zusammenhang zwischen dem Fallzahlverlauf ab 2010 und der vorhandenen Evidenz nicht eindeutig herstellen.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Die photodynamische Diagnostik wird verwendet, um Tumoren zu lokalisieren. Dabei wird zur Detektion von verändertem Gewebe ein Stoff zu Hilfe genommen, der in dem betroffenen Gewebe akkumuliert wird und bei Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge (blauem Licht) rot fluoresziert [1]. Diese Methode findet in der Diagnostik und als Unterstützung bei der transurethralen Resektion von Harnblasenkarzinomen Anwendung, insbesondere bei nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen im Rahmen einer Fluoreszenzzytoskopie [2]. Die Stoffe, die bei der Fluoreszenzzytoskopie eingesetzt werden, sind 5-Aminolävulinsäure (5-ALA, Levulan, DUSA Pharmaceuticals), die seit Beginn der 90er Jahre verwendet wurde, und ihr Ester-Derivat Hexylaminolävulinsäure (HAL, Hexvix® von Photocure) [3]. Das Produkt von Photocure ist seit März 2005 zur diagnostischen Bildgebung bei Harnblasenkarzinomen als alleiniges Mittel in der Europäischen Union zugelassen [1, 4].

Für die Diagnostik und die transurethrale Resektion von nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen stellt bis heute die Weißlicht-Zystoskopie (WLZ-TUR) den Goldstandard dar [4]. Die Fluoreszenzzytoskopie unterscheidet sich von der Weißlicht-Zystoskopie darin, dass eine Stunde vor der eigentlichen Prozedur in die zuvor entleerte Harnblase eine Lösung mit Hexylaminolävulinsäure über einen Katheter instilliert wird. Während einer Zystoskopie werden eine Kamera, ein Endoskop und eine Lichtquelle (meist Karl Storz GmbH D-Light System [1]) in die Harnblase eingeführt. Die transurethrale Resektion ist bei nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen Therapie der Wahl. Ein alternatives Diagnoseverfahren zur Detektion und Resektion von nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen stellt das Narrow-Band Imaging (NBI) dar [4]. Darüber hinaus können sich auch die Resektionsverfahren unterscheiden [5]. Nach einer Resektion können die PatientInnen entweder mit einer Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guerin (BCG) oder mit einer Frühinstillation eines Chemotherapeutikums (z.B. mit Mitomycin C) behandelt werden.

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Die Hexylaminolävulinsäure (HAL, Hexvix® von Photocure) wurde im März 2005 zur diagnostischen Bildgebung bei Harnblasenkarzinomen zugelassen [1]. Trotz fehlender Zulassung für den Einsatz in der Harnblase gibt es Hinweise, dass die fluoreszenzgestützte transurethrale Resektion unter Anwendung eines Zystoskops und des 5-ALA in deutschen Krankenhäusern mindestens bis 2009 praktiziert wurde [6, 7]. Das KarlStorz D-Light C PDD System wurde in Europa bereits im Jahr 1998 zertifiziert [8].

Die Fluoreszenzzystoskopie erhielt von 2007 bis 2009 NUB-Status 1, sodass antragstellende Krankenhäuser jährliche Entgelte verhandeln konnten. Seit 2010 wird die Methode unter Status 2 gelistet und explizit in die Fallpauschale L20B aufgenommen.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Anzahl der Krankenhausfälle wurde auf Grundlage des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) 5-573.41 (ab 2010) und der OPS-Kombination 1-661 (Diagnostische Urethrozystoskopie) i.V.m. 5-989 (Fluoreszenzgestützte Therapieverfahren) berechnet. Die fluoreszenzgestützte transurethrale Resektion unter Verwendung eines Zystoskops kann erst seit 2010 genau abgebildet werden. Mit diesem OPS wird explizit die Verwendung des HAL kodiert. Die zusätzliche Berechnung der OPS-Kombination aus OPS 1-661 und i.V.m. 5-989 erlaubt die Berücksichtigung der Fallzahlen der Fluoreszenzzystoskopie, die vor 2010 entstanden sind. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese OPS-Kombination nicht auch weitere Prozeduren in die Fallzahlen mit einfließen lässt, was zu einer Überschätzung der Anwendungszahlen der F-TUR führen könnte. Andererseits erlaubt diese Kombination die Berücksichtigung der Fluoreszenzzystoskopie mit 5-ALA.

Die ersten 32 Fälle wurden im Jahr 2006 dokumentiert. Zwischen 2007 und 2009 stieg die Anzahl der Anwendungen kontinuierlich auf 2.763 Fälle. Im Jahr 2010 sanken die Fallzahlen auf 2019 Fälle und schwanken seitdem zwischen 2000 und 1.500 Fällen. Der Verlauf der Anzahl anwendender Krankenhäuser verhält sich ähnlich. Die Anzahl anwendender Krankenhäuser steigt von 19 im Jahr 2007 auf das Maximum von 173 im Jahr 2009 und sinkt über die Jahre auf 72 Krankenhäuser im Jahr 2017.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Insgesamt konnten ein Rückruf zu dem Karl Storz D-Light C PDD System, allerdings nur in den Vereinigten Staaten (2012) [9], und ein Rote-Hand-Brief zu Hexvix® [10] in Deutschland (2011) identifiziert werden.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Im Beobachtungszeitraum konnten eine S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der AWMF aus dem Jahr 2016 sowie eine jährlich aktualisierte Leitlinie der European Association of Urology (EAU), die die fluoreszenzgestützte transurethrale Resektion (F-TUR) erwähnen, identifiziert werden.

Die konsensbasierte Empfehlung der AutorInnen der S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“ unterstützt die Durchführung der fluoreszenzassistierten transurethralen Resektion mit Hexylaminolevulinat bei PatientInnen mit multifokalen Tumoren und/oder High-Grade-Tumoren in der Vorgeschichte und/oder Verdacht auf Carcinoma in situ als ergänzende Maßnahme. Diese Empfehlung änderte sich auch in der aktualisierten Fassung von 2020 nicht [4, 11].

Die EAU aktualisiert die Leitlinie „Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)“ mit den Evidenzzusammenfassungen jährlich. Bis inklusive 2008 wurde die fluoreszenzassistierte Diagnostik zwar thematisiert, jedoch nicht in die Empfehlungen aufgenommen, da der Evidenzkörper nicht ausreichend groß war [12]. Ab 2009 wurde die Empfehlung ausgesprochen, wenn die Ausstattung vorhanden ist,

die fluoreszenzassistierte Diagnostik bei einem Verdacht auf Carcinom in situ durchzuführen [13]. Der Grad der Empfehlung wurde auf C eingestuft, und bei der Aktualisierung im Jahr 2011 auf B geändert sowie die Ergänzung „sollte“ (engl. should) eingeführt [14]. Diese Empfehlung wurde bis zum Ende der Betrachtungsperiode im Jahr 2017 beibehalten [15].

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im Zeitraum von 2004 bis 2017 konnten insgesamt 45 Publikationen identifiziert werden. Von den Publikationen zu Primärstudien der Evidenzlevel I bis IV (engl. Level of Evidence, LoE) wurden in der Mehrheit der Publikationen (20/34) Ergebnisse zu 17 randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT, LoE Ib) berichtet, drei Publikationen berichten aus prospektiven (LoE IIb) und sechs aus retrospektiven vergleichenden Studien (LoE III). Nur fünf Publikationen berichten aus nichtvergleichenden Studien (LoE IV). Weitere zehn Publikationen berichten Ergebnisse zu systematischen Reviews bzw. Metaanalysen sowie eine zu einem Health Technology Assessment (HTA). Von den 45 eingeschlossenen Publikationen haben 15 Publikationen (darunter elf Publikationen mit Ergebnissen aus RCT) die transurethrale Resektion unter Verwendung des 5-ALA untersucht.

Die Anzahl der Publikationen und die Höhe des Evidenzlevels der Studien zur fluoreszenzgestützten transurethralen Resektion unter Verwendung eines Zystoskops nahmen bis 2011 kontinuierlich zu. In den Jahren nach 2011 werden vermehrt systematische Reviews bzw. Metaanalysen und HTA-Berichte produziert.

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autoreaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

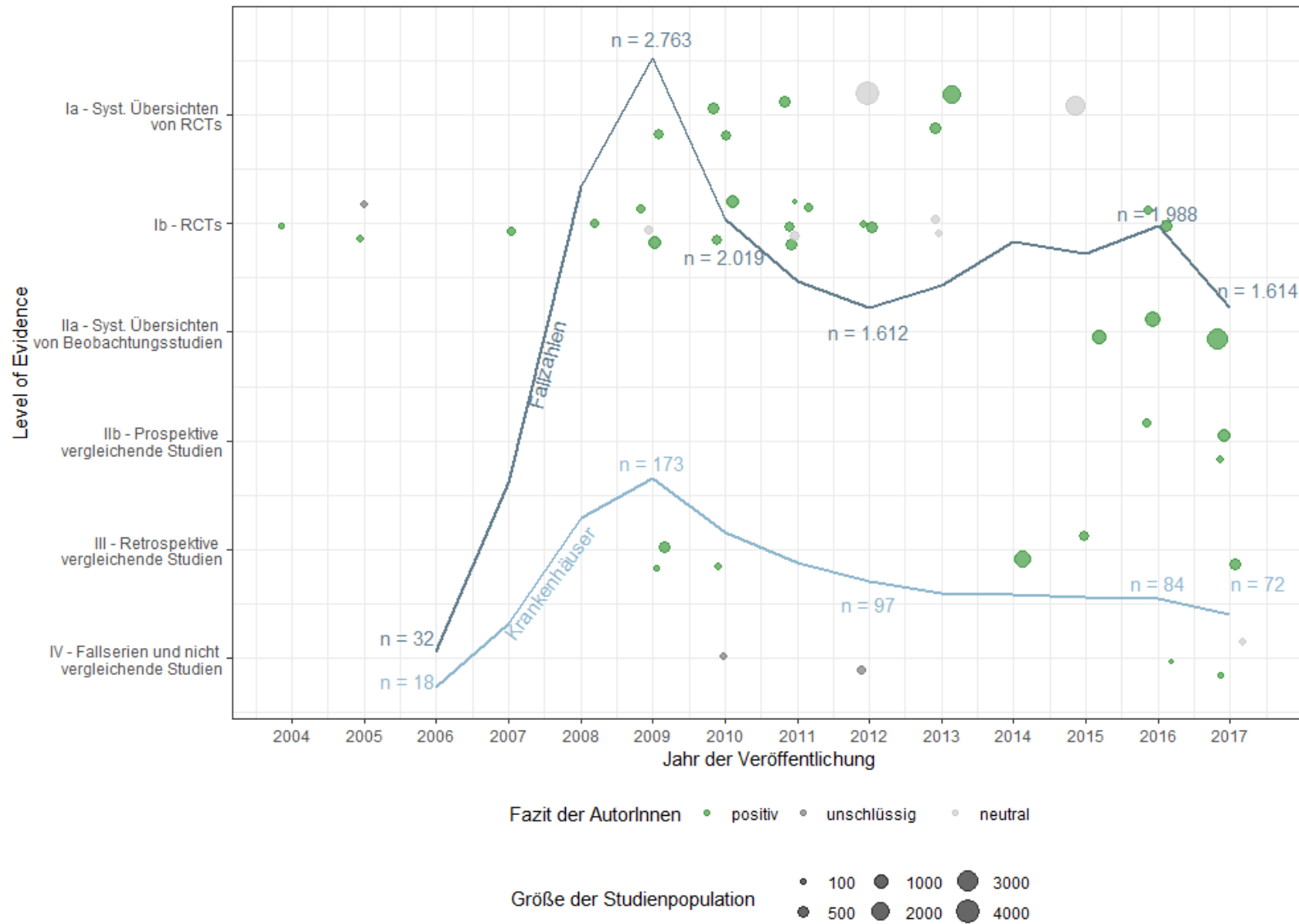


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

In allen vergleichenden Studien wird die fluoreszenzgestützte transurethrale Resektion unter Verwendung eines Zystoskops im Vergleich zu Weißlicht-Zystoskopie untersucht. Es ist nicht in allen Studien eindeutig, ob und welche Behandlung die PatientInnen nach der Resektion erhalten haben. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich auf bis zu acht Jahre [16–18]. Die höchste Anzahl an StudienteilnehmerInnen beläuft sich auf 814 PatientInnen, in beiden Studienarmen einer RCT [19].

In Studienregistern konnten insgesamt sechs weitere RCTs identifiziert werden. Davon hatten drei keine Publikationen [NCT00785694, NCT01675219, NCT02660190], zu zwei weiteren Studien [NCT00412971 [20], NCT00233402 [19]], die bereits in die systematische Literaturrecherche eingeflossen waren und in die Analyse eingeschlossen sind, wurde jeweils eine Publikation identifiziert. Eine Publikation zu einer Studie wurde ausgeschlossen [NCT01750970], da sie nicht den therapeutischen Wert der Intervention untersucht hat.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Insgesamt überwiegt mit 35 von 45 die Anzahl an Publikationen, deren Ergebnisse zugunsten der Technologie ausfallen. Die AutorInnen von acht Publikationen finden keinen Unterschied zu der Vergleichsintervention und zwei Schlussfolgerungen sind nicht eindeutig. Strikt negative Aussagen konnten nicht identifiziert werden.

Die Erkenntnisse der StudienautorInnen ändern sich nicht im Zeitverlauf. Die positiv schlussfolgernden Studien finden, dass die PatientInnen, die mit Fluoreszenz-TUR behandelt werden, in einem Zeitraum von bis zu sieben Jahren niedrigere Rezidivraten und ein längeres progressionsfreies Überleben haben als PatientInnen in der Weißlicht-Zystoskopie-TUR-Gruppe. Allerdings ist es nicht immer eindeutig, welche nachfolgenden Behandlungen die PatientInnen bekommen haben.

Obwohl sich die AutorInnen des eingeschlossenen HTA-Berichts aus dem Jahr 2010 insgesamt positiv äußern, weisen sie doch auf die qualitativ eingeschränkte Evidenz hin [21].

Die AutorInnen von acht Publikationen (darunter auch zwei systematische Reviews [22, 23] und fünf RCTs [24–28]) finden keinen Unterschied hinsichtlich der Rezidivrate, rezidiv-freien Überlebens sowie progressions-freien Überlebens nach Fluoreszenz-TUR im Vergleich zu Weißlicht-Zystoskopie-TUR.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Alle RCTs mit Publikationen zeigen ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Die Anzahl der Publikationen und die Höhe der Evidenzlevel der vorliegenden Studien zur fluoreszenzgestützten transurethralen Resektion unter Verwendung eines Zystoskops nahmen bis 2011 kontinuierlich zu. In den Jahren nach 2011 werden vermehrt systematische Reviews bzw. Metaanalysen und HTA-Berichte produziert. Dabei handelt es sich überwiegend um Publikationen mit positiven Ergebnissen. Darüber hinaus konnten im Beobachtungszeitraum mehrere Leitlinien identifiziert werden, die die Verwendung von fluoreszenzgestützter transurethraler Resektion unter Verwendung eines Zystoskops insbesondere bei Carcinom in situ nahelegen und sich dabei auf die wachsende Evidenzbasis beziehen. Allerdings bleibt die Aussagekraft der Evidenz trotz hoher Anzahl an RCTs niedrig.

Unter Berücksichtigung der überwiegend positiven Studienergebnisse lässt sich der Zusammenhang zwischen dem Fallzahlenverlauf ab 2010 und der vorhandenen Evidenz nur eingeschränkt herstellen.

LITERATUR

1. (2005) Hexyl aminolevulinate: 5-ALA hexylester, 5-ALA hexylester, aminolevulinic acid hexyl ester, hexaminolevulinate, hexyl 5-aminolevulinate, P 1206. *Drugs R D* 6(4):235–238. doi:10.2165/00126839-200506040-00007
2. Mayr R, Burger M (2013) Value of fluorescence cystoscopy in high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Curr Urol Rep* 14(2):90–93. doi:10.1007/s11934-013-0306-0
3. Juzeniene A, Peng Q, Moan J (2007) Milestones in the development of photodynamic therapy and fluorescence diagnosis. *Photochem Photobiol Sci* 6(12):1234–1245. doi:10.1039/b705461k
4. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2020) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2. Aufl. AWMF-Registernummer:
5. Karl A, Grimm T, Jokisch F, Gaisa NT, Stief CG (2016) Nichtmuskelinvasives Harnblasenkarzinom : Aktuelles zu Diagnoseverfahren, lokalen Therapieoptionen und zum Update der WHO-Klassifikation 2016. *Urologe A* 55(9):1247–1258. doi:10.1007/s00120-016-0192-4
6. Otto W, Fritsche H-M, Dirmeyer M, Burger M, Straub M, Rössler W, Wieland WF, Denzinger S (2010) Untersuchung klinischer und histopathologischer Parameter sowie von Verlaufsdaten zur transurethralen Resektion der Harnblase an einem universitären Einzelzentrum. *Aktuelle urologie* 41(5):316–319. doi:10.1055/s-0030-1247481
7. Apfelbeck M, Grimm T, Kretschmer A, Buchner A, Schneevoigt B-S, Jokisch F, Grabbert M, Schulz G, Stief CG, Karl A (2017) Follow-up of high-risk bladder cancer-Is it safe to perform fluorescence endoscopy multiple times in the same patient? *Urol Oncol* 35(10):602.e19-602.e23. doi:10.1016/j.urolonc.2017.06.002
8. FDA (2010) SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS (SSED). Device Generic Name: Photodynamic Diagnosis System; Device Trade Name: Karl Storz D-Light C Photodynamic Diagnosis (PDD) System. Premarket Approval Application (PMA)
9. Karl Storz Photodynamic Diagnosis (PDD) DLight C System. <https://medicaldevices.icij.org/events/usa-karl-storz-photodynamic-diagnosis-pdd-dlight-c-system>. Zugegriffen: 30. November 2020
10. Ipsen Pharma GmbH (2011) Rote-Hand-Brief zu Hexvix®- Visuelle Prüfung der Durchstechflaschen vor der Anwendung
11. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2016) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 1. Aufl. AWMF-Registernummer:
12. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J (2008) Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer
13. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, Rouprêt M (2009) Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer
14. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, Rouprêt M (2011) Guidelines on Non-muscle invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)
15. Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWg, Rouprêt M, Shariat SF, Sylvester R, Zigeuner R, Capoun GA:O, Cohen D, Hernández V, Soukup V (2017) EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)
16. Denzinger S, Wieland WF, Otto W, Filbeck T, Knuechel R, Burger M (2008) Does photodynamic transurethral resection of bladder tumour improve the outcome of initial T1 high-grade bladder cancer? A long-term follow-up of a randomized study. *BJU International* 101(5):566–569. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07314.x

17. Denzinger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, Filbeck T (2007) Clinically Relevant Reduction in Risk of Recurrence of Superficial Bladder Cancer Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence Diagnosis: 8-Year Results of Prospective Randomized Study. *Urology* 69(4):675–679. doi:10.1016/j.urology.2006.12.023
18. Otto W, Burger M, Fritsche H-M, Blana A, Roessler W, Knuechel R, Wieland WF, Denzinger S (2009) Photodynamic diagnosis for superficial bladder cancer: do all risk-groups profit equally from oncological and economic long-term results? *Clinical medicine. Oncology* 3:53–58
19. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, Kriegmair M, Karl A, Shen Y, Grossman HB (2010) Hexaminolevulinic acid guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology* 184(5):1907–1913. doi:10.1016/j.juro.2010.06.148
20. Hermann GG, Mogensen K, Carlsson S, Marcussen N, Duun S (2011) Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: A randomized two-centre study. *BJU International* 108(8 B):E297-E303. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10090.x
21. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, N'Dow J, Nabi G, Cook J, Vale L (2010) Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer
22. Shen P, Yang J, Wei W, Li Y, Li D, Zeng H, Wang J (2012) Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU International* 110(6 Pt B):E209-15. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10892.x
23. Lee JY, Cho KS, Kang DH, Jung HD, Kwon JK, Oh CK, Ham WS, Choi YD (2015) A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinic acid fluorescence vs narrow band imaging. *BMC cancer* 15:566. doi:10.1186/s12885-015-1571-8
24. Babjuk M, Soukup V, Petrik R, Jirsa M, Dvoracek J (2005) 5-Aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU International* 96(6):798–802. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.05715.x
25. Gkrintsis P, Hatzimouratidis K, Kazantzidis S, Dimitriadis G, Ioannidis E, Katsikas V (2014) Hexaminolevulinic acid-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: A prospective randomized trial. *International Urology and Nephrology* 46(5):927–933. doi:10.1007/s11255-013-0603-z
26. O'Brien T, Ray E, Chatterton K, Khan MS, Chandra A, Thomas K (2013) Prospective randomized trial of hexylaminolevulinic acid photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU International* 112(8):1096–1104. doi:10.1111/bju.12355
27. Schumacher MC, Holmang S, Davidsson T, Friedrich B, Pedersen J, Wiklund NP (2010) Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *European Urology* 57(2):293–299. doi:10.1016/j.eururo.2009.10.030
28. Stenzl A, Penkoff H, Dajc-Sommerer E, Zumbraegel A, Hoeltl L, Scholz M, Riedl C, Bugelnig J, Hobisch A, Burger M, Mikuz G, Pichlmeier U (2011) Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 117(5):938–947. doi:10.1002/cncr.25523

Medikamentefreisetzende Mikrosphären zur TACE

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper besteht aus einer Vielzahl an Publikationen (n = 151), die mehrheitlich aus ein-armigen Studien, Fallserien oder Registerdaten mit überwiegend positiven Schlussfolgerungen berichten. Studien höherer Evidenzlevel zeigen indes eine Mischung zwischen positiver und negativer Evidenz.
- Medikamentefreisetzende Mikrosphären zur transarteriellen Chemoembolisation werden seit 2007 verwendet. Die Fallzahlen steigen bis 2015 kontinuierlich an und sind anschließend rückläufig.
- Ein Zusammenhang zwischen Fallzahlentwicklung und Evidenz scheint im Besonderen für Studien höherer Evidenzlevel (\geq Ib) zu bestehen. Studien des Evidenzlevels I werden seit 2009 veröffentlicht, es konnte jedoch keine prospektive schlagkräftige Studie mit großer Studienpopulation, ausreichend langer Nachverfolgungsdauer und niedrigem Verzerrungspotenzial identifiziert werden.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist ein minimalinvasives Verfahren zur lokalen chemotherapeutischen Behandlung von Tumoren in der Leber. Lebertumore haben die besondere Eigenschaft, dass sie hauptsächlich arteriell durchblutet werden, während gesundes Lebergewebe überwiegend von der Pfortader (Vena portae) versorgt wird [1]. Das ermöglicht den Transport von Chemotherapeutika über die Arterien direkt zum Tumor sowie die gezielte Embolisation der tumorversorgenden Arterien, um die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Tumors zu unterbrechen [2].

Bei der konventionellen TACE wird unter einer Angiografie ein Chemotherapeutikum oder eine Kombination von Chemotherapeutika zusammen mit Lipiodol als Wirkstoffträger und Kontrastmittel und ggf. gefolgt von embolisierenden Partikeln aus Gelatine, Maisstärke oder Polyvinylalkohol über einen Leistenkatheter verabreicht [3]. TACE kann ambulant und stationär durchgeführt werden [4]. Die Prozedur dauert ca. 2-4 Stunden [5] und gilt als erfolgreich beendet, wenn die gesamte Zieldosis der Chemotherapeutika verabreicht werden konnte bzw. der Blutfluss der zuführenden Arterie sich erheblich verlangsamt hat [3]. Die TACE mit medikamentefreisetzenden Mikrosphären (engl. drug-eluting beads, DEB) verläuft ähnlich wie die konventionelle TACE, jedoch werden statt der Lösung aus Chemotherapeutika und Lipiodol die medikamentefreisetzenden Mikrosphären über den Leistenkatheter in die tumorversorgende Arterie eingeführt. Diese sind in der Regel nicht biologisch abbaubar und wirken embolisierend, weshalb keine zusätzlichen embolisierenden Partikel benötigt werden. Die DEB-TACE soll die Wirkung der konventionellen TACE verstärken, da die Medikamente kontrolliert über einen Zeitraum von mehreren Tagen bzw. Wochen freigesetzt werden [6]. Zunächst wurden medikamentefreisetzende Mikrosphären für den Wirkstoff Doxorubicin entwickelt und getestet [7-9]. Derweil werden die Mikrosphären auch mit anderen Wirkstoffen beladen, z.B. mit Irinotecan [3].

Die konventionelle TACE gilt als Goldstandard zur palliativen Therapie von PatientInnen mit inoperablem Leberzellkarzinom (primärer Leberkrebs) [3] bzw. mit inoperablen Lebermetastasen (sekundäre Lebertumore) von anderen Krebserkrankungen, z.B. neuroendokrine Tumore [10, 11], Brustkrebs [12], Magenkrebs [13], Darmkrebs [14], Nierenzellkarzinom [15], Ovarialkarzinom [16] oder Sarkomen [17]. TACE wird außerdem als adjuvante Therapie zur Leberresektion [18], als Überbrückungstherapie vor einer Lebertransplantation [19] sowie in Kombination mit Radiofrequenzablation [20] angewandt. Als alternative lokal-regionale Verfahren zur palliativen Behandlung von PatientInnen mit inoperablen Lebertumoren gelten neben der DEB-TACE die arterielle Infusion (engl. hepatic arterial infusion, HAI), die transarterielle Embolisation (engl. transarterial embolisation, TAE) sowie die selektive intraarterielle Radiotherapie bzw. transarterielle Radioembolisation (engl. transarterial radioembolisation, TARE) mit Yttrium-90 [2, 21]. Die transarterielle Embolisation bzw. DEB-TACE wurde jüngst auch bei Nierentumoren getestet [22].

Die am häufigsten verwendeten medikamentefreisetzenden Mikrosphären sind die aus Polyvinylalkohol bestehenden DC Beads [23]. Weitere Produkte umfassen die Embozene Tandem Hydrogel Mikrosphären [24], welche Boston Scientific bei der Akquirierung von CeloNova Biosciences übernommen hat [25], die aus Superabsorbent bestehenden HepaSphere [26] bzw. QuadraSphere [27] Mikrosphären des Herstellers Merit Medical, die aus Polyethylenglykol bestehenden LifePearls von Terumo [28] und die aus Polyvinylalkohol bestehenden CalliSpheres von Jiangsu Hengrui Medicine [29].

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Die DC Beads der Firma Boston Scientific erhielten im Jahr 2003 als erste medikamentefreisetzende Mikrosphären zur TACE die CE-Kennzeichnung [30]. Es folgten die Produkte HepaSphere (Merit Medical) in 2007 [31], Embozene Tandem (Boston Scientific) in 2012 [32] und LifePearl (Terumo) in 2015 [33]. Im Jahr 2016 wurden DC Beads als Medizinprodukt der Klasse III reklassifiziert [34]. Im Jahr 2017 erhielten auch die röntgenopaken DC Beads Lumi [35] ein CE-Kennzeichen [36].

Im Jahr 2007 hat die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) „Medikamentefreisetzende Mikrosphären zur transarteriellen Chemoembolisation“ den NUB-Status 1 erhalten, was die Vereinbarung von NUB-Entgelten für beantragende Krankenhäuser ermöglicht hat. Seit 2009 werden medikamentefreisetzende Mikrosphären zur TACE nicht mehr über NUB-Entgelte finanziert und es wird kein Zusatzentgelt gewährt. Die Abrechnung über DRGs wurde in den Folgejahren mehrmals aufgrund einer Nichtdeckung der Kosten der Technologie durch Fachgesellschaften angemerkt [37] [38, 39].

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Anzahl der Krankenhausfälle wurde mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 8-836.k in Verbindung mit dem OPS 8-83b.10 berechnet, welche die selektive Embolisation mit medikamentenbeladenen Partikeln eindeutig abbildet. Seit 2007 stieg die Anzahl der Krankenhausfälle nahezu kontinuierlich von 345 auf 2.870 Fälle in 2015 (vgl. Abbildung). Zwischen 2011 und 2012 stieg die Anzahl der Krankenhausfälle allerdings deutlich geringer als in den vorherigen Jahren. Nach 2015 fiel die Anzahl der Krankenhausfälle auf 2.267 in 2017 ab. Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser stieg von 67 in 2007 auf 184 Krankenhäuser in 2017. Zwischen 2008 und 2009 und zwischen 2015 und 2016 war jedoch jeweils ein leichter Rückgang der anwendenden Krankenhäuser zu verzeichnen (von 89 auf 85 bzw. von 180 auf 169). Insgesamt sind die Fallzahlen stärker gestiegen als die Anzahl der Krankenhäuser. Interessanterweise stieg die Anzahl der Krankenhäuser von 2016 bis 2017 weiterhin an, obwohl die Fallzahlen hier am stärksten zurückgingen.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Es gab keine Vorkommismeldungen zu medikamentefreisetzenden Mikrosphären in Deutschland. Zu DC Beads gab es am 21.11.2014 einen Rückruf in Kanada, nachdem Boston Scientific bekannt gab, dass es weitere potenzielle Komplikationen gibt, die nicht in der Gebrauchsanweisung enthalten waren [40]. Außerdem gab es am 17.12.2013 eine Vorkommismeldung aus Frankreich von einem Patienten, der eine akute Bauchspeicheldrüsenentzündung infolge der Behandlung mit DC Beads erlitten hat [41]. Für QuadraSphere Mikrosphären (Merit Medical) gab es am 1.9.2010 eine Vorkommismeldung aus den Vereinigten Staaten von Amerika von einem 60-jährigen Patienten, der wenige Tage nach der Behandlung mit dem Produkt verstorben war [42]. Am 1.2.2019 (und somit nach dem Beobachtungszeitraum dieser Untersuchung) wurden zwei Chargen LifePearl Mikrosphären vom Hersteller (Terumo) zurückgerufen [43].

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Im Zeitraum von 2005 bis 2017 konnte eine relevante Leitlinie aus dem Jahr 2013 identifiziert werden, welche die DEB-TACE erwähnte. Die AutorInnen der S3-Leitlinie „Hepatozelluläres Karzinom“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) gaben keine explizite Empfehlung bezüglich des Einsatzes der DEB-TACE [44]. Sie weisen jedoch darauf hin, dass sich bei PatientInnen mit fortgeschrittener Leberparenchymerkrankung und bei multifokalem und bilobärem Tumorbefall Vorteile durch die Verwendung medikamentenbeladener Mikrosphären ergeben könnten [44]. Im Jahr 2018 erschien außerdem die S2k-Leitlinie „Neuroendokrine Tumore“ der DGVS. Die AutorInnen geben hier ebenfalls keine explizite Empfehlung bezüglich des Einsatzes der DEB-TACE bei neuroendokrinen Tumoren ab, sondern merken an, dass wegen des fehlenden Nachweises der Überlegenheit und des Vorliegens von Evidenz für eine hohe Komplikationsrate eher Zurückhaltung geboten sei [45].

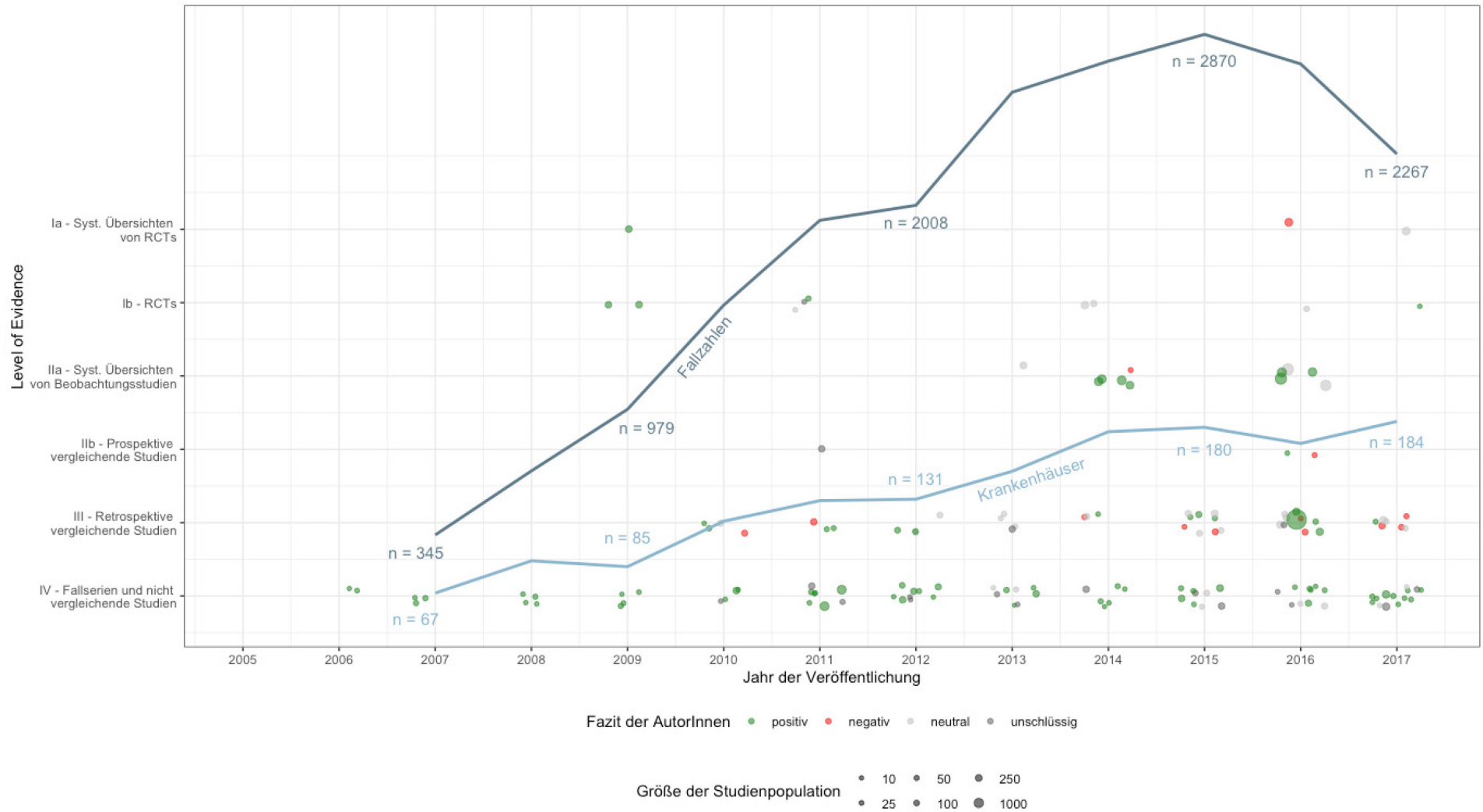


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im Zeitraum von 2005 bis 2017 konnten insgesamt 151 Publikationen zu Studien der Evidenzlevel I bis IV (Level of Evidence, LoE) identifiziert werden. Die Mehrheit der Publikationen (81/151) berichtet Ergebnisse nichtvergleichender Studien, d.h. von einarmigen Studien, Fallserien oder Registerdaten (LoE IV). Es gab 56 Publikationen zu vergleichenden Studien (LoE I-III), darunter 44 zu retrospektiven vergleichenden Studien (LoE III), drei zu prospektiven vergleichenden Studien (LoE IIb) und neun zu randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) (LoE Ib). Insgesamt gab es 14 Publikationen zu systematischen Reviews bzw. Metaanalysen (LoE Ia/IIa). Es konnten keine HTA-Berichte (Health Technology Assessment) identifiziert werden.

Die Anzahl und das Evidenzlevel der Publikationen von Studien zur Anwendung von DEB-TACE nahmen von 2006 bis 2011 kontinuierlich zu (vgl. Abbildung). Während für das Jahr 2005 noch keine relevanten Publikationen identifiziert werden konnten, waren es 2011 bereits 15 Publikationen. Von 2012 bis 2014 ging die Anzahl an Publikationen leicht zurück, doch ab 2015 stieg sie wieder an, auf 22 Publikationen im Jahr 2017. In den Jahren 2006 bis 2008 wurden ausschließlich Publikationen zu Studien des Evidenzlevels IV veröffentlicht. Ab 2009 kamen Publikationen zu Studien mit höheren Evidenzleveln dazu, wobei Publikationen zu Studien des Evidenzlevels IV jeweils mindestens die Hälfte ausmachten. Die Populationsgröße der in den Publikationen beschriebenen Studien nahm tendenziell zu (von einer medianen Populationsgröße von 19 in 2006 auf 133 in 2016), jedoch nicht kontinuierlich (so wurden 2017 wieder kleinere Studien veröffentlicht mit einer medianen Populationsgröße von 62).

Die neun Publikationen zu RCTs [22, 43-50] beziehen sich auf insgesamt acht Studien. Die Studie von Pitton et al. wurde im Universitätsklinikum Mainz durchgeführt [47]. An der internationalen Multicenterstudie, PRECISION V [45, 50], waren neben Zentren aus Österreich, Frankreich, der Schweiz und Griechenland auch das Universitätsklinikum Frankfurt, das Universitätsklinikum Mainz, das Klinikum der Medizinischen Hochschule Hannover und das Klinikum Darmstadt beteiligt.

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

Unter den 14 Publikationen zu systematischen Reviews und Metaanalysen waren drei, die ausschließlich RCTs einschlossen (LoE Ia) [51-53]. Die größte Anzahl an Studien und PatientInnen hatte eine im Jahr 2017 publizierte Netzwerk-Metaanalyse von RCTs betrachtet, welche die Wirksamkeit verschiedener transarterieller Embolisierungstherapien allein oder in Kombination mit lokalen ablativen oder adjuvanten systemischen Behandlungen bei inoperablem hepatozellulärem Karzinom untersuchte [52]. Die Analyse schloss insgesamt 55 RCTs ein, darunter vier zur Wirksamkeit von DEB-TACE [44, 45, 48, 49]. In keinem der systematischen Reviews bzw. keiner Metaanalyse wurden weitere relevante RCTs identifiziert.

Unter den 56 Publikationen zu vergleichenden Studien war die häufigste Vergleichsintervention die konventionelle TACE (n = 40). Einige Studien verglichen DEB-TACE auch mit TAE (n = 7) oder TARE (n = 4) oder beiden (n = 1). In zwei Studien wurde DEB-TACE mit keiner Intervention (Best Supportive Care) verglichen und in je einer Studie mit Radiofrequenzablation und Sorafenib. Der maximale Nachverfolgungszeitraum der Studien betrug neun Jahre. Die maximale Gruppengröße von PatientInnen, die DEB-TACE erhalten haben, lag bei 263.

Im Zeitraum 2005 bis 2017 konnten zusätzlich zu den acht eingeschlossenen RCTs weitere 45 relevante RCTs in der Recherche im Studienregister der National Library of Medicine (NLM) und auf der internationalen Studienregister-Plattform der Weltgesundheitsorganisation identifiziert werden. Vier der Registereinträge hatten den Status „fertiggestellt“. Davon hatten nur zwei RCTs – PRECISION V (NCT00562016) [50] und NCT00539643 [43] – in den Registereinträgen eine Publikation hinterlegt. Diese sind auch in der systematischen Literaturrecherche identifiziert worden. Für die restlichen 45 Registereinträge zu RCTs waren keine Publikationen mit Ergebnissen erhältlich. Die meisten RCTs (n = 28) befinden sich noch bzw. noch nicht in der Rekrutierungsphase. Außerdem haben sechs RCTs den Status „unknown“, zwei RCTs wurden unterbrochen und neun RCTs wurden vorzeitig eingestellt (überwiegend aufgrund von mangelhafter Rekrutierung).

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Insgesamt überwiegt mit 87 von 151 Publikationen knapp die Anzahl an Publikationen, deren Ergebnisse zugunsten der Technologie sprechen. Lediglich in 13 Publikationen werden negative Aussagen getroffen; 33 finden keinen Unterschied im Vergleich zu konventioneller TACE oder alternativen Therapieverfahren; während 18 keine eindeutige Zuordnung zulassen.

Über den gesamten Betrachtungszeitraum ist eine steigende Tendenz zu einer höheren Anzahl an Publikationen mit neutralen oder negativen Schlussfolgerungen zu finden. Das erste negative Ergebnis hatte eine retrospektive vergleichende Studie aus dem Jahr 2010 [54], gefolgt von einer retrospektiven vergleichenden Studie aus dem Jahr 2011 [55]. Die übrigen 11 der 13 Publikationen mit negativen Ergebnissen wurden zwischen 2014 und 2017 veröffentlicht. Die AutorInnen der Studien mit negativen Ergebnissen beobachteten keine Verbesserung des Gesamtüberlebens und zum Teil höhere Komplikationsraten. Unter den Publikationen waren zwei systematische Reviews bzw. Metaanalysen, darunter eine Netzwerk-Metaanalyse des Evidenzlevels Ia [53]. Die AutorInnen hatten 17 Studien mit insgesamt 2.669 PatientInnen eingeschlossen, die neben der DEB-TACE sechs weitere lokal-regionale Verfahren zur Behandlung von inoperablen Lebertumoren (TEA, TARE sowie konventionelle TACE in Kombination mit Sorafenib, hochintensiven fokussierten Ultraschall, Strahlentherapie und perkutaner Ethanol-Injektionstherapie) und die Gabe von Sorafenib mit der konventionellen TACE verglichen haben. Die AutorInnen schlussfolgerten, dass die konventionelle TACE in Kombination mit Strahlentherapie wirksamer sei als die anderen sieben Verfahren und daher die optimale Therapie sei [53]. Der systematische Review mit Evidenzlevel IIa hat Studien zur HAI, TARE, konventionellen TACE und DEB-TACE in einer Metaanalyse verglichen und signifikant bessere Ergebnisse im Hinblick auf das Tumorsprechen und Überleben für HAI im Vergleich zu den drei anderen Verfahren beobachtet [56].

Den 13 Publikationen mit negativen Ergebnissen stehen 87 Publikationen mit positiven Ergebnissen gegenüber: 20 Publikationen zu vergleichenden Studien (LoE I-III), 59 zu nichtvergleichenden Studien (LoE IV) sowie acht zu systematischen Reviews bzw. Metaanalysen (LoE Ia/IIa). Im Rahmen der

vergleichenden Studien wurden positive Schlussfolgerungen zum Einsatz von DEB-TACE im Vergleich zu konventioneller TACE, TARE und TAE gezogen. Die AutorInnen dieser Studien schlussfolgern ein besseres Abschneiden der DEB-TACE hinsichtlich des Überlebens, der Komplikationsraten bzw. unerwünschter Ereignisse, der Morbidität (unter anderem der Wiedereinweisungsraten und des Tumoransprechens) sowie der Toxizität (gemessen an Laborparametern). In systematischen Reviews und Metaanalysen mit positiven Schlussfolgerungen wurde die DEB-TACE überwiegend mit der konventionellen TACE im Hinblick auf Überleben, Komplikationsraten bzw. unerwünschte Ereignisse und Morbidität verglichen. Die Mehrheit aller Publikationen mit positiven Schlussfolgerungen bilden jedoch nichtvergleichende Studien (59/87) des Evidenzlevels IV.

Keinen Unterschied zwischen der DEB-TACE und anderen Verfahren fanden die AutorInnen von 33 Publikationen. Unter den 18 Publikationen mit unschlüssigen Ergebnissen (zur Definition vgl. Fußnote 2) sind ein systematischer Review (LoE IIa), drei Publikationen zu Studien der Evidenzlevel I-III und 14 Publikation zu Studien des Evidenzlevels IV. Der systematische Review kommt zu dem Schluss, dass die Einschlusskriterien und Therapieprotokolle der eingeschlossenen Studien zu intraarteriellen Therapien bei chemorefraktären und inoperablen kolorektalen Lebermetastasen (DEB-TACE, konventionelle TACE und TARE) zu heterogen waren, um sie direkt zu vergleichen [57]. Die AutorInnen von drei Publikationen zu Studien der Evidenzlevel I-III machten unterschiedliche Beobachtungen: Bei der Sicherheitsevaluation der PRECISION V RCT [50] beobachteten Vogl et al., dass die DEB-TACE im Vergleich zur konventionellen TACE mit einer verringerten Inzidenz von unerwünschten Ereignissen durch Doxorubicin-Toxizität assoziiert war, aber dass es mehr unerwünschte Ereignisse infolge der Embolisation gab. In der prospektiven nichtrandomisierten Studie von Whitney et al. war die TARE der DEB-TACE bei kleineren Tumoren überlegen, während die DEB-TACE bei Tumoren ab einer Größe von 5 cm vorteilhafter war [58]. In der retrospektiven vergleichenden Studie von Makary et al. hatte die konventionelle TACE ein besseres symptomatisches Ansprechen, während die DEB-TACE mit einer besseren Leberfunktion und einer geringeren Inzidenz des Post-Embolisations-Syndroms einherging [59].

Die Ergebnisse auf der Studienebene von RCTs fallen zur Hälfte neutral und zur Hälfte positiv aus. Die Ausnahme bildet die oben erwähnte Sicherheitsevaluation der PRECISION V RCT mit unschlüssigem Ergebnis [50]. Die erste Publikation einer RCT war die Hauptpublikation zur PRECISION V RCT, die im Jahr 2009 online veröffentlicht wurde [45]. Basierend auf dem Vergleich von DEB-TACE mit DC Beads und konventioneller TACE zur Behandlung von insgesamt 212 PatientInnen mit nicht resezierbarem Leberzellkarzinom schlussfolgerten die AutorInnen, dass DEB-TACE eine sichere und effektive Behandlung sei [45]. Auch van Malenstein et al. beobachteten eine Überlegenheit der DEB-TACE gegenüber der konventionellen TACE bei PatientInnen mit nicht resezierbarem Leberzellkarzinom [49]. Malagari et al. [46] und Karalli et al. [22] kamen zu dem Schluss, dass DEB-TACE der TAE bei der Behandlung von Leber- bzw. Nierenzellkarzinom überlegen ist. Die übrigen vier RCT fanden keinen Unterschied zwischen DEB-TACE und konventioneller TACE [44, 48], TAE [43] oder TARE [47].

Die Ergebnisse auf Ebene von systematischen Reviews und Metaanalysen fallen bis auf die oben erwähnten Arbeiten mit negativem [53, 56] bzw. unschlüssigem Ergebnis [57] tendenziell positiv aus. In der großen Netzwerk-Metaanalyse des Evidenzlevels Ia aus dem Jahr 2017 konnte jedoch keine Überlegenheit der DEB-TACE gegenüber konventioneller TACE, TARE oder adjuvanten systemischen Wirkstoffen wie Sorafenib bezüglich des objektiven Tumoransprechens oder des Überlebens festgestellt werden, wenn diese mit der TAE verglichen wurden [52]

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Alle acht eingeschlossenen RCTs (neun Publikationen) [22, 43-50] zeigen ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Über den Auswertungszeitraum nahm sowohl die Anzahl der Veröffentlichungen als auch das Evidenzlevel der Studien zu. Ab dem Jahr 2009 lassen sich vermehrt Publikationen zu Studien mit hohem Evidenzlevel auffinden. Trotzdem besteht der Evidenzkörper mehrheitlich aus Studien des Evidenzlevels IV. Bis 2017 konnte keine prospektive schlagkräftige Studie mit großer Studienpopulation, ausreichend langer Nachverfolgungsdauer und niedrigem Verzerrungspotenzial identifiziert werden.

In den Jahren 2010 und 2011 erschienen die ersten Publikationen zu Studien des Evidenzlevels III mit negativem Ergebnis. Diese Publikationen scheinen einen Effekt auf die Entwicklung der Anzahl an Krankenhausfällen und Krankenhäusern gehabt zu haben, welche von 2011 bis 2012 deutlich weniger stark anstiegen als in den vier Vorjahren. Dass 2012 und 2013 keine Publikationen zu Studien mit negativen Ergebnissen veröffentlicht worden sind, scheint dazu geführt zu haben, dass die Anzahl an Krankenhausfällen und Krankenhäusern wieder stärker angestiegen ist. Ab dem Jahr 2014 wurden wiederholt retrospektive vergleichende Studien (LoE III) mit negativen Ergebnissen veröffentlicht und im Jahr 2014 die erste systematische Übersichtsarbeit (LoE IIa) mit negativem Ergebnis. Dies und schließlich die Publikation einer Netzwerk-Metaanalyse des Evidenzlevels Ia im Jahr 2016 mit negativem Ergebnis kann den Rückgang der Fallzahlen und der Anzahl an Krankenhäusern ab dem Jahr 2015 erklären. Interessanterweise stieg die Anzahl der Krankenhäuser 2017 jedoch wieder an und erreicht ihren Höchstwert somit am Ende des Beobachtungszeitraums, wohingegen die Fallzahlen im Jahr 2017 weiter sanken.

Die Entwicklung der Anzahl von Krankenhausfällen und Krankenhäusern scheint im engen Zusammenhang mit dem Evidenzlevel sowie den Ergebnissen der Publikationen zu Studien bzw. systematischen Reviews und Metaanalysen zu stehen. Auch die vorsichtige Aussage der AutorInnen der S3-Leitlinie „Hepatozelluläres Karzinom“ im Jahr 2013 könnte sich auf die Entwicklung der Anzahl an Krankenhausfällen und Krankenhäusern ausgewirkt haben. Es ist zu erwarten, dass die Aufforderung zur Zurückhaltung bezüglich der Verwendung der DEB-TACE von den AutorInnen der S2k-Leitlinie „Neuroendokrine Tumore“ aus dem Jahr 2018 den Rückgang an Krankenhausfällen und Krankenhäusern auch zukünftig vorantreiben wird.

LITERATUR

1. Badvie S (2000) Hepatocellular carcinoma. *Postgraduate medical journal*. 76(891):4-11. doi: 10.1136/pmj.76.891.4.
2. Lewandowski RJ, Geschwind JF, Liapi E, Salem R (2011) Transcatheter intraarterial therapies: Rationale and overview. *Radiology*. 259(3):641-57. doi: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.11081489>.
3. Liapi E, Geschwind JFH (2011) Transcatheter Arterial chemoembolization for liver cancer: Is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? *CardioVascular and Interventional Radiology*. 34(1):37-49. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00270-010-0012-y>.
4. Nasser F, Cavalcante RN, Galastri FL, De Rezende MB, Felga GG, Travassos FB, et al. (2014) Safety and feasibility of same-day discharge of patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization with drug-eluting beads in a liver transplantation program. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 25(7):1012-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2014.02.025>.
5. Goh G, Joseph T: Transarterial Chemoembolisation (TACE). <https://www.insideradiology.com.au/transarterial-chemoembolisation/> (2018). Zugegriffen 3. September 2020.
6. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis SL, et al. (2006) DC Bead: In vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 17(2):335-42. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/01.RVI.0000195323.46152.B3>.
7. Lewis A, Driver M (2005) The benefits of drug-device combinations: An open and shut case. *EBR - European Biopharmaceutical Review*. (SUMMER):82-7.
8. Poon RTP, Tso WK, Pang RWC, Ng KKC, Woo R, Tai KS, et al. (2007) A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 5(9):1100-8.
9. Malagari K (2008) Drug-eluting particles in the treatment of HCC: Chemoembolization with doxorubicin-loaded DC Bead™. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 8(10):1643-50. doi: <http://dx.doi.org/10.1586/14737140.8.10.1643>.
10. Roche A, Girish BV, de Baere T, Baudin E, Boige V, Elias D, et al. (2003) Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *European Radiology*. 13(1):136-40.
11. Vogl TJ, Gruber T, Naguib NNN, Hammerstingl R, Nour-Eldin NEA (2009) Liver metastases of neuroendocrine tumors: Treatment with hepatic transarterial chemotherapy using two therapeutic protocols. *American Journal of Roentgenology*. 193(4):941-7. doi: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.08.1879>.
12. Vogl TJ, Naguib NNN, Nour-Eldin NEA, Eichler K, Zangos S, Gruber-Rouh T (2010) Transarterial chemoembolization (TACE) with mitomycin C and gemcitabine for liver metastases in breast cancer. *European Radiology*. 20(1):173-80. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1525-0>.
13. Vogl TJ, Gruber-Rouh T, Eichler K, Nour-Eldin NEA, Trojan J, Zangos S, et al. (2013) Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from gastric cancer: Local control and survival results. *European Journal of Radiology*. 82(2):258-63. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.10.006>.
14. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, Eichler K, Hammerstingl R, Zangos S (2009) Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: Prospective study. *Radiology*. 250(1):281-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2501080295>.

15. Nabil M, Gruber T, Yakoub D, Ackermann H, Zangos S, Vogl TJ (2008) Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from renal cell carcinoma: local control and survival results. *European radiology*. 18(7):1456-63. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-008-0887-z>.
16. Vogl TJ, Naguib NNN, Lehnert T, Nour-Eldin N-EA, Eichler K, Zangos S, et al. (2012) Initial experience with repetitive transarterial chemoembolization (TACE) as a third line treatment of ovarian cancer metastasis to the liver: indications, outcomes and role in patient's management. *Gynecologic oncology*. 124(2):225-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.001>.
17. Rajan DK, Soulen MC, Clark TWI, Baum RA, Haskal ZJ, Shlansky-Goldberg RD, et al. (2001) Sarcomas metastatic to the liver: Response and survival after cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 12(2):187-93. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1051-0443\(07\)61824-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1051-0443(07)61824-7).
18. Zangos S, Eichler K, Balzer JO, Straub R, Hammerstingl R, Herzog C, et al. (2007) Large-sized hepatocellular carcinoma (HCC): a neoadjuvant treatment protocol with repetitive transarterial chemoembolization (TACE) before percutaneous MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT). *European radiology*. 17(2):553-63.
19. Meister T, Heinzow H, Nass D, Kohler M, Ullerich H, Domschke WW, et al. (2009) Transarterial chemoembolization (TACE) as a bridging therapy prior to liver transplantation (LTX) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Do patients benefit ? *Gastroenterology*. 136(5 SUPPL. 1):A479. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085%2809%2962205-8>.
20. Gadaleta C, Catino A, Ranieri G, Fazio V, Gadaleta-Caldarola G, Cramarossa A, et al. (2009) Single-step therapy - Feasibility and safety of simultaneous transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *In Vivo*. 23(5):813-20.
21. Lewandowski RJ (2014) Radioembolisation. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 37(2 SUPPL. 1):S103.
22. Karalli A, Ghaffarpour R, Axelsson R, Lundell L, Bozoki B, Brismar T, et al. (2017) Transarterial Chemoembolization of Renal Cell Carcinoma: A Prospective Controlled Trial. *Journal of vascular and interventional radiology* : *JVIR*. 28(12):1664-72. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2017.08.001>.
23. Boston Scientific: DC Bead™ (including DC Bead™ M1). <https://www.bostonscientific.com/en-EU/products/embolization/dc-bead.html> (2020). Zugegriffen 3. September 2020.
24. Boston Scientific: Peripheral Embolization Products. https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/pi/portfolio-group/Guidewires/peripheral-embolization_booklet_Fathom_Update_72dpi_eu_.pdf (2017). Zugegriffen 3. September 2020.
25. Endovascular Today: Boston Scientific to Acquire Interventional Radiology Business of Celonova Biosciences. <https://evtoday.com/news/boston-scientific-to-acquire-interventional-radiology-business-of-celonova-biosciences> (2015). Zugegriffen 3. September 2020.
26. Merit Medical: HepaSphere™ Microspheres (Outside US Only). <https://www.merit.com/peripheral-intervention/embolotherapy/hepatic-oncology/hepasphere-microspheres/> (2020). Zugegriffen 3. September 2020.
27. Merit Medical: QuadraSphere® Microspheres (US Only). <https://www.merit.com/peripheral-intervention/embolotherapy/hepatic-oncology/quadrasphere-microspheres/> (2020). Zugegriffen 3. September 2020.
28. Terumo Europe: LifePearl® Drug Elutable Microspheres. <https://www.terumo-europe.com/en-emea/products/lifepearl%C2%AE-drug-elutable-microspheres> (2020). Zugegriffen 3. September 2020.

29. Zhou G, Zhang Y, Zhou T, Zhu T, Sun J (2018) Efficacy and safety profile of drug-eluting beads transarterial chemoembolization by CalliSpheres beads in Chinese hepatocellular carcinoma patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 29(4 Supplement 1):S213-S4.
30. Lewis AL (2009) DC Bead™: A major development in the toolbox for the interventional oncologist. *Expert Review of Medical Devices*. 6(4):389-400. doi: <http://dx.doi.org/10.1586/erd.09.20>.
31. BioSphere Medical Receives CE Mark Approval for Transarterial Chemoembolization Using HepaSphere™ Microspheres. <https://www.businesswire.com/news/home/20071218005648/en/BioSphere-Medical-Receives-CE-Mark-Approval-Transarterial> (2007). Zugegriffen 3. September 2020.
32. CeloNova's Super-selective Embolic Microsphere with Drug Loading Capabilities Could Mean Improved Quality of Life and Overall Survival For Liver Cancer Patients. <https://www.businesswire.com/news/home/20141030005056/en/CeloNovas-Super-selective-Embolic-Microsphere-Drug-Loading-Capabilities> (2014). Zugegriffen 3. September 2020.
33. Interventional News: Terumo announces CE mark approvals for Lifepearl and Hydropearl microspheres. <https://interventionalnews.com/terumo-announces-ce-mark-approvals-for-life-pearl-and-hydropearl-microspheres/> (2015). Zugegriffen 3. September 2020.
34. Interventional News: BTG Announces Successful CE Mark Reclassification for DC Bead® to Class III Based on its Ability to Administer Medicines. <https://interventionalnews.com/btg-announces-successful-ce-mark-reclassification-for-dc-bead-to-class-iii-based-on-ability-to-administer-medicines/> (2016). Zugegriffen 3. September 2020.
35. Liapi E, Lee KH, Georgiades CC, Hong K, Geschwind JFH (2007) Drug-Eluting Particles for Interventional Pharmacology. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 10(4):261-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tvir.2008.03.003>.
36. Endovascular Today: BTG's DC Bead Lumi Receives CE Mark Certification. <https://evtoday.com/news/btgs-dc-bead-lumi-receives-ce-mark-certification> (2017). Zugegriffen 3. September 2020.
37. Deutsche Röntgengesellschaft: Änderungsvorschlag für den OPS 2011: 054 Deutsche Röntgengesellschaft (DRG): Tumortherapie mit sphärisch-embolisierendem Medikamentengabesystem. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/ops/vorschlaege/vorschlaege2011/054-tumortherapie-vorwerk.pdf> (2010). Zugegriffen 3. September 2020.
38. Deutsche Röntgengesellschaft: Änderungsvorschlag für den OPS 2018: 071 Transarterielle Chemoembolisation (TACE) mit röntgendichten Partikeln. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/ops/vorschlaege/vorschlaege2018/071-ops2018-roentgendichtetace.pdf> (2017). Zugegriffen 3. September 2020.
39. Krankenhaus Barmherzige Brüder München: Änderungsvorschlag für den OPS 2011: 142 Transarterielle Chemoembolisation (TACE) mit radiopaken Partikeln. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/ops/vorschlaege/vorschlaege2018/142-ops2018-lumi.pdf> (2017). Zugegriffen 3. September 2020.
40. Recall of DC BEAD M1 EMBOLIC DRUG - ELUTING BEAD. <https://medicaldevices.icij.org/events/candc-bead-m1-embolic-drug-eluting-bead> (2014). Zugegriffen 3. September 2020.
41. MAUDE Adverse Event Report: BIOCMPATIBLES U.K. LIMITED DC BEAD EMBOLIC AGENT. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/detail.cfm?mdrfoi__id=3541948 (2013). Zugegriffen 3. September 2020.

42. MAUDE Adverse Event Report: BIOSPHERE MEDICAL, S.A. QUADRASPHERE MICROSPHERES NEUROVASCULAR EMBOLIZATION. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/detail.cfm?mdrfoi__id=1871220 (2013). Zugegriffen 3. September 2020.
43. URGENT: Field Safety Notice LifePearl® microspheres https://www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/EN/11/2019/02350-19_kundeninfo_en.pdf;jsessionid=29E47BBFE36ACBD66D86971E7CB87FC4.1_cid319?__blob=publicationFile&v=1 (2019). Zugegriffen 3. September 2020.
44. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf (2013). Zugegriffen 3. September 2020.
45. Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, Bartenstein P, Bartsch DK, Begum N, et al.: S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore, AWMF-Reg. 021-27. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-026l_S2k_Neuroendokrine_Tumore_2018-07.pdf (2018). Zugegriffen 3. September 2020.
46. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. (2016) Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *Journal of Clinical Oncology*. 34(17):2046-53. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0821>.
47. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. (2014) Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Cancer*. 111(2):255-64. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.199>.
48. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. (2010) Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the PRECISION v study. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 33(1):41-52. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00270-009-9711-7>.
49. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. (2010) Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 33(3):541-51. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00270-009-9750-0>.
50. Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Worns MA, et al. (2015) Randomized Comparison of Selective Internal Radiotherapy (SIRT) Versus Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE) for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 38(2):352-60. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00270-014-1012-0>.
51. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, et al. (2011) Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 22(11):1545-52. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2011.07.002>.
52. Van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, Heye S, Laleman W, Van Pelt J, et al. (2011) A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie*. 34(7):368-76. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000329602>.
53. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson A, Pilleul F, et al. (2011) Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with

- drug-eluting beads: Results from the PRECISION V randomized trial. *American Journal of Roentgenology*. 197(4):W562-W70. doi: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.10.4379>.
54. Carter S, Martin IRCG (2009) Drug-eluting bead therapy in primary and metastatic disease of the liver. *HPB*. 11(7):541-50. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00071.x>.
 55. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, Maroulis I, Petsas T, Karnabatidis D (2017) Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 12(9):e0184597. doi: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0184597>.
 56. Tao R, Li X, Ran R, Xiao Z, Zhang H, Kong H, et al. (2017) A mixed analysis comparing nine minimally invasive surgeries for unresectable hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget*. 8(3):5460-73. doi: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.12348>.
 57. Scartozzi M, Baroni GS, Faloppi L, Paolo MDP, Pierantoni C, Candelari R, et al. (2010) Trans-arterial chemo-embolization (TACE), with either lipiodol (traditional TACE) or drug-eluting microspheres (precision TACE, pTACE) in the treatment of hepatocellular carcinoma: efficacy and safety results from a large mono-institutional analysis. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 29:164. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/1756-9966-29-164>.
 58. Guiu B, Deschamps F, Aho S, Munck F, Dromain C, Boige V, et al. (2012) Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads. *Journal of hepatology*. 56(3):609-17. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.09.012>.
 59. Boehm L, Thayyil Jayakrishnan T, Miura J, Turaga KK, Johnston FM, Tsai S, et al. (2014) A systematic review and meta-analyses of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *HPB*. 16(SUPPL. 1):98-9.
 60. Levy J, Zuckerman J, Garfinkle R, Acuna SA, Touchette J, Vanounou T, et al. (2018) Intra-arterial therapies for unresectable and chemorefractory colorectal cancer liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 20(10):905-15. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2018.04.001>.
 61. Whitney R, Valek V, Fages JF, Garcia A, Narayanan G, Tatum C, et al. (2011) Transarterial chemoembolization and selective internal radiation for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: A comparison of efficacy and cost. *Oncologist*. 16(5):594-601. doi: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0292>.
 62. Makary MS, Kapke J, Yildiz V, Pan X, Dowell JD (2016) Conventional versus Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 27(9):1298-304. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2016.05.014>.
 60. Merle P, Blanc JF, Phelip JM, Pelletier G, Bronowicki JP, Toucheffeu Y, et al. (2019) Doxorubicin-loaded nanoparticles for patients with advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib treatment failure (RELIVE): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 4(6):454-65. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253%2819%2930040-8>.

Minimal residual disease monitoring mit PCR

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper besteht aus n = 70 Studien mit überwiegend geringem Evidenzlevel und positiven oder neutralen bzw. un schlüssigen Schlussfolgerungen.
- Seit 2008 findet eine Dokumentation der Fallzahlen statt. Bis zum Jahr 2009 gab es eine starke Zunahme der Fallzahlen um 40 %, danach sanken diese wieder in Richtung Ausgangsniveau und stiegen ab 2011 wieder kontinuierlich an. Der Höhepunkt wurde 2016 erreicht. Bis 2017 sind die Fallzahlen dann wiederum um 3 % gesunken.
- Wendepunkte in den Fallzahlen sowie der Verlauf der Fallzahlen können durch die Evidenzlage nur unzureichend gestützt werden. Im Beobachtungszeitraum ist keine belastbare Evidenz in Form von RCTs vorhanden.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Leukämien bezeichnen eine Gruppe von Krebserkrankungen des blutbildenden Systems, die im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen, wie beispielsweise Brust-, Darm oder Lungenkrebs, in Deutschland relativ selten sind. Die vier Hauptarten der Leukämie sind:

- Akute myeloische Leukämie (AML)
- Akute lymphatische Leukämie (ALL)
- Chronisch myeloische Leukämie (CML)
- Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

Sie unterscheiden sich stark in Häufigkeit, Ursache, Behandlungsmöglichkeit und Heilungsaussichten. In der Bundesrepublik Deutschland machen sie etwa 2,7 % der Tumorerkrankungen bei Frauen und 3,1 % der Tumorerkrankungen bei Männern aus. Pro Jahr erkranken in Deutschland rund 13.700 Menschen an Leukämien, davon etwa 38 % an einer CLL und ungefähr 23 % an der akuten Form der AML. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 70 Jahren, wobei Männer etwas häufiger als Frauen an Leukämie erkranken. 4 % der Patienten sind Kinder unter 15 Jahren [1].

Die Identifikation von prognostischen Faktoren, die eine risikoangepasste, individuelle Behandlung ermöglichen, hat in den letzten Jahren zu einer Steigerung der Überlebensraten beigetragen. Dennoch hat fast ein Viertel der PatientInnen einen sog. Relapse (Rückfall), der mit erhöhter Mortalität und Morbidität verbunden ist. Ein solcher Rückfall wird angenommen, wenn ein morphologisch nicht nachweisbarer Spiegel von Leukämiezellklonen nach der Therapie im Körper verbleibt oder wieder auftritt. Dieses extrem niedrige Level an „Resttumorzellen“ wird als minimale Resterkrankung – Minimal Residual Disease (MRD) – bezeichnet [2, 3].

Der Nachweis und das Monitoring von MRD haben das Ziel, ein molekulares Rezidiv bzw. einen Rückfall frühzeitig vorherzusagen und entsprechende therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können. Ein weiteres Ziel ist der Einsatz einer MRD-assoziierten Risikostratifizierung als Grundlage für die Therapieprotokolle. Im Wesentlichen stützen sich die Diagnose und das Monitoring von MRD dabei auf die Identifikation von spezifischen molekularen Leukämiemarkern. Als Marker werden beispielsweise bei Translokationen entstehende Fusionsgene (z.B. BCR-ABL) oder – bei lymphatischen Zellen – klonale Rearrangements der Immunglobulin- (IgH, IgK) und T-Zellrezeptor-Gene (TCR b,g,d) verwendet. Es gibt verschiedene Methoden, die für den Nachweis und das Monitoring von MRD angewandt werden. Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wird zur Quantifizierung von Leukämie-assoziierten Mutationen oder RNA-Transkripten eingesetzt. Die multiparametrische Durchfluss- oder Flowzytometrie (MFC) wird bei der Analyse von myeloischen Zellpopulationen mit immunphänotypischen Anomalien verwendet [2-4].

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Die PCR gehört zu den wichtigsten Methoden in der Molekularbiologie und wird indikationsübergreifend für die DNA-Synthese und -Analyse eingesetzt. Für den Nachweis und das Monitoring von MRD bei Leukämie erhielt die Technologie von 2008 bis 2015 den NUB-Status 1. Somit konnten einige Krankenhäuser zeitlich befristete NUB-Entgelte verhandeln. Seit 2016 wird das molekulare Monitoring der Resttumorlast [MRD] mittels bewerteter Zusatzentgelte vergütet.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Seit 2008 ist der Einsatz der Technologie in deutschen Krankenhäusern mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 1-991 (Molekulares Monitoring der Resttumorlast) dokumentiert. Bis 2010 war dieser OPS auf ALL-PatientInnen beschränkt. Diese Eingrenzung wurde nach einem erfolgreichen OPS-Änderungsantrag ab 2010 nicht mehr angegeben. Von 2008 bis 2009 erfolgte eine stetige Zunahme der Fallzahlen um mehr als 40 %, von 1.513 auf 2.129. Zwischen 2010 und 2011 verringerte sich die Fallzahl auf 1.828 Fälle und stieg bis 2012 wieder rapide. Der Höchstwert von 2.772 Fällen wurde im Jahr 2016 erreicht. Im Jahr 2017 sanken die Fallzahlen dann leicht um circa 3 % auf 2.684 Fälle ab (vgl. Abbildung). Gegenläufig stieg die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser von 81 im Jahr 2008 kontinuierlich auf 120 im Jahr 2012, stagnierte bis 2013 auf diesem Niveau und sank anschließend im Jahr 2014 auf 113 anwendende Krankenhäuser ab. In den Folgejahren stieg und sank die Anzahl im Jahreswechsel mit insgesamt steigender Tendenz auf den Höchstwert von 122 anwendenden Krankenhäusern im Jahr 2017.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Wegen der indikationsübergreifenden Verwendung von PCR konnten keine einschränkenden Maßnahmen oder Meldungen konkret für ihre Nutzung zum Nachweis und Monitoring von MRD identifiziert werden.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Im Zeitraum von 2006 bis 2017 konnten zwei im Jahr 1997 erstellte und 2013 bzw. 2016 überarbeitete S1-Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der AWMF identifiziert werden.

Die konsensbasierte Empfehlung der AutorInnen der S1-Leitlinie „Akute myeloische Leukämie – AML im Kindes- und Jugendalter“ lautet, „das *minimal residual disease* Monitoring wird empfohlen. Die Untersuchungsintervalle richten sich nach der Rezidivkaskade und werden in der Regel nach Abschluss der Erhaltungstherapie schrittweise verlängert. [...] Nach Ablauf von fünf Jahren ab Diagnose sind normalerweise nur noch jährliche Untersuchungen erforderlich“ [5].

Die S1-Leitlinie „Akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kindesalter“ thematisiert die aktuell laufende Überprüfung der prognostischen Bedeutung von MRD und empfiehlt die Charakterisierung der patientenspezifischen Marker vor der Induktionstherapie, um in Einzelfällen ein anschließendes MRD-Monitoring sinnvoll einzusetzen [6].

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im Zeitraum von 2006 bis 2017 konnten insgesamt 70 Publikationen zu Studien der Evidenzlevel I bis IV (engl. Level of Evidence, LoE) identifiziert werden. Die Mehrheit der Publikationen (45/70) berichtet Ergebnisse nichtvergleichender Studien (LoE IV), 14 Publikationen berichten aus retrospektiven vergleichenden Studien (LoE IIb) und neun Publikationen aus prospektiven Kohortenstudien (LoE Ib). Eine Studie ist eine Metaanalyse von insgesamt 19 Kohortenstudien, von denen sich fünf auf Molekulares MRD-Monitoring mittels PCR beziehen, und eine weitere Studie betrachtet zwölf Kohortenstudien in einem systematischen Review (LoE Ia).

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde für diese Methode aufgrund ihres diagnostischen bzw. prognostischen Einsatzes abweichend von den restlichen Profilen gemäß der Level of Evidence (March 2009) des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine bestimmt. Für prognostische Studien wird demzufolge das Evidenzlevel III nicht verwendet.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Quadrat anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

Von den neun Publikationen zu Studien des Evidenzlevels Ib berichtet eine Publikation Ergebnisse aus einer randomisierten klinischen Studie, die eine MRD-gestützte Intervention mit einer Standardtherapie vergleicht (LoE Ib). Diese Studie wurde in Deutschland durchgeführt. Bei den verbleibenden acht von neun Publikationen handelt es sich um prospektive Kohortenstudien. Alle 45 Publikationen zu Studien des Evidenzlevels IV umfassen retrospektive Auswertungen von Fallserien.

Es ist kein Trend in der Entwicklung von Anzahl, Evidenzlevel sowie Populationsgrößen der Publikationen zu erkennen (vgl. Abbildung). Es ist vielmehr davon auszugehen, dass bereits in der Zeit vor Beginn des hiesigen Beobachtungszeitraums entscheidende Evidenzentwicklungen hinsichtlich der Methode zu beobachten waren. Neun der identifizierten Fallserien (LoE IV) beziehen sich beispielsweise auf PatientInnen aus zwei großen deutschen ALL-Studien vor dem Beobachtungszeitraum. Im Rahmen der German Multicenter ALL (GMALL) Study Group wurde in Deutschland seit 1999 systematisch prospektiv MRD bei Erwachsenen analysiert. In der Berlin-Frankfurt-Münster-(BFM-)Studie wurden seit 1991 MRD-Analysen bei Kindern mit ALL durchgeführt.

Im Zeitraum zwischen 2006 und 2017 konnten in der Recherche im Studienregister der National Library of Medicine (NLM) und auf der internationalen Studienregister-Plattform der Weltgesundheitsorganisation ausschließlich RCTs identifiziert werden, in denen die betrachtete Technologie zwar Anwendung findet, deren Hauptintervention meist jedoch ein therapeutisches Verfahren betrachtet.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Über den Zeitraum der Beobachtung konnten keine RCTs identifiziert werden, die MRD explizit als (Vergleichs)Intervention untersucht haben.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Insgesamt sprechen sich fast die Hälfte der Veröffentlichungen (33 von 70) zugunsten der Technologie aus. Unschlüssige oder neutrale Ergebnisse konnten bei 27 bzw. 7 Veröffentlichungen identifiziert werden. Einzig drei Fallserien aus den Jahren 2007, 2010 und 2017 bestätigen zwar die prognostische Aussagekraft des MRD-Monitorings, thematisieren aber auch diagnostische Schwächen, die gegen eine routinemäßige Anwendung sprechen [7-9]. Die knappe Mehrheit der Studien niedriger Aussagekraft (retrospektive Fallserien) kommt zu insgesamt positiven Ergebnissen (19/45) bezüglich Morbidität (relapse free intervalls; risk of relapse) und Mortalität (disease free survival; deaths) für die PatientInnen und schlussfolgert in der Regel überwiegend, dass eine positive prognostische und klinische Bedeutung von MRD-Monitoring in der Behandlung von leukämieerkrankten PatientInnen zu erkennen ist.

Die systematische Übersichtsarbeit und die Metaanalyse hingegen kommen zu einem nicht eindeutig zuordenbaren Ergebnis. Die systematische Übersichtsarbeit unterstützt die Anwendung einer MRD-gestützten Behandlungsentscheidung bei PatientInnen mit ALL, nachweisbarer MRD und mittlerem Risikostatus. Bei MRD-PatientInnen mit niedrigem Risiko konnte im Vergleich zur Standardbehandlung keine Benachteiligung in Progressionsfreiheit, Gesamtüberleben oder der Reduktion des Rückfallrisikos festgestellt werden. Für MRD-PatientInnen mit hohem Risiko wurde im Vergleich zur Standardbehandlung ein signifikanter Vorteil in Progressionsfreiheit, Gesamtüberleben oder der Reduktion des Rückfallrisikos beobachtet. Allerdings zeigte die Studie keinen Vorteil in der Gesamtüberlebenszeit. Die Qualität der Evidenz nach GRADE wurde insgesamt als niedrig bis moderat eingestuft [3]. Buckley et al. [2] konkludieren 2017 in einer Metaanalyse zwölf prospektiver Kohortenstudien, dass es weiterer Studien bedarf, um detaillierte Evidenz darüber zu erhalten, wie das MRD-Monitoring die klinische Behandlungsentscheidungen leiten sollte.

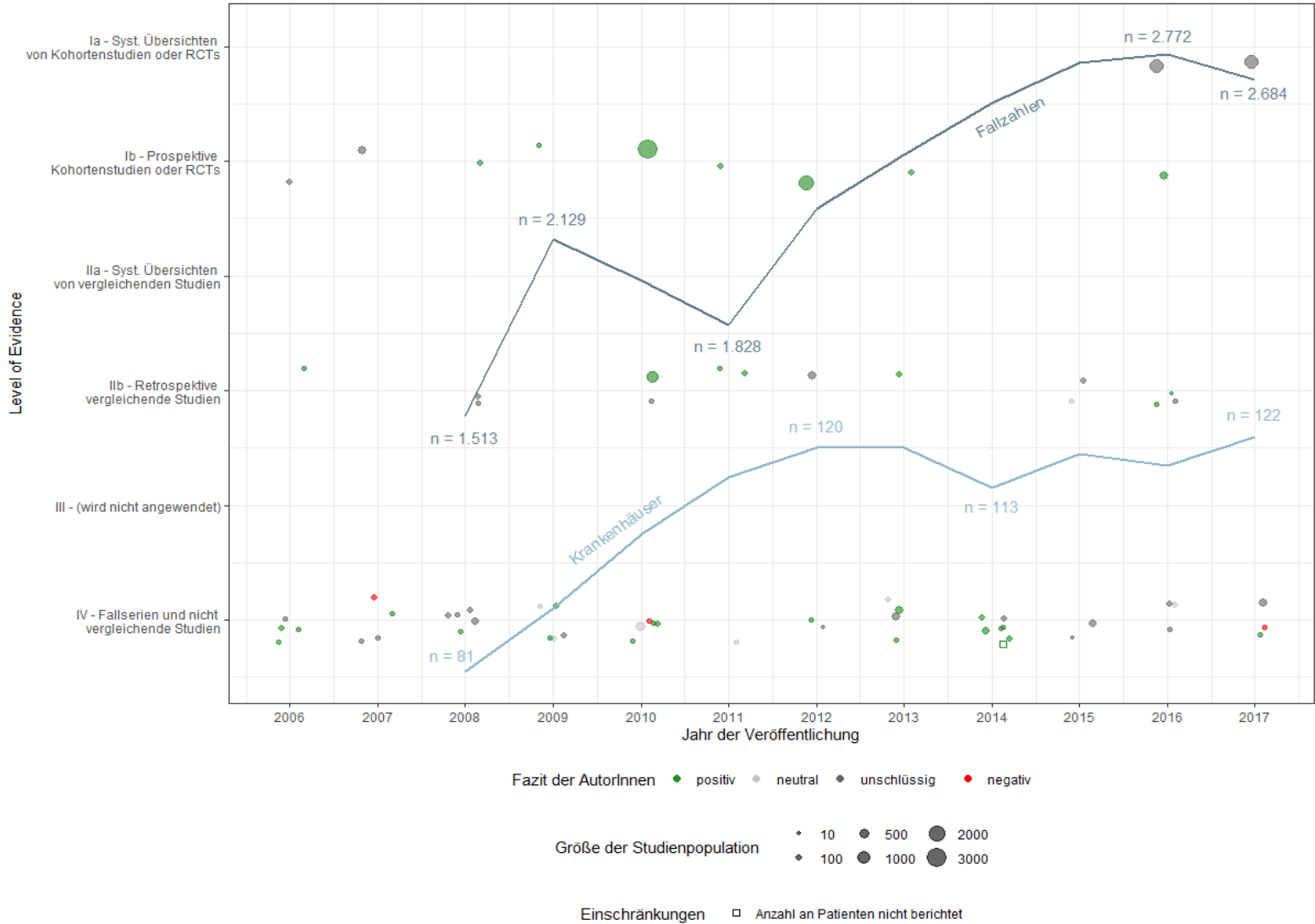


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

Die überwiegende Mehrheit der retrospektiven vergleichenden Studien betrachtet die verschiedenen Methoden für den Nachweis von MRD. Die Hälfte der Studien (7/14) kommt dabei zu einem positiven Ergebnis zu Gunsten der quantitativen PCR-Methoden, besonders im Bereich der technischen Umsetzbarkeit und der diagnostischen Güte (Sensitivität und Spezifität). Sechs weitere Studien gelangen zu einem uneindeutigen, eine weitere Studie zu einem neutralen Ergebnis.

Insgesamt lässt sich über den Auswertungszeitraum keine Tendenz in der Ergebnisrichtung feststellen. Studien mit positiven, neutralen bzw. unschlüssigen und negativen Aussagen sind ebennmäßig über den Beobachtungszeitraum verteilt.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Der Evidenzkörper des molekularen Monitorings von MRD mittels PCR ist insgesamt durch die niedrige Studienqualität gekennzeichnet. Die Zunahme der Fallzahlen bis 2009 könnte mit der bis dato überwiegend positiven und uneindeutigen Ergebnislage zusammenhängen. Im Jahr 2008 könnte die Vereinbarung des Zusatzentgelts eine mögliche Determinante für den steilen Anstieg der Fallzahlen sowie der Anzahl anwendender Krankenhäuser darstellen. Die Begrenzung des OPS auf die Indikation ALL bis 2010 lässt sich vermutlich durch die beiden großen deutschen Studien (GMALL und BFM) erklären. Die große Anzahl positiver Studienergebnisse, besonders in den retrospektiv vergleichenden Studien, sowie die Erweiterung des OPS über ALL hinaus könnten zwar den erneuten Anstieg der Fallzahlen zwischen 2011 und 2016 erklären, nicht jedoch deren kurzfristigen Rückgang zwischen 2009 und 2011. Der Rückgang spiegelt sich zudem nicht in der Anzahl der anwendenden Krankenhäuser wider.

Zusammenfassend lassen sich weder belastbare Evidenz noch weitere Faktoren ausmachen, die den Wendepunkt der Fallzahlentwicklung eindeutig bedingt haben könnten.

LITERATUR

1. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, Robert Koch-Institut
2. Buckley S A, Wood B L, Othus M, Hourigan C S, Ustun C, Linden M A, ...,Walter R B (2017) Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: A meta-analysis, *Haematologica*, 102(5), 865-873, doi:<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2016.159343>
3. Health Quality Ontario (2016) Minimal residual disease evaluation in childhood acute lymphoblastic leukemia: OHTAC recommendation, Toronto: Health Quality Ontario
4. Zhou J, Goldwasser M A, Li A, Dahlberg S E, Neuberg D, Wang H, ..., Gribben J G (2007) Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia, *DFCI ALL Consortium Protocol 95-01, Blood*, 110(5), 1607-1611 doi:<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-09-045369>
5. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, AWMF (2016) S1-Leitlinie Akute myeloische Leukaemie AML - im Kindes- und Jugendalter, AWMF -Registernummer 025/031, Stand 03/2019
6. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, AWMF (2016) S1-Leitlinie Akute lymphoblastische Leukaemie ALL - im Kindesalter, AWMF -Registernummer 025/014, Stand 04/2016
7. Bai Y, Yu H, Lin W, Zhou D F, Xiao Y, Wu X Y, ..., Fei H B (2007) Detection of minimal residual disease in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia and its prognostic significance, *World Journal of Pediatrics*, 3(4), 290-294
8. Kikuchi M, Tanaka J, Kondo T, Hashino S, Kasai M, Kurosawa M, ..., Imamura M (2010) Clinical significance of minimal residual disease in adult acute lymphoblastic leukemia, *International Journal of Hematology*, 92(3), 481-489, doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s12185-010-0670-1t>
9. Latham S, Hughes E, Budgen B, Mechinaud F, Crock C, Ekert H, ..., Morley A (2017) Sources of error in measurement of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia, *PLoS ONE*, 12(10), e0185556, doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0185556>

High-cut-off-Hämodialyse

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper ist mit 15 identifizierten Publikationen sehr klein. Die positiven Ergebnisse überwiegen.
- Ergebnisse der einzigen verfügbaren RCT von 2017 zeigen keinen statistisch signifikanten Vorteil der HCO-Membrane.
- Die ersten 92 Fälle wurden im Jahr 2009 dokumentiert. Zwischen 2009 und 2012 verdoppeln sich die Fälle, gehen anschließend leicht zurück, verdoppeln sich zwischen 2014 und 2016 wieder und sinken 2017.
- Der Zusammenhang zwischen Fallzahlen und der Evidenzentwicklung ist sehr schwach ausgeprägt.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Während einer Hämodialyse werden Substanzen aus dem Blut durch die physikalischen Prozesse Diffusion und Osmose eliminiert. Aufgrund von unterschiedlichen Stoffkonzentrationen im Blut und Dialysat findet ein gerichteter Stoffaustausch durch eine halbdurchlässige (semipermeable) Membran zwischen den Flüssigkeiten statt. Der Diffusionsgrad eines Moleküls hängt von vielen Faktoren ab. Entscheidend sind die Porengröße der Membran sowie die Größe der Moleküle, die aus dem Blut eliminiert werden sollen [1].

Eine sog. High-Cut-off-(HCO-)Membran wurde für die Filterung von Molekülen mit einem höheren Molekulargewicht entwickelt. Diese Membrane haben eine Porengröße, die zwei- bis dreimal so groß wie die der konventionellen High-Flux-Membran ist [2]. Dadurch können Immunproteine (Zytokine), Myoglobine und sog. freie Leichtketten gefiltert werden. Diese werden im menschlichen Körper in unterschiedlichem Ausmaß abhängig vom Gesundheitszustand gebildet; ihre Produktion entgleist im Rahmen von unterschiedlichen Erkrankungen und kann schwerwiegende Konsequenzen haben. Zum Beispiel werden sie bei PatientInnen mit Multiplem Myelom in unkontrollierter Form vom Körper produziert und können zu (Multi-) Organversagen führen. Der Goldstandard in der Behandlung von Multiplem Myelom ist die medikamentöse Behandlung, gefolgt von der Stammzelltransplantation [4]. Eine Nierenersatztherapie mittels Dialyse soll unterstützend und nierenerhaltend wirken. Dabei kann die HCO-Membran Anwendung finden. Eine Alternative zum Einsatz der Dialyse mit HCO-Membran ist der Plasmaaustausch [3]. Die HCO-Membran Gambro Theralite wurde speziell für Multiples Myelom entwickelt und zugelassen [5].

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Die HCO-Membrane Gambro Theralite von Gambro Dialysatoren GmbH, nun Baxter, erhielt im Jahr 2007 das CE-Zertifikat [6]. Die Hämodialyse mit HCO-Membrane erhielt von 2010 bis 2014 NUB-Status 1, sodass antragstellende Krankenhäuser jährliche Entgelte verhandeln konnten. Seit 2009 wird die Methode erstaunlicherweise gleichzeitig bzw. ab 2017 alleinig über unbewertete krankenhausindividuelle Zusatzentgelte vergütet, enthält jedoch Ausnahmen für spezifische DRGs.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Anzahl der Krankenhausfälle wurde auf Grundlage des OPS-8-854.8 (Hämodialyse: Verlängert intermittierend, zur Elimination von Proteinen mit einer Molekularmasse bis 60.000: Elimination von Leichtketten)¹ berechnet. Die ersten 92 Fälle wurden im Jahr 2009 dokumentiert. Zwischen 2009 und 2012 verdoppeln sich die Fallzahlen, verringern sich anschließend geringfügig um etwa 15 % und steigen ab dem Jahr 2014 kontinuierlich auf 438 Fälle im Jahr 2016 an. Im Jahr 2017 findet ein bemerkenswerter Abfall auf 311 Fälle statt. Die Anzahl anwendender Krankenhäuser hat einen ähnlichen Verlauf. Sie steigt von 26 im Jahr 2009 auf 62 im Jahr 2012, weist anschließend ein Plateau auf bis 2014 und steigt dann wieder auf 108 Krankenhäuser 2016. Im Jahr 2017 sinkt sie steil auf 72.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Insgesamt wurden drei Meldungen zu dem Theralite HCO-Filter identifiziert: ein Rückruf einer Charge in Deutschland [7] und zwei weitere Meldungen aus Kanada und Irland; alle im Jahr 2011 [8].

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Im Zeitraum von 2007 bis 2017 konnten zwei internationale Leitlinien zu Multiplem Myelom identifiziert werden – eine aus dem Jahr 2015 [9] und eine von 2017 [10]. Beide wiesen auf fehlende Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit des HCO-Filters als unterstützende Therapie bei Multiplem Myelom hin.

EVIDENZ²

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im Zeitraum von 2007 bis 2017 wurden insgesamt 15 Publikationen zu Primärstudien der Evidenzlevel I bis IV (engl. Level of Evidence, LoE) identifiziert, die den Einsatz der HCO-Dialyse bei PatientInnen mit Multiplem Myelom untersuchen: Eine berichtet Ergebnisse zu einer randomisierten klinischen Studie (RCT, LoE Ib), drei Publikationen berichten aus prospektiven (LoE IIb) und vier aus retrospektiven

¹ Der OPS wurde für das multiple Myelom erstellt; es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass andere maligne Erkrankungen mit Leichtketten-Produktion in die Fallzahlen einfließen.

² Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Abszisse ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Auf der Ordinate ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

vergleichenden Studien (LoE III). Sieben Publikationen berichten aus nichtvergleichenden Studien (LoE IV). Es konnten keine Publikationen zu systematischen Reviews bzw. Metaanalysen oder Health Technology Assessments identifiziert werden.

In dem gesamten Beobachtungszeitraum ist eine leicht steigende Tendenz zu einer höheren Anzahl an Publikationen mit höherem Evidenzlevel erkennbar. In allen Studien wird der Einsatz von HCO-Filtern für die Nierenersatztherapie bei PatientInnen mit Multiplem Myelom betrachtet. Vergleichsinterventionen stellen entweder die konventionelle High-Flux-Hämodialyse oder die verlängerte (sog. Low-Flux) Hämodialyse dar. Alle PatientInnen in den Studien werden parallel mit Chemotherapeutika behandelt. Die größte Studienpopulation ist in der RCT aus dem Jahr 2017 mit 98 StudienteilnehmerInnen und einer Beobachtungszeit von 12 Monaten zu finden [11]. In allen Studien wurde die HCO-Membran Theralite untersucht, mit einer Ausnahme. In dieser wurde EMic2 von Fresenius in einer Populationsgruppe mehrheitlich bestehend aus Myelom-PatientInnen untersucht (zugelassene Indikation: Sepsis) [12].

In Studienregistern konnten zwei Studien identifiziert werden. Eine Studie [NCT01208818] wurde publiziert und bereits in der Literatursuche identifiziert. Ergebnisse der Studie EuLITE [NCT00700531] erschienen erst 2019 [13].

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Der Anteil der Publikationen mit positiven Ergebnissen (11 von 15) überwiegt deutlich; es wurden lediglich zwei Publikationen mit unschlüssigen, eine mit neutralen und eine mit negativen Ergebnissen identifiziert. Im Zeitverlauf scheint es eine leicht zunehmende Tendenz zu positiven Ergebnissen zu geben.

Die positiven Ergebnisse beziehen sich häufig auf die Blutreinigungsraten und die Erholung der Nierenfunktion. Nur in einer Studie werden positive Schlussfolgerungen in Bezug auf besseres Überleben in einem Zeitraum von zwölf Monaten gezogen [14].

Die prospektive vergleichende Studie aus dem Jahr 2015 [15] stellt in der Gruppe der Hämodialyse mit HCO-Membran im Vergleich zu der High-Flux polyphenylene Hämofiltration (HF) einen höheren Albuminverlust fest, weswegen die AutorInnen die letztere Variante als Alternative zu HCO ansehen (negative Wertung der Schlussfolgerungen). Die AutorInnen der einzigen RCT [5] mit veröffentlichten Ergebnissen bis 2017 kommen in der Publikation im Jahr 2017 zu dem Schluss, dass die Hämodialyse mit einer HCO-Membran nicht zu einem statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der klinisch relevanten Endpunkte (unter anderem Überleben) führt.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Die eingeschlossene RCT [11] zeigt ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

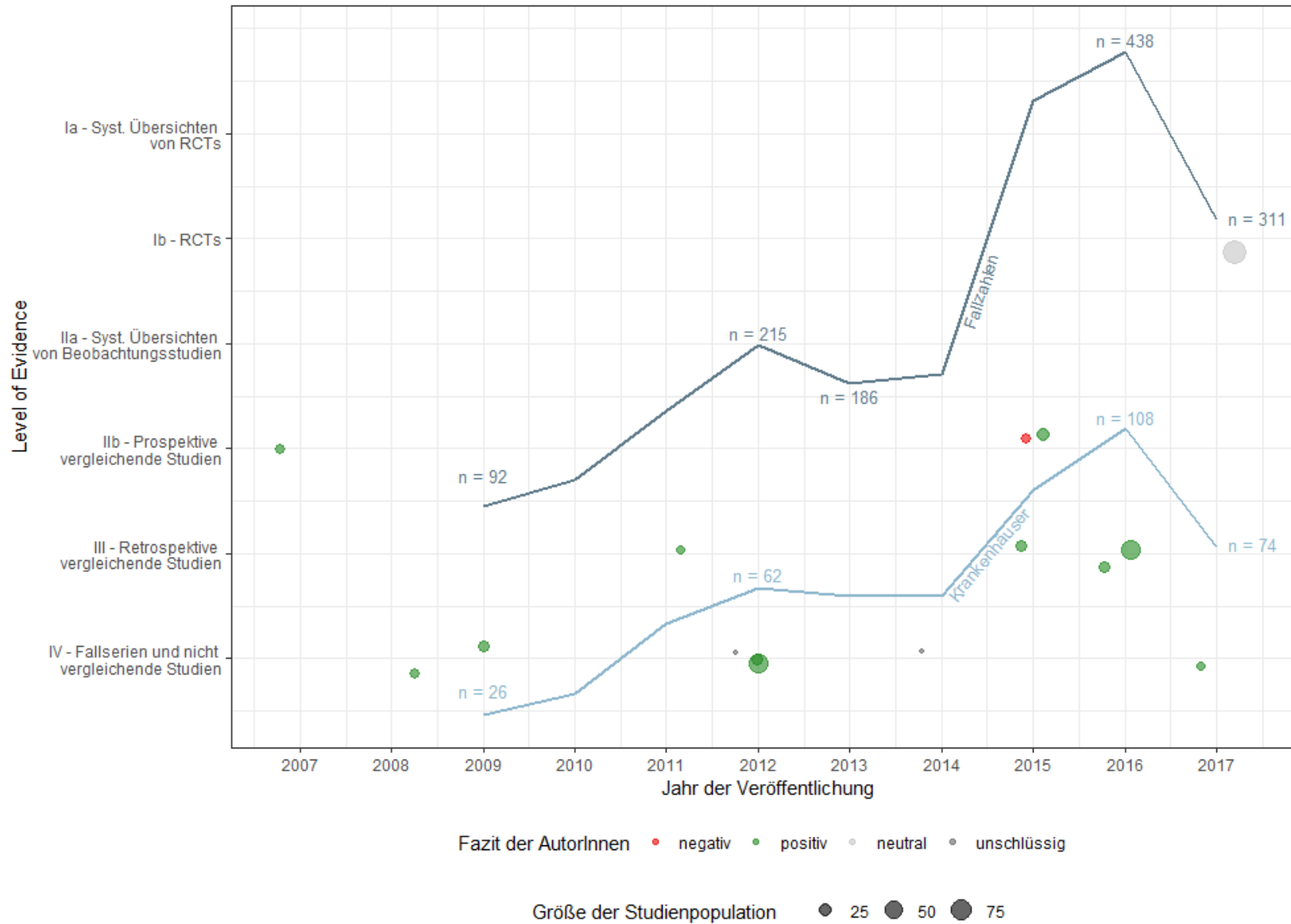


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Der hier identifizierte Evidenzkörper ist mit 15 Publikationen ziemlich eingeschränkt. Ein Zusammenhang zwischen der Evidenz und der Fallzahlentwicklung kann nur teilweise vermutet werden. So könnte das Wachstum der Fallzahlen zwischen den Jahren 2014 und 2016 mit der zunehmenden Anzahl an Studien mit positiven Ergebnissen zusammenhängen. Im Jahr 2017 sinken die Fallzahlen wieder; dies könnte mit der zurückhaltenden Leitlinie [9] aus dem Jahr 2015 zusammenhängen. Die ebenso vorsichtige Leitlinie sowie die neutral schlussfolgernde RCT aus dem Jahr 2017 hätten nur bedingt Zeit gehabt, einen Einfluss auf die Fallzahlen des gleichen Jahres auszuüben.

Ein Einfluss der Finanzierung könnte in den ersten Jahren die Fallzahlentwicklung und die Entwicklung der Anzahl der Krankenhäuser beeinflusst haben, da bereits bewertete Zusatzentgelte zur Verfügung standen. Der Einsatz neuer Chemotherapeutika wurde hier nicht betrachtet. Dies könnte jedoch möglicherweise in kürzerer Zeit zu besseren Ergebnissen führen und dadurch den Bedarf an einer Nierenerersatztherapie mit HCO-Membran senken.

LITERATUR

1. O'Reilly P, Tolwani A (2005) Renal replacement therapy III: IHD, CRRT, SLED. *Crit Care Clin* 21(2):367–378. doi:10.1016/j.ccc.2005.01.004
2. Gondouin B, Hutchison CA (2011) High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis* 18(3):180–187. doi:10.1053/j.ackd.2011.02.006
3. Finkel KW (2014) Is high cut-off hemodialysis effective in myeloma kidney? *Semin Dial* 27(3):234–236. doi:10.1111/sdi.12210
4. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S (2016) The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int* 113(27-28):470–476. doi:10.3238/arztebl.2016.0470
5. Baxter (2020) Gambro THERALITE: SPEZIALDIALYSATOR ZUR ENTFERNUNG FREIER LEICHT-KETTENPROTEINE (FLC). <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20007681>
6. (2010) Gambro's Theralite Gets HUD Designation From FDA. https://www.nsmmedicaldevices.com/news/gambros_thermalite_gets_hud_designation_from_fda_100210/
7. Gambro Dialysatoren GmbH (2011) Lot Recall for Theralite High Cut-Off-dialyzer, Gambro. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. https://www.bfarm.de/Shared-Docs/Kundeninfos/EN/07/2011/03195-11_kundeninfo_en.pdf?__blob=publication-File&v=4
8. (2020) The Implant Files. International Medical Device Database. Suche zu Theralite. https://medicaldevices.icij.org/search?q%5Bdisplay_cont%5D=thermalite
9. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, van de Donk NWCJ, Bruno B, Sezer O, Broijl A, Bringhen S, Beksac M, Larocca A, Hajek R, Musto P, Johnsen HE, Morabito F, Ludwig H, Cavo M, Einsele H, Sonneveld P, Dimopoulos MA, Palumbo A (2015) European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica* 100(10):1254–1266. doi:10.3324/haematol.2014.117176
10. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C (2017) Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28:iv52-iv61. doi:10.1093/annonc/mdx096
11. Bridoux F, Carron P-L, Pegourie B, Alamartine E, Augeul-Meunier K, Karras A, Joly B, Peraldi M-N, Arnulf B, Vigneau C, Lamy T, Wynckel A, Kolb B, Royer B, Rabot N, Benboubker L, Combe C, Jaccard A, Moulin B, Knebelmann B, Chevret S, Fermand J-P (2017) Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318(21):2099–2110. doi:10.1001/jama.2017.17924
12. Lyubimova NV, Timofeeva YS, Gromova EG, Kuznetsova LS, Votyakova OM, Kushlinskii NE (2017) Free Immunoglobulin Light Chains as Criteria of Extracorporeal Hemocorrection in Patients with Monoclonal Gammopathies. *Bull Exp Biol Med* 163(4):493–496. doi:10.1007/s10517-017-3836-5
13. Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, Bradwell AR, Fifer L, Gillmore JD, Jesky MD, Storr M, Wessels J, Winearls CG, Weisel K, Heyne N, Cook M (2019) High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet Haematology* 6(4):e217-e228. doi:10.1016/S2352-3026(19)30014-6
14. Curti A, Schwarz A, Trachsler J, Tomonaga Y, Ambühl PM (2016) Therapeutic efficacy and cost effectiveness of high cut-off dialyzers compared to conventional dialysis in patients with cast nephropathy. *Public Library of Science (PLoS)*

15. Rousseau-Gagnon M, Agharazii M, Serres SA de, Desmeules S (2015) Effectiveness of Haemodiafiltration with Heat Sterilized High-Flux Polyphenylene HF Dialyzer in Reducing Free Light Chains in Patients with Myeloma Cast Nephropathy. PLoS ONE 10(10):e0140463. doi:10.1371/journal.pone.0140463

Lungenvolumenreduktion mittels bronchoskopischer Spiralen (Coils)

KEY POINTS

- Es wurden insgesamt 20 relevante Publikationen identifiziert und in die Analyse eingeschlossen, darunter fünf zu drei randomisierten kontrollierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial.
- Nach anfänglichem Anstieg (2012-2014) sinken die Fallzahlen kontinuierlich und rasant bis 2017. Auch die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser folgt einem ähnlichen, aber flacheren Verlauf.
- Ein Zusammenhang zwischen Evidenz- und Fallzahlentwicklung erscheint plausibel. In Anbetracht der Studiengröße stellt sich ein aussagekräftiger Evidenzkörper erst gegen Ende der Betrachtungsperiode zusammen.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Im Rahmen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) findet eine fortschreitende Destruktion des Lungenparenchyms statt, die mit einem Verlust der elastischen Rückstellkräfte zusammenhängt und zu einer zunehmenden Überblähung führt. Das Emphysem hängt mit einer verminderten Gasaustauschfläche und somit einer verringerten Sauerstoffaufnahme zusammen. Es kann homogen in allen Lungenlappen auftauchen oder in einzelnen Lappen konzentriert sein (heterogenes Emphysem). Operative Methoden zur Behandlung des Emphysems haben das Ziel, die betroffenen Areale des Lungenparenchyms zu entfernen, in ihrem Volumen einzuschränken oder kollabieren zu lassen, sodass die Kompression des gesunden Lungenparenchyms abnimmt und die Überblähung vermindert wird. Solche Methoden werden erst eingesetzt, wenn medikamentöse und andere nichtmedikamentöse Verfahren ausgeschöpft sind.

Neben der chirurgischen Entfernung von betroffenen Lungenarealen kommen auch bronchoskopische Verfahren der Lungenvolumenreduktion zum Einsatz [1-3]. Am häufigsten werden Ventile, Stents oder Spiralen (Coils) implantiert bzw. Polymerschaum oder heißer Wasserdampf (thermische Dampfablation) eingesetzt. Bei den Spiralen handelt es sich um Nitinoldrahte, die zunächst in gestrecktem Zustand mit einem speziellen Kathetersystem unter Durchleuchtung in die Bronchien eingebracht werden (Produkt *RePneu™* der Firma PneumRx; PneumRx wurde 2014 von BTG übernommen, Letztere 2018 von Boston Scientific). Beim Zurückziehen des Katheters wird das Coil freigesetzt und kann seine ursprüngliche Spiralförmigkeit annehmen, wodurch das anliegende Parenchym gerafft wird. Somit kann eine schnelle Lungenvolumenreduktion, insbesondere bei Patienten mit heterogenem Emphysem, stattfinden; dafür sind in der Regel mindestens 10 Coils pro Lappen notwendig. Obwohl das Coiling als irreversibles Verfahren gilt, werden in der Literatur auch erfolgreiche Coil-Entfernungen berichtet [4].

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

In Europa sind RePneu™-Coils seit 2010 zugelassen. In Deutschland hat die Technologie im Jahr 2011 den NUB-Status 1 erhalten. Seit 2017 wird die Technologie über unbewertete Zusatzentgelte finanziert (NUB-Status 2; *Zusatzentgelt ZE2017-126: Einlegen von endobronchialen Nitinolspiralen*).

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Krankenhausfallzahlen von RePneu™-Implantationen sind zwischen 2012 und 2014 steil auf bis über 1.000 Fälle gestiegen und bis 2017 dann kontinuierlich auf nahezu 500 Fälle abgesunken (vgl. Abbildung). Bei der Anzahl der anfragenden Krankenhäuser lässt sich ebenfalls ein steiler Anstieg bis 2014 beobachten, gefolgt von einem etwas abgeflachten Abstieg im Jahr 2015 und einem erkennbar steilen Rückgang in den Jahren 2016/17. Der Verlauf der Anzahl der anwendenden Krankenhäuser verhält sich ähnlich.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Es konnten keine einschränkenden Maßnahmen oder Meldungen identifiziert werden.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Während der MDS in seinen Gutachten (zuletzt aktualisiert 2016) zu dem Schluss kam, dass die Etablierung der Anwendung von Coils zur Lungenvolumenreduktion in der Regelversorgung nicht vertretbar sei, kam der G-BA im Dezember 2018 zu der Entscheidung, dass Coils für die Patientenpopulation mit schwerwiegendem Emphysem und einem Residualvolumen der Lunge von mehr als 225 % vom Soll einen Nutzen aufweisen, während der Nutzen für andere COPD-Patienten noch nicht belegt sei [5]; für Letztere ist das Bewertungsverfahren entsprechend und in Erwartung der Ergebnisse laufender Studien bis Juni 2023 ausgesetzt.

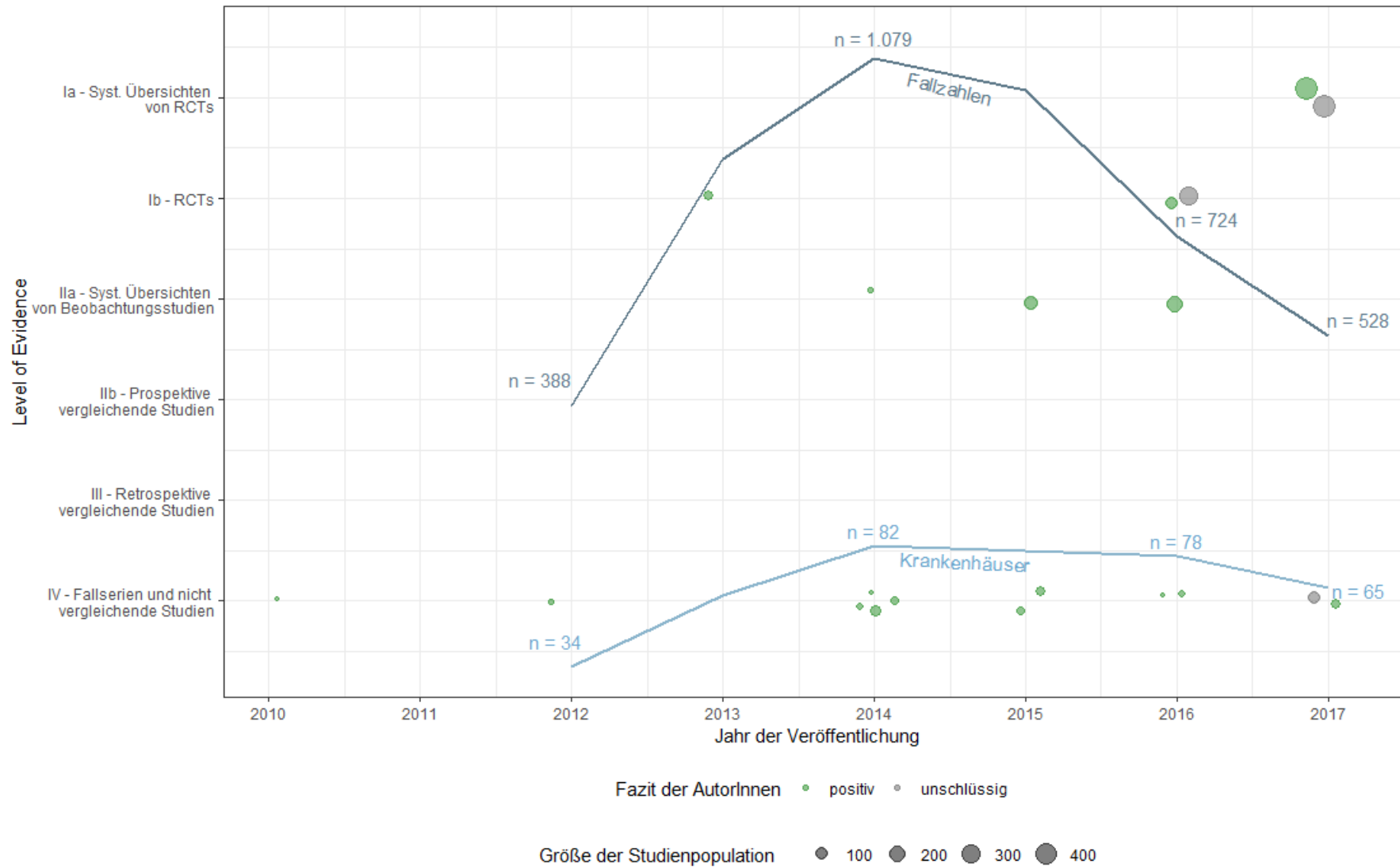


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im Beobachtungszeitraum 2010-2017 wurden 20 relevante Publikationen identifiziert und in die Analyse eingeschlossen, darunter fünf zu drei randomisierten kontrollierten Studien (Ergebnisse aus der RESET-Studie publiziert 2013 [6]/2015 [7]², aus der REVOLENS-Studie 2016 [8]/2017 [9]³ und aus der RENEW-Studie 2017 [10]), drei systematische Reviews zu Beobachtungsstudien und zwei systematische Reviews von RCTs.

Die Anzahl der Publikationen pro Jahr schwankt zwischen null (2011) und fünf (2014, 2016). Es lässt sich keine Tendenz zur Zunahme oder Abnahme der Veröffentlichungen pro Jahr beobachten. Systematische Reviews, die die Ergebnisse der identifizierten RCTs einschließen, erscheinen erst gegen Ende des Beobachtungszeitraums, so dass ihr potenzieller Einfluss auf die Fallzahlentwicklung nicht betrachtet werden kann. Eingeschlossene Übersichtsarbeiten befassen sich neben Coils auch mit anderen Technologien zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion (Ventile, Stents), führen aber die Ergebnisse jeweils separat auf. Keine der eingeschlossenen Publikationen beruht ausschließlich auf der Bewertung von Surrogat-Endpunkten.

Eine Recherche in den Studienregistern der National Library of Medicine (NLM) und der Weltgesundheitsorganisation ergab eine aktive, aber nicht mehr rekrutierende Studie (NCT03360396 ELEVATE,

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl

. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

² Die zweite Publikation zu RESET [7] analysiert die Langzeiteffekte (nach 360 Tagen) für alle implantierten Patienten; allen Teilnehmern der ursprünglichen Kontrollgruppe wurde nach 90 Tagen auch die Intervention angeboten. Somit wurde diese Veröffentlichung als nicht vergleichende Studie des Levels IV eingestuft und entsprechend abgebildet.

³ Die zweite Publikation zu REVOLENS [9] analysiert die Langzeiteffekte (nach zwei Jahren) in der Interventionsgruppe, ohne Vergleichsarm; allen Teilnehmern der ursprünglichen Kontrollgruppe wurde nach dem ersten Jahr auch die Intervention angeboten. Somit wurde diese Veröffentlichung als nichtvergleichende Studie des Levels IV eingestuft und entsprechend abgebildet.

voraussichtliches Abschlussdatum Dezember 2022) sowie eine rekrutierende Studie (NCT02879331 CYCLONE, voraussichtliches Abschlussdatum Dezember 2021), die den Einsatz von Coils in randomisiert kontrollierten Designs bewerten. Aus beiden Studien liegen noch keine Ergebnisse vor. Auch in den Jahren nach Ende des Beobachtungszeitraums (2018, 2019) wurden Beobachtungsstudien mit geringen Teilnehmerzahlen berichtet sowie Post-hoc-Analysen der hier aufgeführten RCTs. Im Februar 2019 ist darüber hinaus ein systematisches Review mit Metaanalyse [11] erschienen, welches die unterschiedlichen Verfahren zu Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Emphysem untersucht und insgesamt 20 RCTs einschließt (darunter alle drei hier aufgeführten RCTs zu Coils, die auch die Gesamtheit des Evidenzkörpers zur Technologie darstellten). Die Metaanalyse unterstützt den Schluss, dass Coils (sowie Polymerschaum und heißer Wasserdampf) aufgrund des Gesamtprofils im Vergleich nur als „second-line“-Alternative in Frage kommen sollten.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Die meisten Beobachtungsstudien seit Anfang der Erhebungsperiode berichten positive Ergebnisse der Coil-Einlage bezüglich der Symptomatik und der Lebensqualität, aber auch häufigere unerwünschte Ereignisse. Letztere werden allerdings oft als „akzeptabel“ beschrieben, eine Tatsache, die auch die Einstufung der Ergebnisse als „positiv“ geprägt hat (vgl. Abbildung). Dies bestätigt das erste RCT (RESET, [6]) im Jahr 2013 für den Zeitraum von 90 Tagen nach Coil-Implantation. Aus REVOLENS werden ebenso insgesamt positive Ergebnisse bezüglich der Morbidität in den ersten sechs Monaten nach Coil-Implantation berichtet [8].

Erst die größere RCT RENEW [10] berichtet im Jahr 2016, dass sich zwölf Monate nach Coil-Implantation zwar eine Verbesserung der medianen körperlichen Belastbarkeit zeigt, diese aber nur mäßig und ggf. klinisch nicht relevant ist und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von bedeutenden Komplikationen einhergeht. Dieses Fazit (welches in der Abbildung zu einer Einstufung als „unschlüssig“ führt) wird auch in systematischen Reviews und Metaanalysen bestätigt, während andere Publikationen auch nach 2016 die positiven Auswirkungen auf die Morbidität hervorheben. Somit kann argumentiert werden, dass erst im Jahr 2016 belastbare Evidenz mit einem adäquaten Beobachtungszeitraum einer größeren Probandenpopulation vorliegt.

In der Schriftenreihe des DIMDI wurde 2014 ein HTA-Bericht zu bronchoskopischen Methoden zur Lungenvolumenreduktion veröffentlicht. Die Autoren konnten keine geeignete Studie für Coils identifizieren [13] (die Ergebnisse aus RESET waren zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch nicht verfügbar) und schlussfolgern entsprechend, dass deren Mehrwert nicht belegt ist. Ein Bericht des IQWiG [12], publiziert im April 2017, schlussfolgert auf Basis der drei auch hier aufgeführten RCTs, dass für Coils Hinweise auf einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik, aber auch ein Anhaltspunkt hinsichtlich des Schadens in Bezug auf Exazerbationen sowie ein Beleg für einen Schaden im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen vorhanden sind. Die im Januar 2018 verabschiedete S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem der AWMF [14] schließt folgende Empfehlung ein, die mit der neusten Metaanalyse [11] konform ist und die Einschränkungen des bisherigen Evidenzkörpers weiter verdeutlicht: „Insgesamt kann eine endoskopische Lungenvolumenreduktion nach Ausschöpfung aller konservativen Behandlungsmöglichkeiten des ausgeprägten Emphysems unter Einschluss der pneumologischen Rehabilitation bei Patienten mit ausgeprägter Dyspnoe erwogen werden, wenn die Kriterien für die Implantation von Ventilen oder Coils erfüllt sind. *Weitere randomisiert kontrollierte Studien sind notwendig, um die Verfahren mit hinreichender Evidenz zu etablieren.*“

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle drei eingeschlossenen RCTs wird als hoch eingestuft.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass der wachsende Evidenzkörper zum unterlegenen Sicherheitsprofil der Coil-Implantation zum Rückgang der Fallzahlen beigesteuert haben könnte. Hier muss angemerkt werden, dass die (wenigen) vergleichenden Studien die Einlage von Coils mit der Standardversorgung und nicht mit anderen operativen Maßnahmen vergleichen. Der Vergleich mit anderen operativen Maßnahmen erfolgt zwar in narrativen und systematischen Reviews, jedoch nur indirekt. Die Eröffnung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger sowie die Veröffentlichung der größeren RCT Anfang 2016, die unschlussig in den Ergebnissen ausfiel, können den steilen Rückgang der Fallzahlen nach 2015 bedingt haben. Trotz eines Wechsels in ein unbewertetes Zusatzentgelt im Jahr 2017 sanken die Fallzahlen und die Zahl der anwendenden Krankenhäuser weiter; dies könnte den Einfluss der IQWiG-Bewertung 2017 und der entsprechenden Einschränkung des in Frage kommenden Patientenkollektivs widerspiegeln. Ein belastbarer Evidenzkörper auch unter Berücksichtigung der Studiengröße entwickelt sich für diese Methode erst gegen Ende der Betrachtungsperiode, weshalb Auswirkungen auf die Fallzahlentwicklung noch nicht abbildbar sind.

LITERATUR

1. Gompelmann, D., R. Eberhardt, and F.J.F. Herth, Endoscopic lung volume reduction a new therapeutic option for advanced COPD. *Klinikerarzt*, 2011. 40(5): p. 244-249.
2. Herzog, D., et al., Interventional bronchological therapy. A critical evaluation. *Pneumologe*, 2014. 11(2): p. 135-143.
3. Shah, P.L., et al., Lung volume reduction for emphysema. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017. 5(2): p. 147-156.
4. Dutau, H., et al., Successful Late Removal of Endobronchial Coils. *Chest*, 2016. 150(6): p. e143-e145.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem, 2018. Berlin, Gemeinsamer Bundesausschuss.
6. Shah, P.L., et al., Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): A randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2013. 1(3): p. 233-240.
7. Zoumot, Z., et al., Endobronchial coils for severe emphysema are effective up to 12 months following treatment: Medium term and cross-over results from a randomised controlled trial. *PLoS ONE*, 2015. 10(4): p. e122656.
8. Deslee, G., et al., Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema the REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2016. 315(2): p. 175-184.
9. Deslee, G., et al., Two-year follow-up after endobronchial coil treatment in emphysema: results from the REVOLENS study. *The European respiratory journal*, 2017. 50(6).
10. Sciruba, F.C., et al., Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: The renew randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2016. 315(20): p. 2178-2189.
11. van Geffen, W.H., et al., Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema: a systemic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2019. 7(4): p. 313-324.
12. IQWiG, Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem, 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Köln
13. Pertl, D., et al., Operative und minimalinvasive Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem Effectiveness and efficacy of minimally invasive lung volume reduction surgery for emphysema. *Schriftenreihe für Health Technology Assessment (HTA)*, 2014. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: Köln.
14. AWMF, S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem, 2018. AWMF Online: Berlin.

Fetoskopische Drainagetherapie

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper besteht aus n = 7 Publikationen mit überwiegend positiven Schlussfolgerungen der AutorInnen und großteils niedrigem Evidenzlevel.
- Die ersten 124 Fälle wurden im Jahr 2005 dokumentiert. Die Anzahl der Fälle steigt zunächst leicht an und fällt im Jahr 2008 auf 97 Fälle, zwischen 2009 und 2013 verdoppeln sich die Fälle auf 224 und sinken in den Folgejahren auf 172 Fälle. Die Anzahl anwendender Krankenhäuser bleibt im Schnitt konstant bei 30.
- Ein Zusammenhang zwischen Evidenz und Fallzahlentwicklung kann nicht hergestellt werden.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Die „fetoskopische Drainagetherapie“ ist ein Sammelbegriff für den Einsatz eines Fetoskops zur Herstellung einer Ableitung von Flüssigkeitsansammlungen aus fetalen Hohlorganen in die Amnionhöhle. Am häufigsten wird eine Drainagetherapie bei den Krankheitsbildern von Hydrothorax bzw. intrathorakale Zysten (CPAM) und der Obstruktion der unteren Harnwege (Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO)) durchgeführt [1]. Im Vergleich zu Hydrothorax stellt LUTO eine größere Gruppe an Fehlbildungen dar. So gibt die Fetal Medicine Foundation [2] für CPAM eine Inzidenz von 1 in 4.000 Geburten an und für die Ureterobstruktion, die nur eine Ursache von LUTO ist, eine Inzidenz von 1 in 1.500 männlichen Geburten.

Die Ursachen von LUTO können posteriore Urethralklappen, in selteneren Fällen Urethralatresien sein [1]. Beide Arten der Fehlbildungen verhindern einen Abfluss des fetalen Blaseninhalts und führen so zu einer starken Vergrößerung der Harnblase bzw. des gesamten Urinaltraktes, es entsteht eine sog. Megazyste [3]. Die „fetoskopische Drainagetherapie“ kann, abhängig von der Ursache, durch Einlage von vesiko-amnialen Shunts oder die fetale Zystoskopie unter Einsatz eines Lasers erfolgen [1].

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Die „fetoskopische Drainagetherapie“ erhielt von 2007 bis 2017 NUB-Status 1, sodass bestimmte Krankenhäuser jährliche Entgelte verhandeln konnten.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Fallzahlen wurden über den Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 5-754.1 (Anlegen von Drainagen bei der intrauterinen Therapie des Fetus) abgebildet. Da die Einlage von feto-amnialen Shunts anderweitig kodiert wird (OPS 5-754.3: Anlegen eines feto-amnialen Shunts), wird im Folgenden nur die fetoskopische Eröffnung von posterioren Harnröhrenklappen betrachtet. Aufgrund der breiten Formulierung des OPS für diese Fallstudie kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass auch andere Prozeduren in die Fallzahlen eingeflossen sind.

Die ersten 124 Fälle wurden im Jahr 2005 dokumentiert. Die Anzahl der Fälle steigt zunächst leicht an und fällt im Jahr 2008 auf 97 Fälle, zwischen 2009 und 2013 verdoppeln sich die Fälle auf 224 und sinken in den Folgejahren danach auf 172 Fälle. Die Anzahl anwendender Krankenhäuser bleibt im Schnitt konstant bei 30.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Es konnten keine Maßnahmen oder Meldungen identifiziert werden.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Es konnten keine Leitlinien identifiziert werden.

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im Zeitraum von 2003 bis 2017 wurden insgesamt sechs Publikationen zu Primärstudien der Evidenzlevel II bis IV (engl. Level of Evidence, LoE) identifiziert: Eine Publikation berichtet aus einer prospektiven (LoE IIb) [4] und eine aus einer retrospektiven vergleichenden Studie (LoE III) [5]. Vier Publikationen berichten aus nichtvergleichenden Studien (LoE IV) [6–9]. Eine weitere Publikation konnte zu einem systematischen Review bzw. einer Metaanalyse [10] identifiziert werden.

Über den gesamten Zeitraum scheint keine Tendenz zu einer steigenden Anzahl von Publikationen oder zunehmendem Evidenzlevel vorzuliegen.

In sechs der sieben Publikationen wurde eine fetoskopische Intervention mittels fetaler Zystoskopie aufgrund von posterioren Urethralklappen vorgenommen. In einer der Publikationen wurde die obstruktive Ureterozele behandelt [9]. In einer vergleichenden Studie wurde die frühe fetale Zystoskopie gegenüber keiner Intervention verglichen [4]. In einer retrospektiven vergleichenden Studie wurden die fetale Zystoskopie, eine Einlage vesiko-amnialer Shunts und keine Intervention miteinander verglichen [5]. Auch die systematische Übersichtsarbeit verglich fetale Zystoskopie und die Einlage von vesiko-amnialen Shunts [10]. Die Anzahl der Studienteilnehmer variiert zwischen 10 und 111. Die Beobachtungszeit erstreckte sich auf bis zu zwei Jahre nach der Geburt.

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppeneinteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Abszisse ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Auf der Ordinate ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

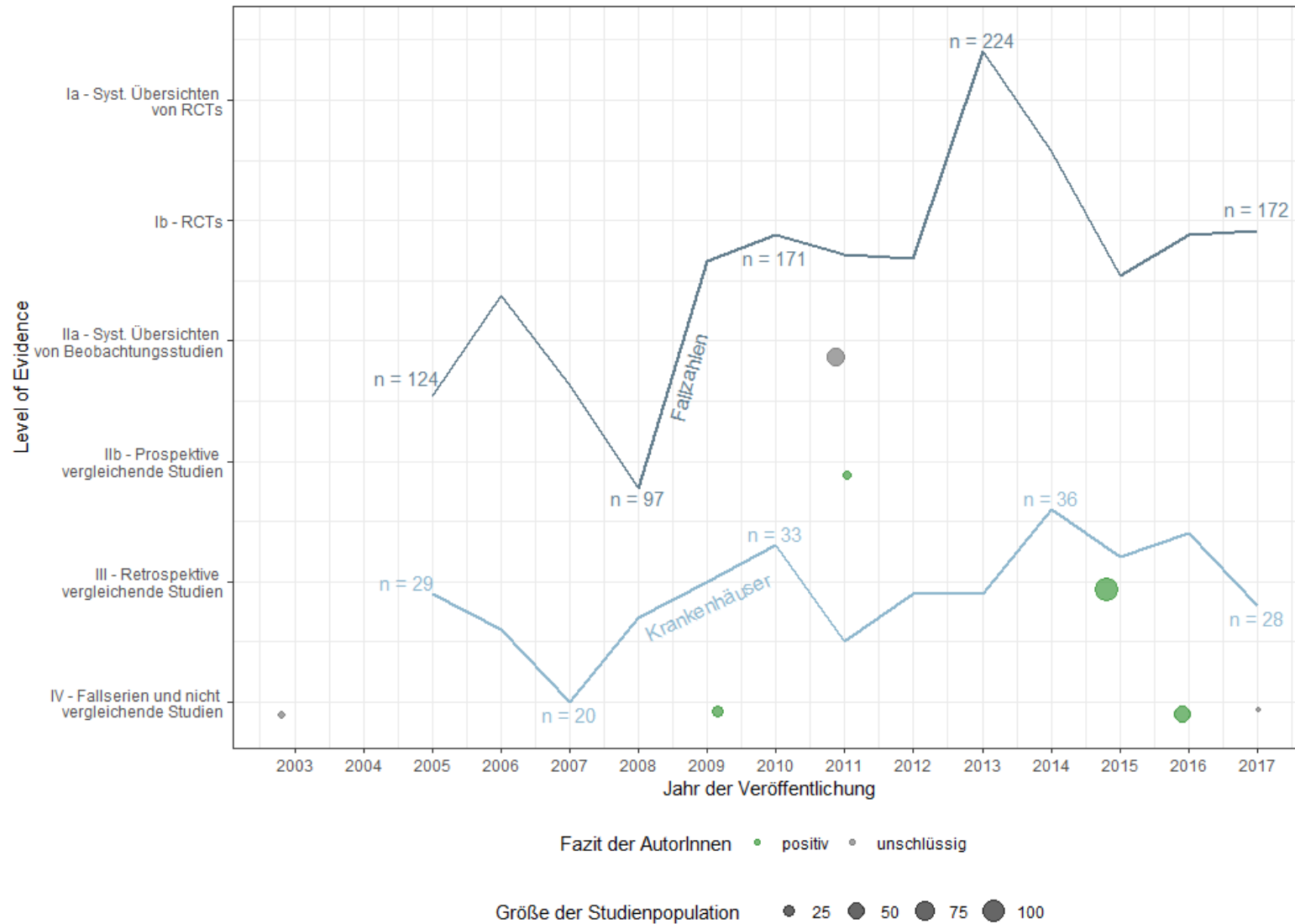


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Die StudienautorInnen fassen entweder positive Schlüsse, insbesondere im Vergleich zu der Einlage von vesiko-amnialen Shunts, oder ziehen eher vorsichtige Schlussfolgerungen, die keine eindeutige Wertung zulassen. Keine der Publikationen resultierte in negativen Ergebnissen. Die positiven Schlussfolgerungen betreffen das Überleben der Föten, die Nieren- und Harnblasenfunktion und die Morbidität der Feten nach der Geburt.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Es konnte keine randomisierte kontrollierte klinische Studie identifiziert werden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Der identifizierte Evidenzkörper ist sehr beschränkt, sodass ein Zusammenhang mit der Fallzahlentwicklung nicht hergestellt werden kann. Der komplexe Verlauf der Fallzahlen kann auch auf die Natur der Erkrankung zurückzuführen sein. Es wurden keine Meldungen, Leitlinien oder Finanzierungsänderungen identifiziert, die die Fallzahlentwicklung erklären können. Dies muss jedoch vor dem Hintergrund der ungenauen Kodierung interpretiert werden.

LITERATUR

1. Strizek B, Berg C, Flöck A, Gembruch U, Geipel A (2016) Minimalinvasive fetale Therapie des Fetus. *gynäkologische praxis* 40(3):433–443
2. Urethral obstruction. <https://fetalmedicine.org/education/fetal-abnormalities/urinary-tract/urethral-obstruction>. Zugegriffen: 03. Dezember 2020
3. Bildau J, Enzensberger C, Degenhardt J, Kawecki A, Tenzer A, Kohl T, Stressig R, Ritgen J, Utsch B, Axt-Fliedner R (2014) Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO)--Krankheitsbild, pränatale Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. *Z Geburtshilfe Neonatol* 218(1):18–26. doi:10.1055/s-0034-1367042
4. Ruano R, Yoshisaki CT, Salustiano EMA, Giron AM, Srougi M, Zugaib M (2011) Early fetal cystoscopy for first-trimester severe megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37(6):696–701. doi:10.1002/uog.8963
5. Ruano R, Sananes N, Sangi-Haghpeykar H, Hernandez-Ruano S, Moog R, Becmeur F, Zaloszyc A, Giron AM, Morin B, Favre R (2015) Fetal intervention for severe lower urinary tract obstruction: a multicenter case-control study comparing fetal cystoscopy with vesicoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45(4):452–458. doi:10.1002/uog.14652
6. Welsh A, Agarwal S, Kumar S, Smith RP, Fisk NM (2003) Fetal cystoscopy in the management of fetal obstructive uropathy: experience in a single European centre. *Prenat Diagn* 23(13):1033–1041. doi:10.1002/pd.717
7. Sananes N, Cruz-Martinez R, Favre R, Ordorica-Flores R, Moog R, Zaloszyc A, Giron AM, Ruano R (2016) Two-year outcomes after diagnostic and therapeutic fetal cystoscopy for lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 36(4):297–303. doi:10.1002/pd.4771
8. Ruano R, Duarte S, Bunduki V, Giron AM, Srougi M, Zugaib M (2010) Fetal cystoscopy for severe lower urinary tract obstruction--initial experience of a single center. *Prenat Diagn* 30(1):30–39. doi:10.1002/pd.2418
9. Chalouhi GE, Morency A-M, Vlieger R de, Martinez JM, Blanc T, Hodges R, Gueneuc A, Ryan G, Deprest J, Gratacos E, Ville Y (2017) Prenatal incision of ureterocele causing bladder outlet obstruction: a multicenter case series. *Prenat Diagn* 37(10):968–974. doi:10.1002/pd.5091
10. Morris RK, Ruano R, Kilby MD (2011) Effectiveness of fetal cystoscopy as a diagnostic and therapeutic intervention for lower urinary tract obstruction: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37(6):629–637. doi:10.1002/uog.8981

Bioresorbierbare Koronarstents

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper besteht aus n = 227 Publikationen, darunter mehrheitlich Primärstudien mit niedrigem Evidenzlevel, aber auch zehn RCTs sowie 27 Publikationen zu systematischen Reviews. Im Zeitverlauf verbessert sich die Aussagekraft der Evidenz. Auch die negativen oder unschlüssigen Ergebnisse nehmen stark zu.
- Die Fallzahldokumentation begann 2013 mit 5.100 Fällen. Im Jahr darauf stiegen die Fallzahlen auf das Maximum (7.494) und sanken in den Jahren darauf kontinuierlich auf 1.016 Fälle 2017.
- Es kann angenommen werden, dass der Abfall der Fallzahlen und der Anzahl anwendender Krankenhäuser im Zusammenhang mit der Entwicklung der Evidenz steht. Ein belastbarer Evidenzkörper kommt erst einige Jahre nach dem Anfang der Dokumentation zusammen.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Die bioresorbierbaren Stents (BRS; engl. scaffolds) wurden mit der Hoffnung entwickelt, die Nachteile der konventionellen Metallstents zu überwinden [1]. Sowohl BRS als auch medikamentenbeschichtete und -unbeschichtete Metallstents werden eingesetzt, um verengte Herzkranzgefäße, welche durch eine Angioplastie erweitert wurden, offen zu halten und damit die Durchblutung des Herzmuskels bei stabiler koronarer Herzkrankheit oder bei akuten Zuständen (z.B. nach einem akuten Myokardinfarkt – Goldstandard) langfristig zu verbessern bzw. wiederherzustellen [2]. Alternativ zu Stents kann die Angioplastie nur mit einem Ballonkatheter durchgeführt oder ein Koronararterien-Bypass angelegt werden [2].

Medikamentenbeschichtete Stents wurden entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit einer Wiederverengung (Restenose) im Vergleich zu unbeschichteten Stents zu reduzieren. Metallstents können jedoch aufgrund des lebenslangen Verbleibs im Körper spätere Untersuchungen erschweren [3] und die Funktion des Endothels beeinträchtigen [4]. BRS sollen das Koronargefäß nur noch für eine Zeit von bis zu vier Jahren stützen, bevor sie im Körper abgebaut werden, ohne Fremdkörper zu hinterlassen.

Zur Herstellung der BRS finden am häufigsten Biopolymere Anwendung (z.B. die poly-L-laktische Säure – PLLA). Gefäßstützen aus PLLA (AbsorbTM von Abbott Vascular und DESolveTM von Elixir Medical Corp.) sollen in zwei bis vier Jahren vom Körper rückstandslos abgebaut und die Abbauprodukte – hauptsächlich Kohlenstoffdioxid und Wasser – ausgeschieden werden [5]. Ähnlich funktioniert das Konzept beim BRS FantomTM (REVA Medical, Inc.), welcher aus dem eigens für diesen Stent entwickelten Polymer TyrocoreTM hergestellt wird [6]. Gefäßstützen aus Magnesiumlegierung (MagmarisTM von Biotronik) werden hingegen mittels oxidativer Prozesse abgebaut [5]. BRS sind zudem, wie medikamentenbeschichtete Stents mit Metallgerüst (DES), mit antiproliferativen Medikamenten beschichtet.

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

In Deutschland waren bis Ende 2017 vier bioresorbierbare medikamentenbeschichtete Stents zugelassen (Absorb™ seit 2010 [7], DESolve™ seit 2014 [7], Magmaris™ seit 2016 [8] und Fantom™ seit April 2017 [9]). Erstattet wurden BRS für beantragende Krankenhäuser von 2012 bis 2014 über die Entgelte für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, sog. NUB-Entgelte (NUB-Status 1). Von 2015 bis 2017 wurden BRS im Rahmen unbewerteter Zusatzentgelte vergütet.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Fallzahlen konnten erst seit der Implementierung des eigens dafür entwickelten Kodes (Operationen- und Prozedurenschlüssel, OPS) 8-83d.0 im Jahr 2013 dokumentiert werden [10]. In diesem Jahr wurden 5.100 Fälle und im Jahr darauf das Maximum von rund 7.500 Fällen implantierter bioresorbierbarer Stents dokumentiert. Die Fallzahlen sanken in den Folgejahren stetig auf etwa 1.000 Fälle im Jahr 2017 (vgl. Abbildung). Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser stieg zunächst von 175 im Jahr 2013 auf 253 im Jahr 2015, verringerte sich auf 233 im Jahr 2016 und kehrte 2017 auf das Ursprungsniveau von 2013 zurück (177 Krankenhäuser).

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Insgesamt konnten 48 Meldungen weltweit identifiziert werden, zwei davon aus Deutschland. Bereits Ende 2015 hat Abbott Vascular die Gebrauchsanweisung für Absorb™ angepasst und für kleinere Gefäße eingeschränkt [11]. Im Sommer 2016 wurde eine Aktualisierung der Gebrauchsanweisung veröffentlicht, in der explizit auf die Notwendigkeit der Abmessung der Gefäße mit diversen bildgebenden Verfahren und der Unternehmung aller „erdenklichen Bemühungen [...], um sicherzustellen, dass das Gerüst nicht unterdilatiert ist“ [11] hingewiesen wird. Im Frühjahr 2017 teilte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mit, dass Absorb™ ab dem 31. Mai 2017 nur noch im Rahmen von klinischen Registern in ausgewählten Zentren/Einrichtungen verfügbar sein wird [12]. Laut den „Implant Files“ erfolgten ähnliche Meldungen auch in weiteren Ländern (unter anderem in Australien, den Niederlanden und den Vereinigten Staaten von Amerika [13]).

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Bis 2017 konnte lediglich eine Leitlinie identifiziert werden, in der BRS Erwähnung finden. In der 2014 veröffentlichten Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) wird der Einsatz von BRS in der Regelversorgung nicht empfohlen [2]. Begründet wird dies mit der schlechten Studienlage.

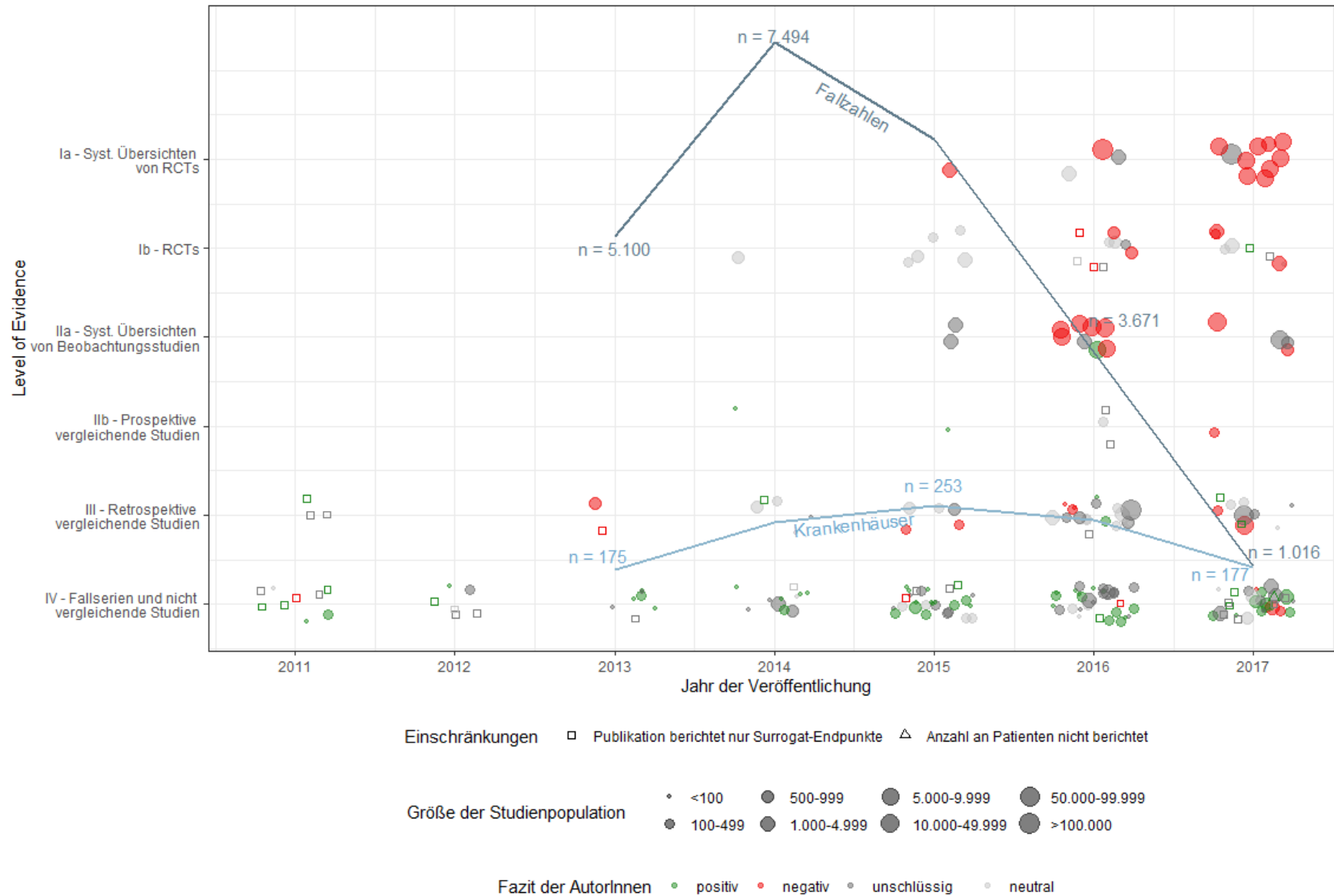


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2017 (vgl. Abbildung) wurden insgesamt 200 Publikationen zu Primärstudien veröffentlicht: 23 Publikationen zu zehn randomisierten kontrollierten Studien (RCTs, Level of Evidence Ib), sechs Publikationen zu sechs prospektiven nichtrandomisierten Studien (LoE IIb), 44 Publikationen zur gleichen Anzahl an retrospektiv vergleichenden Studien und 127 Publikationen zu Studien des Evidenzlevels IV (33 Publikationen zu der Studie „ABSORB cohort A“ und „ABSORB cohort B“, sechs Publikationen zu den Studien BIOSOLVE I und II zu MagmarisTM (DREAMS 2G), 27 Publikationen zu Analysen von Absorb-Registerdaten sowie 61 Publikationen zu Fallserien bzw. einarmigen Kohortenstudien). Hinzu kommen 27 systematische Reviews (SRs) bzw. Metaanalysen und zwei HTA-Berichte [7 und 14]. Die Mehrheit der Studien untersucht den Einsatz des Abbott-Produktes AbsorbTM. Die DESolveTM-, MagmarisTM- und FantomTM-BRS wurden lediglich in 19 Fallserien bzw. einarmigen Kohortenstudien untersucht.

Sowohl die Anzahl an Publikationen als auch das Evidenzlevel steigt über den gesamten Zeitraum kontinuierlich an. Während im Jahr 2011 noch 12 Publikationen mit dem Evidenzlevel III (retrospektive vergleichende Studien) veröffentlicht wurden, waren es im Jahr 2017 bereits 85 Publikationen, darunter 9 Publikationen mit dem höchsten Evidenzlevel Ia (SRs von RCTs). In den ersten Jahren nach der Markteinführung des AbsorbTM-Stents wurden zumeist kleinere, nichtkontrollierte Studien berichtet, die hauptsächlich Surrogat-Endpunkte untersuchten.

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Ordinate abgetragen.

Seit dem Jahr 2014 wurden vermehrt Ergebnisse aus RCTs berichtet. Über den gesamten Zeitraum waren es 22 Publikationen zu neun RCTs mit einem Vergleich zwischen Absorb™- und konventionellen Everolimus-beschichteten Stents mit Metallgerüst (PROMUS Element™, SYNERGY™ Stents von Boston Scientific oder XIENCE-Stents von Abbott): acht Publikationen zur Studie ABSORB II [15–22], drei zur Studie ABSORB III [23–25], fünf zur Studie EVERBIO II [26–28], jeweils eine Publikation zu den Studien FROFI II [29] und VANISH [30], jeweils zwei Publikationen zu den Studien ABSORB China [31, 32] und ABSORB Japan [33, 34] sowie eine Publikation zu einer nicht registrierten RCT [35] und eine Publikation zu der AIDA-Studie von 2017 [36]. Die längsten Nachbeobachtungszeiten (Follow-up) im untersuchten Zeitraum wiesen die RCTs ABSORB II [18, 19], ABSORB III [25] und ABSORB China [32] mit 36 Monaten auf. Die größten Studienpopulationen wurden in die RCTs ABSORB III [23–25] und AIDA [36] mit jeweils 2008 und 1.845 PatientInnen eingeschlossen.

In der Publikation von Tenekecioglu et al. (2017) [37] wurden die Ergebnisse einer weiteren RCT berichtet, in der der Einsatz des Absorb™-Stents mit einem weiteren bioresorbierbaren Stent „Mirage“ von Manli Cardiology Ltd. verglichen wurde.

Im Jahr 2015 wurden erste systematische Reviews von RCTs ([38]2) und HTA-Berichte ([7] [14]) veröffentlicht. Eingeschlossene SRs und Metaanalysen fassen die Ergebnisse von einer bis sieben RCTs zusammen. SRs des Evidenzlevels Ia fassen die Ergebnisse von vier bis sieben RCTs zusammen. Am häufigsten wurden die Ergebnisse aus den RCTs ABSORB II (27 SRs), gefolgt von ABSORB Japan (23 SRs), ABSORB China (22 SRs) und ABSORB III (20 SRs) zusammengefasst. Die nichtregistrierte RCT [35] sowie die VANISH [30] Studie wurden in keinem einzigen SR berücksichtigt. Die größten Populationen finden sich in zwei Netzwerk-Metaanalysen aus den Jahren 2016 und 2017 mit jeweils 126.526 [39] bzw. 102.735 [40] PatientInnen. Weitere vier Metaanalysen, ebenfalls aus den Jahren 2016 oder 2017 [41–44], in welchen neben den Ergebnissen von RCTs auch die Ergebnisse nichtvergleichender Studien berücksichtigt werden, umfassen zwischen 10.510 (2016 [41]) und 22.373 (2017 [43]) PatientInnen. Alle anderen SRs schlossen Studien mit einer Gesamtpopulation zwischen 846 und etwa 6.000 PatientInnen ein.

Nach der Recherche in den Studienregistern der National Library of Medicine (NLM) und auf der internationalen Studienregister-Plattform der Weltgesundheitsorganisation konnten im Zeitraum bis 2017 36 Registereinträge zu RCTs identifiziert werden. Von diesen 36 Registereinträgen konnten für 28 weder Publikationen mit Ergebnissen in den Registereinträgen noch Publikationen durch die Literaturrecherche identifiziert werden. Sieben Registereinträge enthielten Publikationen zu Studienergebnissen: ABSORB II [NCT01425281], ABSORB III [NCT01751906], EVERBIO II [NCT01711931], FROFI II [NCT01986803], ABSORB China [NCT01923740], ABSORB Japan [NCT01844284] und AIDA [NCT01858077]. Diese wurden auch im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert. Der Registereintrag zu VANISH [NCT01876589] enthielt keine Verknüpfung zu Publikationen mit Ergebnissen, eine Publikation konnte jedoch im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert werden. Zu der identifizierten RCT von de la Torre Hernandez et al. (2016 [35]) konnte kein Registereintrag identifiziert werden.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Die Abbildung verdeutlicht, dass sich im Zeitverlauf nicht nur die Aussagekraft der Evidenz verbessert, sondern sich auch die negativen oder unschlüssigen Ergebnisse häufen.

Von 200 in die Analyse eingeschlossenen Publikationen zu Primärstudien werden über den gesamten Betrachtungszeitraum hinweg in 71 Publikationen positive Schlussfolgerungen hinsichtlich der Sicherheit und der Wirksamkeit von BSR gezogen. Allerdings handelte es sich bei 61 dieser Publikationen um Berichte über nichtvergleichende Studien des Evidenzlevels IV, sodass diese Ergebnisse nicht als zuverlässig einzuschätzen sind. Die Mehrheit der zehn positiv ausfallenden Publikationen zu vergleichenden Studien bezog sich auf retrospektive vergleichende Studien (7/10, Evidenzlevel III) oder wurde erst zwischen 2015 und 2017 veröffentlicht (6/10); nur eine Publikation [18] berichtet die Ergebnisse einer RCT (ABSORB II) – nach einem 36-monatigen Nachbeobachtungszeitraum zeigt sich in der Absorb™-Gruppe eine stärkere Remodellierung mit einem größeren Lumen als in der DES-Gruppe. Keine der identifizierten SRs kommt zu einem Ergebnis zugunsten der BSR.

Die AutorInnen von 22 der 200 Publikationen zu Primärstudien und von 19 der 27 SRs sind zu negativen Schlüssen gelangt. Die Mehrheit der Publikationen mit negativen Ergebnissen (38/41) wurde zwischen 2015 und 2017 veröffentlicht. Alle 19 SRs wurden in den Jahren 2016 und 2017 veröffentlicht. Von den 22 Publikationen zu Primärstudien berichteten 17 die Ergebnisse zu vergleichenden Studien (Evidenzlevel I-III). In diesen Studien wird der Einsatz des Absorb™-Stents im Vergleich zu einem konventionellen medikamentenbeschichteten Metallstent untersucht. Die AutorInnen von elf Publikationen zu Primärstudien und allen 19 SRs kommen zu einem negativen Schluss hinsichtlich der Rate der unerwünschten Ereignisse (z.B. Thrombosen, Myokardinfarkten etc.) in einer Zeitspanne zwischen wenigen Tagen und 36 Monaten nach der Prozedur. Rigatelli et al. (2017 [49]), Sato et al. (2015 [50]) und de la Torre Hernandez et al. (2016 [35]) berichten über längere Durchleuchtungszeiten und eine höhere Strahlenbelastung bei Absorb™-PatientInnen. In vier Publikationen wird ein schlechterer prozeduraler Erfolg [20, 51, 52] oder Lumenverlust [53] berichtet.

Kein Unterschied hinsichtlich der Sicherheit und/oder der Wirksamkeit des BRS im Vergleich zu einem konventionellen Everolimus-beschichteten Metallstent wurde in 42 Publikationen zu Primärstudien und einem SR [54] festgestellt.

In 73 Publikationen konnten keine eindeutigen Schlussfolgerungen identifiziert werden. Dies betrifft 64 Publikationen zu Primärstudien (18 Publikationen zu Studien des Evidenzlevels I-III, 46 Publikationen von Studien des Evidenzlevels IV), sieben SRs und zwei HTA-Berichte.

Die Schlussfolgerungen der AutorInnen in einer Publikation [55] erlauben keine Wertung der Ergebnisse der Studie (LoE IV), da in der Studie bei einigen PatientInnen zusätzlich zu BRS auch DES implantiert wurden (sog. hybride Variante). Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt zwar für die BRS und die hybride Variante separat, die Schlussfolgerungen beziehen sich jedoch nur auf die hybride Variante. Aus diesem Grund wurde diese Studie nicht in die Abbildung aufgenommen. In der Diskussion stellen die AutorInnen auf Basis der Ergebnisse der BRS-Gruppe die Implantation von BRS als sicher und effektiv dar.

Die Analyse von Schlussfolgerungen der StudienautorInnen auf der Studienebene einzelner RCTs im Zeitverlauf zeigt lediglich einen Hinweis auf eine mögliche Tendenz zu negativen Schlussfolgerungen nach einem langen Follow-up. So sprechen die StudienautorInnen von RCTs bei einem Follow-up mit bis zu 12 Monaten vermehrt von einer Gleichwertigkeit von Absorb™ im Vergleich zu DES. Bei einem Follow-up von 24 bis 36 Monaten sind die Schlussfolgerungen zu patientenrelevanten Endpunkten (klinische Wirksamkeit, MACE und Thromboserate im Besonderen) entweder negativ [19, 25, 26, 36] oder unschlüssig [34]. Allerdings kommen auch bei 24- oder 36-monatigem Follow-up Publikationen mit positiven (ABSORB II [18]) oder neutralen (ABSORB II [15], ABSORB China [32]) Schlussfolgerungen vor.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Alle identifizierten RCTs mit Studienergebnissen weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Die Gesamtbetrachtung der Informationslage zu bioresorbierbaren Stents verdeutlicht, dass belastbare Evidenz erst einige Jahre nach der Markteinführung publiziert wurde. In diesem Fall ist ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und der Fallzahlentwicklung anzunehmen.

Robustere prospektive Vergleichsstudien und größere Studien (sowie deren Metaanalysen), die zu meist ab fünf Jahre nach Markteintritt veröffentlicht wurden, tendieren vorwiegend zu negativen Ergebnissen. Hingegen wurden positive Ergebnisse häufiger in kleineren, unkontrollierten Studien berichtet, deren Anzahl im Untersuchungszeitraum über die Zeit abnimmt. Das Versprechen der Technologie, keine Rückstände in den Gefäßen von PatientInnen zu hinterlassen, wurde durch die positiven Ergebnisse aus den ersten einarmigen Kohortenstudien (ABSORB A & B [56], Studienbeginn 2006 und 2009) unterstützt und hat vermutlich zum bedeutenden Durchbruch bei der Anwendung der Technologie beigetragen. Dies spiegelt sich auch in den steigenden Fallzahlen bis 2014 wider.

Die erste Metaanalyse von sechs randomisierten kontrollierten Studien kam jedoch Ende 2015 zu einem vernichtenden Ergebnis für die BRS. Es ist nicht auszuschließen, dass gerade diese Erkenntnis sowie die seit 2015 verstärkt veröffentlichten negativen Studienergebnisse zu einem starken Rückgang der Fallzahlen beigetragen haben. Somit scheint die Evidenzentwicklung einen Einfluss auf die Fallzahlentwicklung von BRS in deutschen Krankenhäusern gehabt zu haben. Die zwei großen RCTs AIDA und ABSORB III haben im Jahr 2017 ein deutlich höheres Risiko für In-Stent-Thrombosen bei AbsorbTM-PatientInnen gezeigt. Ihr möglicher Einfluss auf die Fallzahlen kann jedoch aufgrund des hier betrachteten Beobachtungszeitraums (2013-2017) nicht abgebildet werden.

In der 2014 veröffentlichten Leitlinie der ESC wurde der Einsatz von BRS in der Regelversorgung nicht empfohlen [2], was zusätzlich zu den verstärkt veröffentlichten negativen Studienergebnissen zu einem Rückgang der Fallzahlen beigetragen haben kann. Im Sommer 2015 hat der Hersteller als Reaktion auf ungünstige Studienergebnisse den Gebrauch des AbsorbTM für kleinere Gefäße sowie im Frühsommer 2017 auf ausgewählte Zentren eingeschränkt. Diese einschränkende Maßnahmen könnten zusätzlich zu einem Rückgang der Fallzahlen beigetragen haben. Mit der Einführung der unbewerteten Zusatzentgelte im Jahr 2015 konnten im Vergleich zu den vorherigen NUB-Entgelten alle Krankenhäuser ein Zusatzentgelt verhandeln. Diese Tatsache scheint zu einer höheren Anzahl der anwendenden Krankenhäuser beigetragen zu haben. Sie scheint jedoch keinen Einfluss auf die Fallzahlentwicklung gehabt zu haben, diese sanken nämlich in dem genannten Jahr trotz der Änderung der Finanzierung. Damit sank die Fallzahl in bereits vorher anwendenden Krankenhäusern sehr stark.

Somit liegt die Vermutung nahe, dass zumindest bei erfahrenen Krankenhäusern die ungünstige Evidenzlage einen stärkeren Einfluss auf den Einsatz von BRS hatte als die finanziellen Anreize. Ein belastbarer Evidenzkörper kommt erst mit der Veröffentlichung der RCTs im Jahr 2015 zustande.

LITERATUR

1. Waksman R (2007) Promise and challenges of bioabsorbable stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 70(3):407–414. doi:10.1002/ccd.21176
2. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A (2014) 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 35(37):2541–2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278
3. Lobodzinski SS (2008) Bioabsorbable coronary stents. *Cardiol J* 15(6):569–571
4. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, Lemos PA, McFadden EP, Sianos G, Ligthart JMR, van Essen D, Feyter PJ de, Serruys PW (2006) Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 27(2):166–170. doi:10.1093/eurheartj/ehi571
5. Yang X, Ahmed M, Cutlip DE (2017) When to Use Bioresorbable Vascular Scaffolds. *US Cardiology Review* 11(1):25. doi:10.15420/usc.2017:3:2
6. REVA Medical (2018) Design of the Novel Tyrocore Polymer for the Next Generation of Thin Strut, Radiopaque Bioresorbable Scaffolds. REVA Medical. https://www.revamedical.com/wp-content/uploads/2018/08/tyrocore-technical-summary_cc100056reva-2.pdf. Zugegriffen: 28. November 2019
7. Zechmeister-Koss I, Rothschedl E (2015) Vollständig resorbierbare Gefäßgerüste für die Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Decision Support Document, Wien
8. BIOTRONIK AG (2016) BIOTRONIK Announces CE Mark for Magmaris, the First Clinically-Proven Bioresorbable Magnesium Scaffold. <https://www.magmaris.com/en/newsroom/june-15-2016>. Zugegriffen: 28. November 2019
9. GlobeNewswire (2017) REVA Receives CE Mark For Fantom. Commercial launch of Fantom underway. <https://www.meddeviceonline.com/doc/reva-receives-ce-mark-for-fantom-0001>. Zugegriffen: 28. November 2019
10. BVMed, Asklepios Klinik St. Georg Änderungsvorschlag für den OPS 2013. Koronarstent, medikamentenfreisetzend, komplett bioresorbierbar. Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/ops/vorschlaege/vorschlaege2013/088-resorbierbarerstent-winkler.pdf>. Zugegriffen: 29. November 2019
11. Abbott Vascular (2016) DRINGENDE SICHERHEITSINFORMATION / MASSNAHMENEMPFEHLUNG FÜR ÄRZTE. Globale Harmonisierung der Absorb und Absorb GT1 Indikation. 27. July 2016. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/DE/11/2016/09125-15_kundeninfo_de.pdf?__blob=publicationFile&v=3. Zugegriffen: 29. November 2019
12. Abbott Vascular (2017) DRINGENDE SICHERHEITSINFORMATION / MAßNAHMENEMPFEHLUNG FÜR ÄRZTE. Bioresorbierbare vaskuläre Gerüstsysteme (BVS) Absorb™ und AbsorbGT1™. 31 März 2017. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/DE/11/2017/03018-17_Kundeninfo_de.pdf?__blob=publicationFile&v=1. Zugegriffen: 29. November 2019
13. ICIJ (2019) The Implant Files (Absorb, Abbott Laboratories). https://medicaldevices.icij.org/search?f%5Bparent-company%5D=Abbott+Laboratories&m=Device&q%5Bdisplay_cont%5D=ABSORB. Zugegriffen: 29. November 2019

14. Charpentier E, Barna A, Guillevin L, Juliard J-M (2015) Fully bioresorbable drug-eluting coronary scaffolds: A review. *Archives of Cardiovascular Diseases* 108(6-7):385–397. doi:10.1016/j.acvd.2015.03.009
15. Chevalier B, Onuma Y, van Boven AJ, Piek JJ, Sabate M, Helqvist S, Baumbach A, Smits PC, Kumar R, Wasungu L, Serruys PW (2016) Randomised comparison of a bioresorbable everolimus-eluting scaffold with a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions. The 2-year clinical outcomes of the ABSORB II trial. *EuroIntervention* 12(9):1102–1107. doi:10.4244/EIJY16M08_01
16. Ishibashi Y, Muramatsu T, Nakatani S, Sotomi Y, Suwannasom P, Grundeken MJ, Cho YK, Garcia-Garcia HM, van Boven AJ, Piek JJ, et al. (2015) Incidence and Potential Mechanism(s) of Post-Procedural Rise of Cardiac Biomarker in Patients With Coronary Artery Narrowing After Implantation of an Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold or Everolimus-Eluting Metallic Stent. *JACC. Cardiovascular interventions* 8(8):1053–1063. doi:10.1016/j.jcin.2015.06.001
17. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrie D, Iniguez A, Dominici M, Van Der Schaaf, R. J., Haude M, Wasungu L, Veldhof S, Peng L, Staehr P, Grundeken MJ, Ishibashi Y, Garcia-Garcia HM, Onuma Y (2015) A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II). An interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *The Lancet* 385(9962):43–54. doi:10.1016/S0140-6736%2814%2961455-0
18. Serruys PW, Katagiri Y, Sotomi Y, Zeng Y, Chevalier B, Van Der Schaaf, R. J., Baumbach A, Smits P, van Mieghem NM, Bartorelli A, Barragan P, Gershlick A, Kornowski R, Macaya C, Ormiston J, Hill J, Lang IM, Egred M, Fajadet J, Lesiak M, Windecker S, Byrne RA, Raber L, van Geuns RJ, Mintz GS, Onuma Y (2017) Arterial Remodeling After Bioresorbable Scaffolds and Metallic Stents. *Journal of the American College of Cardiology* 70(1):60–74. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.028
19. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, van Boven AJ, Dominici M, Dudek D, McClean D, Helqvist S, Haude M, Reith S, Sousa Almeida M de, Campo G, Iniguez A, Sabate M, Windecker S, Onuma Y (2016) Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II). a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet (London, England)* 388(10059):2479–2491. doi:10.1016/S0140-6736(16)32050-5
20. Sotomi Y, Ishibashi Y, Suwannasom P, Nakatani S, Cho Y-K, Grundeken MJ, Zeng Y, Tateishi H, Smits PC, Barragan P, Kornowski R, Gershlick AH, Windecker S, van Geuns R-J, Bartorelli AL, Winter RJ de, Tijssen J, Serruys PW, Onuma Y (2016) Acute Gain in Minimal Lumen Area Following Implantation of Everolimus-Eluting ABSORB Biodegradable Vascular Scaffolds or Xience Metallic Stents. Intra-vascular Ultrasound Assessment From the ABSORB II Trial. *JACC. Cardiovascular interventions* 9(12):1216–1227. doi:10.1016/j.jcin.2016.03.022
21. Suwannasom P, Sotomi Y, Ishibashi Y, Cavalcante R, Albuquerque FN, Macaya C, Ormiston JA, Hill J, Lang IM, Egred M, Fajadet J, Lesiak M, Tijssen JG, Wykrzykowska JJ, Winter RJ de, Chevalier B, Serruys PW, Onuma Y (2016) The Impact of Post-Procedural Asymmetry, Expansion, and Eccentricity of Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold and Metallic Everolimus-Eluting Stent on Clinical Outcomes in the ABSORB II Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions* 9(12):1231–1242. doi:10.1016/j.jcin.2016.03.027
22. Zeng Y, Cavalcante R, Tenekecioglu E, Suwannasom P, Sotomi Y, Collet C, Abdelghani M, Jonker H, Digne F, Horstkotte D, et al. (2017) Comparative assessment of "plaque/media" change on three modalities of IVUS immediately after implantation of either everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold or everolimus-eluting metallic stent in Absorb II study. *International journal of cardiovascular imaging* 33(4):441–449. doi:10.1007/s10554-016-1033-7
23. Baron SJ, Lei Y, Chinnakondepalli K, Vilain K, Magnuson EA, Kereiakes DJ, Ellis SG, Stone GW, Cohen DJ (2017) Economic Outcomes of Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Everolimus-Eluting

- Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. 1-Year Results From the ABSORB III Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions* 10(8):774–782. doi:10.1016/j.jcin.2017.01.022
24. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW (2015) Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 373(20):1905–1915. doi:10.1056/NEJMoa1509038
 25. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW (2017) 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds. The ABSORB III Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 70(23):2852–2862. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.010
 26. Arroyo D, Gendre G, Schukraft S, Kallinikou Z, Muller O, Baeriswyl G, Stauffer JC, Goy JJ, Togni M, Cook S, Puricel S (2017) Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. Two-year clinical outcomes of the EVERBIO II trial. *International Journal of Cardiology* 243:121–125. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.053
 27. Kallinikou Z, Arroyo D, Togni M, Lehman S, Corpataux N, Cook M, Müller O, Baeriswyl G, Stauffer J-C, Goy J-J, Puricel S-G, Cook S (2016) Vascular response to everolimus- and biolimus-eluting coronary stents versus everolimus-eluting bioresorbable scaffolds--an optical coherence tomography substudy of the EVERBIO II trial. *Swiss Med Wkly* 146:w14274. doi:10.4414/smw.2016.14274
 28. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z, Muller O, Allard L, Stauffer J-C, Togni M, Goy J-J, Cook S (2015) Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *Journal of the American College of Cardiology* 65(8):791–801. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.017
 29. Sabaté M, Windecker S, Iñiguez A, Okkels-Jensen L, Cequier A, Brugaletta S, Hofma SH, Räber L, Christiansen EH, Suttorp M, et al. (2016) Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J* 37(3):229–240. doi:10.1093/eurheartj/ehv500
 30. Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Driessen RS, Lammertsma AA, van Rossum AC, Nap A, Appelman Y, Lemkes JS, van Leeuwen MA, van Royen N, Knaapen P (2016) Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve after implantation of a bioresorbable vascular scaffold versus metal drug-eluting stent. An interim onemonth analysis of the VANISH trial. *EuroIntervention* 12(5):e584-e594. doi:10.4244/EIJV12I5A98
 31. Gao R, Yang Y, Han Y, Huo Y, Chen J, Yu B, Su X, Li L, Kuo H-C, Ying S-W, Cheong W-F, Zhang Y, Su X, Xu B, Popma JJ, Stone GW, Investigators AC (2015) Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients With Coronary Artery Disease. ABSORB China Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 66(21):2298–2309. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.054
 32. Xu B, Yang Y, Han Y, Huo Y, Wang L, Qi X, Li J, Chen Y, Kuo H-C, Ying S-W, Cheong W-F, Zhang Y, Su X, Popma J, Gao R, Stone G (2017) Comparison of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds and metallic stents. three-year clinical outcomes from the ABSORB China randomised trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. doi:10.4244/EIJ-D-17-00796
 33. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, Saito S, Yajima J, Hagiwara N, Mitsudo K, Popma JJ, Serruys PW, Onuma Y, Ying S, Cao S, Staehr P, Cheong WF, Kusano H, Stone GW (2015) A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease. ABSORB Japan. *Eur Heart J* 36(47):3332–3342. doi:10.1093/eurheartj/ehv435
 34. Onuma Y, Sotomi Y, Shiomi H, Ozaki Y, Namiki A, Yasuda S, Ueno T, Ando K, Furuya J, Igarashi K, et al. (2016) Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up

- after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent. insights from the randomised ABSORB Japan trial. *EuroIntervention* 12(9):1090–1101. doi:10.4244/EIJY16M09_01
35. de la Torre Hernandez, J. M., Garcia Camarero T, Lee DH, Sainz Laso F, Veiga Fernandez G, Pino T, Rubio S, Legarra P, Valdivia JR, Zueco Gil J (2016) Procedural resources utilization and clinical outcomes with bioresorbable everolimus-eluting scaffolds and Pt-Cr everolimus-eluting stent with resorbable abluminal polymer in clinical practice. A randomized trial. *Catheterization and cardiovascular interventions* (no pagination). doi:10.1002/ccd.26843
 36. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, Van Der Schaaf, R. J., Arkenbout EK, J IJA, Elias J, van Dongen IM, Tijssen RYG, Koch KT, Baan J, Vis MM, Winter RJ de, Piek JJ, Tijssen JGP, Henriques JPS (2017) Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *New England Journal of Medicine* 376(24):2319–2328. doi:10.1056/NEJMoa1614954
 37. Tenekecioglu E, Serruys PW, Onuma Y, Costa R, Chamie D, Sotomi Y, Yu TB, Abizaid A, Liew HB, Santoso T (2017) Randomized Comparison of Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold and Mirage Microfiber Sirolimus-Eluting Scaffold Using Multimodality Imaging. *JACC: Cardiovascular Interventions* 10(11):1115–1130. doi:10.1016/j.jcin.2017.03.015
 38. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, Schunkert H, Fusaro M, Kimura T, Kastrati A (2016) Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents. A meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet* 387(10018):537–544. doi:10.1016/S0140-6736%2815%2900979-4
 39. Kang SH, Chae IH, Park JJ, Lee HS, Kang DY, Hwang SS, Youn TJ, Kim HS (2016) Stent Thrombosis With Drug-Eluting Stents and Bioresorbable Scaffolds. Evidence From a Network Meta-Analysis of 147 Trials. *JACC: Cardiovascular Interventions* 9(12):1203–1212. doi:10.1016/j.jcin.2016.03.038
 40. D'Ascenzo F, Iannaccone M, Saint-Hilary G, Bertaina M, Schulz-Schupke S, Lee CW, Chieffo A, Helft G, Gili S, Barbero U, Zoccai GB, Moretti C, Ugo F, D'Amico M, Garbo R, Stone G, Rettegno S, Omede P, Conrotto F, Templin C, Colombo A, Park SJ, Kastrati A, Hildick-Smith D, Gasparini M, Gaita F (2017) Impact of design of coronary stents and length of dual antiplatelet therapies on ischaemic and bleeding events. A network meta-analysis of 64 randomized controlled trials and 102 735 patients. *Eur Heart J* 38(42):3160–3172. doi:10.1093/eurheartj/ehx437
 41. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, Benn HA, Gaglia MA, Torguson R, Waksman R (2016) Scaffold Thrombosis after Percutaneous Coronary Intervention with ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Interventions* 9(1):12–24. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.024
 42. Sotomi Y, Miyazaki Y, Collet C, Asano T, Suwannasom P, Tijssen J, Winter RJ de, Waksman R, Lipinski MJ, Onuma Y, Serruys PW (2017) Does acute coronary syndrome impact on the incidence of thrombosis after the implantation of an Absorb bioresorbable vascular scaffold? *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 12(16):2025–2027. doi:10.4244/EIJ-D-16-00472
 43. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, Yoshikawa Y, Yaku H, Yamashita Y, Kimura T (2017) Very Late Scaffold Thrombosis of Bioresorbable Vascular Scaffold. Systematic Review and a Meta-Analysis. *JACC. Cardiovascular interventions* 10(1):27–37. doi:10.1016/j.jcin.2016.10.027
 44. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, Huang W, Li XH, Xie J, Kang LN, Wang L, Xu B (2016) Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents. A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 164(11):752–763. doi:10.7326/M16-0006
 45. Diletti R, Serruys PW, Farooq V, Sudhir K, Dorange C, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Rapoza R, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Chevalier B (2012) ABSORB II randomized controlled trial: a clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable

- vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: rationale and study design. *American Heart Journal* 164(5):654–663. doi:10.1016/j.ahj.2012.08.010
46. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, Tan SH, Ediebah DE, Simonton C, Stone GW (2019) Clinical Outcomes Prior to and Following Complete Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Resorption: Five-Year Follow-Up From the ABSORB III Trial. *Circulation*. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042584
 47. Räber L, Onuma Y, Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Backx B, Iñiguez A, Okkels Jensen L, Cequier-Fillat À, Pilgrim T, Christiansen EH, Hofma SH, Suttrop M, Serruys PW, Sabaté M, Windecker S (2016) Arterial healing following primary PCI using the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS) versus the durable polymer everolimus-eluting metallic stent (XIENCE) in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomised TROFI II study. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 12(4):482–489. doi:10.4244/EIJY15M08_03
 48. Woudstra P, Grundeken MJ, Kraak RP, Hassell MECJ, Arkenbout EK, Baan J, Vis MM, Koch KT, Tijssen JGP, Piek JJ, Winter RJ de, Henriques JPS, Wykrzykowska JJ (2014) Amsterdam Investigator-initiated Absorb strategy all-comers trial (AIDA trial): a clinical evaluation comparing the efficacy and performance of ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold strategy vs the XIENCE family (XIENCE PRIME or XIENCE Xpedition) everolimus-eluting coronary stent strategy in the treatment of coronary lesions in consecutive all-comers: rationale and study design. *American Heart Journal* 167(2):133–140. doi:10.1016/j.ahj.2013.09.017
 49. Rigatelli G, Zuin M, Frigato J, Dell'Avvocata F, Ronco F, Mazza A, Oliva L, Adami D, Bedendo E, Stefano P (2017) Hybrid metal/scaffold-jacket versus full-metal jackets in left anterior descending coronary artery diffuse disease. Differences in radiation exposure and fluoroscopic/procedural times. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 18(8):592–595. doi:10.1016/j.carrev.2017.05.015
 50. Sato K, Latib A, Panoulas VF, Kawamoto H, Naganuma T, Miyazaki T, Colombo A (2015) Procedural Feasibility and Clinical Outcomes in Propensity-Matched Patients Treated With Bioresorbable Scaffolds vs New-Generation Drug-Eluting Stents. *Canadian Journal of Cardiology* 31(3):328–334. doi:10.1016/j.cjca.2014.12.001
 51. Alfonso F, Cuesta J, Perez-Vizcayno MJ, Garcia del Blanco B, Rumoroso JR, Bosa F, Perez de Prado A, Masotti M, Moreno R, Cequier A, Gutierrez H, Garcia Touchard A, Lopez-Minguez JR, Zueco J, Marti V, Velazquez M, Moris C, Bastante T, Garcia-Guimaraes M, Rivero F, Fernandez C (2017) Bioresorbable Vascular Scaffolds for Patients With In-Stent Restenosis. The RIBS VI Study. *JACC: Cardiovascular Interventions* 10(18):1841–1851. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.064
 52. La Manna A, Chisari A, Giacchi G, Capodanno D, Longo G, Di Silvestro M, Capranzano P, Tamburino C (2016) Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus second generation drug-eluting stents for percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions. Technical and procedural outcomes from the GHOST-CTO registry. *Catheterization and cardiovascular interventions* 88(6):E155-E163. doi:10.1002/ccd.26397

53. Gogas BD, Bourantas CV, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Muramatsu T, Farooq V, Diletti R, Van Geuns, R. J. M., Bruyne B de, Chevalier B, Thuesen L, Smits PC, Dudek D, Koolen J, Windecker S, Whitbourn R, McClean D, Dorange C, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Rapoza R, Ormiston JA, Serruys PW (2013) The edge vascular response following implantation of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the XIENCE V metallic everolimus-eluting stent. First serial follow-up assessment at six months and two years. Insights from the first-in-man ABSORB Cohort B and SPIRIT II trials. *EuroIntervention* 9(6):709–720. doi:10.4244/EIJV9I6A115
54. Stone GW, Gao R, Kimura T, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, Cheong WF, Jones-Mcmeans J, Su X, Zhang Z, Serruys PW (2016) 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease. A patient-level, pooled meta-analysis. *The Lancet* 387(10025):1277–1289. doi:10.1016/S0140-6736(16)00103-9
55. Gil RJ, Bil J, Pawlowski T, Yuldashev N, Kolakowski L, Janczak J, Jablonski W, Palinski P (2016) The use of bioresorbable vascular scaffold Absorb BVS in patients with stable coronary artery disease. One-year results with special focus on the hybrid bioresorbable vascular scaffolds and drug eluting stents treatment. *Kardiologia Polska* 74(7):627–633. doi:10.5603/KP.a2015.0250
56. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hébert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L, Dudek D (2009) A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *The Lancet* 373(9667):897–910. doi:10.1016/S0140-6736(09)60325-1

Bioaktive Coils zur intrakraniellen Aneurysmathherapie

KEY POINTS

- Es wurden insgesamt 27 Publikationen identifiziert, darunter zwei zu einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT), zwei zu einer prospektiven vergleichenden multizentrischen Studie und vier systematische Reviews. Ansonsten besteht der Evidenzkörper aus Studien niedrigerer Evidenzstufen. Die Ergebnisse der Studien sind gemischt. Die Publikationsdichte nimmt über den Betrachtungszeitraum ab.
- Bioaktive Coils wurden im Jahr 2005 in der Europäischen Union zugelassen. Die Dokumentation der Fallzahlen beginnt ab 2008. Die Fallzahlen steigen kontinuierlich bis 2012 und nehmen danach ab. Ein ähnlicher Verlauf ist auch für die anwendenden Krankenhäuser zu sehen.
- Der Wendepunkt der Fallzahlentwicklung 2012 kann mit der Veröffentlichung belastbarer Studienergebnisse in Form einer RCT sowie mit der Nutzung von Alternativtherapien zusammenhängen.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Bei der intrakraniellen Aneurysmathherapie mittels Coils werden aus Platin oder anderen Edelmetalldrähten gefertigte Spiralen endovaskulär über Mikrokatheter in das Aneurysma eingebracht, um dieses möglichst packungsdicht zu verschließen und eine Embolisation hervorzurufen [1]. Eine Besonderheit stellen die mit bioaktiven Materialien beschichteten Coils dar, die die Entzündungsreaktion und somit den Verschluss eines Aneurysmas beschleunigen oder die Packungsdichte durch aufquellende Materialien vergrößern. Somit sollen Rekanalisations- sowie Verschlussraten im Vergleich zu nichtbeschichteten Platincoils verbessert werden [1].

Die verwendeten bioaktiven Materialien sind Polyglycolsäure (*Cerecyte*, Micrus Endovascular), Copolymere aus kombinierter Poly-L-Lactat/Polyglycolsäure (*Matrix* der ersten und zweiten Generation, Boston Scientific; *Axium MicroFX*, ev3/Medtronic; *Nexus*, ev3/Covidien/Micro Therapeutics/Medtronic) [2, 3] sowie die Verwendung von Hydrogel-Beschichtungen (*HydroCoil embolic system*, Microvention). Letztere unterscheiden sich in der Funktionsweise: Hydrogel induziert keine Entzündungsreaktion wie Poly-L-Lactat/Polyglycolsäure-beschichtete Coils, sondern absorbiert im Blut enthaltene Flüssigkeit, um zu expandieren und somit das Embolisationsvolumen zu vergrößern. Im Folgenden werden HydroCoils von der Betrachtung ausgeschlossen.

Als Goldstandard in der Behandlung intrakranieller Aneurysmen wird das Coiling mit Platinspiralen gesehen, sofern technisch umsetzbar [4]. Endovaskuläre Alternativen zum Coiling stellen das Einbringen von flüssigen Embolisaten in das Aneurysma sowie das Stenting des betroffenen Gefäßes dar. Stents aus eng gewebten feinen Drähten, die dadurch die Möglichkeit besitzen, den turbulenten Fluss in das Aneurysma zu verlangsamen, werden als „Flow-Diverter“ bezeichnet [1].

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Die intrakranielle Aneurysmathherapie über bioaktives Coiling ist seit 2007 mit NUB-Status 1 versehen. Der früheste auffindbare Zeitpunkt der CE-Kennzeichnung liegt im Jahr 2005 für *Cerecyte* [5].

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Im Untersuchungszeitraum von 2008 bis 2017, gemäß dokumentiertem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 8-836.m0 mit Zusatzcode 8-83b.31 der DRG-Abrechnungsstatistik, steigen sowohl die Fallzahlen als auch die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser zunächst stetig: von 795 Fällen

bzw. 50 anwendenden Krankenhäusern im Jahr 2008 auf 1.180 Fälle¹ bzw. 66 anwendende Krankenhäuser 2012. Ab 2012 ist jedoch eine kontinuierliche Abnahme der Fallzahlen auf weniger als 700 Fälle im Jahr 2017 zu verzeichnen (vgl. Abbildung). Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser hingegen nahm nach 2012 zunächst ab und pendelte sich dann auf einem Niveau von rund 50 anwendenden Krankenhäusern ein.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Es konnten keine einschränkenden Maßnahmen oder Meldungen identifiziert werden.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Es konnten keine anwendungsbezogenen Leitlinien identifiziert werden.

EVIDENZ²

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im betrachteten Zeitraum von 2006 bis 2017 wurden insgesamt 27 Publikationen zu bioaktiven Coils identifiziert, darunter zwei Publikationen zu einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) (Cerecyte Coil Trial, publ. 2011 [6] und 2012 [7]) sowie zwei Veröffentlichungen zu einer prospektiven vergleichenden multizentrischen Studie (CLARITY, publ. 2010 [8] und 2012 [9]). Weiterhin wurden vier systematische Reviews (publ. 2008 [10], 2012 [11] und 2013 [12]; eines von RCTs, publ. 2015 [13]) sowie die Zusammenfassung eines Horizon Scanning Prioritising aus Australien/Neuseeland (publ. 2010 [14]) eingeschlossen. Der verfügbare Evidenzkörper besteht etwa zur Hälfte aus Fallserien und kleineren einarmigen retrospektiven Analysen (13 von 27). Hinzu kommen fünf Veröffentlichungen basierend auf retrospektiven Vergleichsstudien. Als Komparator in den Vergleichsstudien dienen nichtbeschichtete Platincoils. Sechs Publikationen – überwiegend Evidenzlevel III oder IV – beruhen auf der Auswertung von

¹ Die Fallzahlen beziehen sich auf bioaktives Coiling exklusive HydroCoils, die separat kodiert werden.

² Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppeneinteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenansagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

ausschließlich Surrogat-Endpunkten. Die Populationsgröße der eingeschlossenen Studien rangiert zwischen 33 und 1.240.

Die überwiegende Mehrheit der Publikationen (85 %) wurde bis 2012 veröffentlicht. Für 2012 lassen sich gleichzeitig die höchsten Fallzahlen beobachten. In den letzten beiden Auswertungsjahren 2016/17 konnte keine weitere Veröffentlichung zu bioaktiven Coils (exklusive HydroCoils) identifiziert werden. Eine Publikation zu Auswertungen aus einem multizentrischen Register (Table for Optimization and Monitoring of Cerebral Aneurysm Therapy (TOMCAT)) stand unter deutscher Leitung [15]. Das Register wurde initiiert, um die Qualität der Versorgung bei der Behandlung von zerebralen Aneurysmen in den teilnehmenden Zentren zu untersuchen. Über den Auswertungszeitraum hat das Evidenzlevel der eingeschlossenen Veröffentlichungen zugenommen.

Eine RCT (MAPS – NCT00396981, publ. 2014 [16]) wurde aufgrund von nicht eindeutig abgrenzbaren Interventionsgruppen ausgeschlossen. Eine Recherche in klinischen Registern konnte darüber hinaus keine weiteren RCTs sowie nach 2017 registrierten Studien identifizieren.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Der Ergebniskörper kennzeichnet sich bei dieser Technologie durch überwiegend neutrale (13 von 27 Publikationen) Schlussfolgerungen, d.h. ohne erkennbaren Unterschied zwischen der Intervention und bestehenden Behandlungsalternativen. Den 13 neutralen und vier unschlüssigen Ergebnissen stehen sechs positive sowie vier negative gegenüber. Alle negativen Schlussfolgerungen finden sich in den Jahren 2011 und 2012, wohingegen sich die Veröffentlichungen mit positiven Schlussfolgerungen gleichmäßig über den Untersuchungszeitraum erstrecken.

In ihrem Fazit schlussfolgern die AutorInnen des ersten systematischen Reviews aus dem Jahr 2008 nach der Feststellung der mangelnden aussagekräftigen Evidenz: „Dieses Review hebt das bisherige Versagen der Medizinproduktindustrie, der regulierenden Behörden, und der neurointerventionellen Gemeinschaft hervor, einen sinnvollen Ansatz zur Einführung neuer Technologien und zur Generierung von belastbarem Wissen für neue Medizinprodukte zu finden; es stellt ein gutes Beispiel des ‚Hype-Effektes‘ dar“ [10].

Tatsächlich konnten die erste RCT [6, 7] und die Analyse der CLARITY-Studie [9] erst 2011 (Jahr der Onlinepublikation) bzw. 2012 bestätigen, dass bioaktive Coils gegenüber Platincoils nicht überlegen sind und daher nicht empfohlen werden können. Auf Grundlage der Ergebnisse des Cerecyte Clinical Trials wurde darüber hinaus der Patienteneinschluss einer RCT (HydroCoil Cerebral Aneurysm Treatment Trial (HCAT) – NCT01195129) beendet, der die Wirksamkeit von HydroCoils mit Cerecyte oder Platincoils zu vergleichen beabsichtigte. Das Horizon-Scanning des Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures stellte 2010 hingegen vergleichbare oder bessere Verschluss- sowie Rekanalisationsraten fest [14]. Viele kleinere, nicht aussagekräftige Studien hoben dagegen gehäuft hervor, dass bioaktive Coils mit mehr Nebenwirkungen bzw. höheren Rekanalisationsraten verbunden sein können. So auch fünf Fallstudien, die durchweg von teils schwerwiegenden Komplikationen (z.B. Hydrocephalus, Schlaganfälle) nach Anwendung von bioaktiven Coils in Kombination mit anderen Coils berichten.

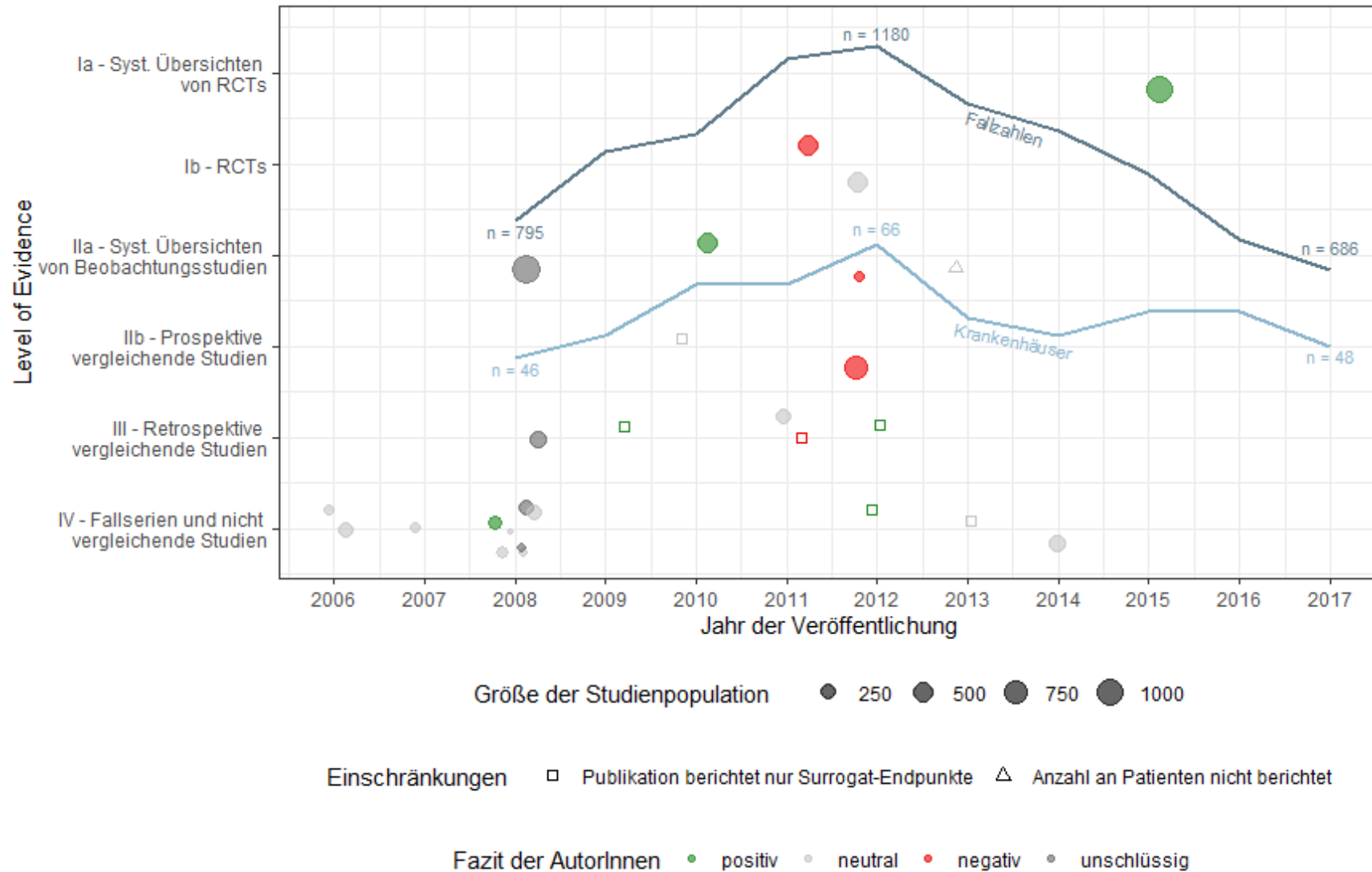


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

Die systematische Übersichtsarbeit zu rund 17.706 behandelten Aneurysmen (behandelte Population mit bioaktiven Coils nicht extrahierbar) aus dem Jahr 2013 [12] schlussfolgerte hingegen tendenziell überlegene Outcomes seitens Cerecyte (sowie HydroCoils), die jedoch keine statistische Signifikanz aufweisen. Das letzte erfasste systematische Review von RCTs aus dem Jahr 2015 [13] zeigte sogar einen Vorteil bioaktiver Coils (inklusive HydroCoils) hinsichtlich der Verschlussraten gegenüber nicht-beschichteten Coils, merkte aber an, dass die Evidenz für eine Schlussfolgerung bezüglich der klinischen Signifikanz noch fehle. Bemerkenswerterweise gibt es in den betrachteten RCTs des Reviews keine positiven Schlussfolgerungen durch die StudienautorInnen. Die Bewertungen stellen allerdings auch keine Unterlegenheit hinsichtlich der untersuchten Endpunkte der bioaktiven Coils fest. Coley et al. [5] bemerken einzig eine höhere Rate an PatientInnen mit stärkeren neurologischen Beeinträchtigungen (gemäß modifizierter Rankin-Skala) sechs Monate nach der Intervention. Molyneux et al. [6] bewerten dieselbe Studie ein Jahr später mit dem Fazit: „Cerecyte-Coils haben das angiographische 6-Monats-Outcome nicht verbessert. Beide Coiltypen waren sicher und wirksam [...] und weisen geringe Wiederbehandlungsraten auf“. Das Fazit der Übersichtsarbeit bezieht sich hingegen lediglich auf Verschlussraten, die gemäß Metaanalyse für das bioaktive Coiling besser ausfallen.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Die eingeschlossene RCT (Cerecyte Coil Trial – ISRCTN82461286, mehrere Publikationen) weist auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Die Fallzahlen steigen kontinuierlich bis zur Veröffentlichung der ersten negativ schlussfolgernden Studien 2011 (Jahr der Onlinepublikation) und 2012. Diese Beobachtung könnte für einen Zusammenhang zwischen veröffentlichter Evidenz und dem Einsatz bioaktiver Coils sprechen. Eine weitere mögliche Ursache für die Abnahme der Fallzahlen nach 2012 stellt die vermehrte Nutzung von Alternativsystemen, insbesondere den Flow-Divertern, dar. Diese sind laut Bundesministerium für Bildung und Forschung „für besonders komplexe und anspruchsvolle Formen [...] die Therapie der Wahl“ [17]. Laut Änderungsvorschlag beim DIMDI sind diese seit 2008 erhältlich und bis 2011 nicht im OPS abgebildet gewesen [18]. Nach 2012 ist darüber hinaus eine geringe Publikationsdichte – bis hin zu keiner Veröffentlichung nach 2015 – zu verzeichnen. Diese Tatsache kann durch die negativen Schlussfolgerungen der Vorjahre bedingt sein: Der Bedarf an weiteren Studien sowie die Bereitschaft zur Teilnahme sanken vermutlich. Interessanterweise lässt sich feststellen, dass die wenigen Veröffentlichungen nach 2012 ausschließlich neutral oder sogar positiv ausfallen. Diese sind jedoch bis auf das systematische Review aus dem Jahr 2015 von niedriger Aussagekraft. Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die Zunahme der Fallzahlen womöglich erst durch belastbare Studienergebnisse mit negativem Fazit gebremst wurde. Der darauffolgende schwache Evidenzkörper im Sinne der Quantität sowie Qualität hat offenbar trotz positiver Ergebnisse keinen erneuten Umschwung bewirkt.

Es konnten weder anwendungsbezogene Leitlinien noch einschränkende Maßnahmen oder Meldungen identifiziert werden, die die Entwicklung der Evidenz und Anwendung in Deutschland beeinflusst haben könnten. Darüber hinaus sind im Betrachtungszeitraum seit der Möglichkeit der Verhandlung der NUB-Entgelte 2007 keine Wechsel hinsichtlich der Vergütung der Technologie festzustellen.

Somit kann der Schluss gezogen werden, dass die Fallzahlentwicklung vorwiegend durch die Veröffentlichung tragfähiger Evidenz sowie durch eine Präferenz für Alternativprodukte bedingt wurde. Eine Studie höherer Evidenzstufe wurde erst drei Jahre nach Anfang der Beobachtungsperiode veröffentlicht.

LITERATUR

1. Richling B, Al-Schameri R (2010) Implants for endovascular neurointervention: From Serbinenko's balloon to flow diverters. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 11:65–68
2. Fargen KM, Blackburn S, Deshaies EM, Carpenter JS, Jabbour P, Mack WJ, Rai AT, Siddiqui AH, Turner RD, Mocco J (2015) Final results of the multicenter, prospective Axiom MicroFX for Endovascular Repair of Intracranial Aneurysm Study (AMERICA). *J Neurointerv Surg* 7(1):40–43. doi:10.1136/neurintsurg-2013-011049
3. Gory B, Turjman F (2014) Endovascular treatment of 404 intracranial aneurysms treated with nexus detachable coils: short-term and mid-term results from a prospective, consecutive, European multicenter study. *Acta Neurochir (Wien)* 156(5):831–837. doi:10.1007/s00701-014-2047-3.
4. Berkefeld J, Zanella R (2004) Endovaskuläre Behandlung intrakranieller Aneurysmen. *Dtsch Arztebl* 101(5):A-260 / B-223 / C-214
5. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/K062036.pdf. Zugegriffen: 06. Dezember 2019
6. Coley S, Sneade M, Clarke A, Mehta Z, Kallmes D, Cekirge S, Saatci I, Roy D, Molyneux A (2012) Cerecyte coil trial: procedural safety and clinical outcomes in patients with ruptured and unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 33(3):474–480. doi:10.3174/ajnr.A2836
7. Molyneux AJ, Clarke A, Sneade M, Mehta Z, Coley S, Roy D, Kallmes DF, Fox AJ (2012) Cerecyte coil trial: angiographic outcomes of a prospective randomized trial comparing endovascular coiling of cerebral aneurysms with either cerecyte or bare platinum coils. *Stroke* 43(10):2544–2550. doi:10.1161/STROKEAHA.112.657254
8. Pierot L, Cognard C, Ricolfi F, Anxionnat R (2010) Immediate anatomic results after the endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms: analysis in the CLARITY series. *AJNR Am J Neuroradiol* 31(5):907–911. doi:10.3174/ajnr.A1954
9. Pierot L, Cognard C, Ricolfi F, Anxionnat R (2012) Mid-term anatomic results after endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils and Matrix coils: analysis of the CLARITY series. *AJNR Am J Neuroradiol* 33(3):469–473. doi:10.3174/ajnr.A2771
10. White PM, Raymond J (2009) Endovascular coiling of cerebral aneurysms using "bioactive" or coated-coil technologies: a systematic review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 30(2):219–226. doi:10.3174/ajnr.A1324
11. Naggara ON, Lecler A, Oppenheim C, Meder J-F, Raymond J (2012) Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: a systematic review of the literature on safety with emphasis on subgroup analyses. *Radiology* 263(3):828–835. doi:10.1148/radiol.12112114.
12. Rezek I, Mousan G, Wang Z, Murad MH, Kallmes DF (2013) Coil type does not affect angiographic follow-up outcomes of cerebral aneurysm coiling: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 34(9):1769–1773. doi:10.3174/ajnr.A3598
13. Broeders JA, Ahmed Ali U, Molyneux AJ, Poncylyusz W, Raymond J, White PM, Steinfors B (2016) Bioactive versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Neurointerv Surg* 8(9):898–908. doi:10.1136/neurintsurg-2015-011881
14. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (2010) Cerecyte (bioactive) coils for the treatment of intracranial aneurysms. Horizon scanning technology prioritising summary. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures -Surgical (ASERNIP-S), Stepney

15. Fiehler J, Boor S, Dörbecker R, Eckert B, Götz F, Hartmann M, Knauth M, Koch C, Müller A, Ries T, Zeumer H (2008) Table for Optimization and Monitoring of Cerebral Aneurysm Therapy (TOMCAT). *Clin Neuroradiol* 18(3):168–176. doi:10.1007/s00062-008-8021-9
16. McDougall CG, Johnston SC, Gholkar A, Barnwell SL, Vazquez Suarez JC, Massó Romero J, Chaloupka JC, Bonafe A, Wakhloo AK, Tampieri D, Dowd CF, Fox AJ, Imm SJ, Carroll K, Turk AS (2014) Bioactive versus bare platinum coils in the treatment of intracranial aneurysms: the MAPS (Matrix and Platinum Science) trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 35(5):935–942. doi:10.3174/ajnr.A3857
17. Bundesministerium für Bildung und Forschung Individualisierte Flow-Diversion-Behandlung (BE-LUCCI). <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/individualisierte-flow-diversion-behandlung-belucci-8672.php>. Zugegriffen: 20. Januar 2020
18. Änderungsvorschlag für den OPS 2011. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/ops/vorschlaege/vorschlaege2011/056-flow-diverter-vorwerk.pdf>. Zugegriffen: 20. Januar 2020

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper für medikamentenbeschichtete Stents (engl. drug-eluting stents, DES) in Ober- und Unterschenkelgefäßen (n = 55 bzw. n = 47) setzt sich aus Veröffentlichungen zu Studien aller Evidenzlevel (Ia bis IV) und verschiedener Populationsgrößen zusammen. Es überwiegen für beide Technologien Publikationen mit positiven Schlussfolgerungen. Von fünf Publikationen mit negativen Autorenbewertungen beziehen sich n = 4 auf DES für Oberschenkelgefäße bei geringem Evidenzlevel (IV) und n = 1 auf DES bei Unterschenkelgefäßen bei höherem Evidenzlevel (IIb).
- DES werden seit dem Jahr 2008 in Ober- und Unterschenkel eingesetzt. Für beide Indikationsbereiche steigen die Fallzahlen und die Anzahl anwendender Krankenhäuser konstant über den Beobachtungszeitraum. Eine Ausnahme ist hinsichtlich der Fallzahlen für beide Technologien gegeben: Von 2011 bis 2012 steigen die Werte stärker an und sinken im Folgejahr (2012 bis 2013).
- In der Gesamtbetrachtung für beide Technologien könnte die Vielzahl an Publikationen mit positiven Autorenbewertungen die steigenden Werte der Fallzahlen und der Anzahl der anwendenden Krankenhäuser bestimmt haben.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Medikamentenbeschichtete Stents werden z.B. bei der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) in Ober- und Unterschenkelgefäßen eingesetzt. In den vergangenen Jahren wurde die offen-chirurgische Methode hierbei durch die endovaskuläre Revaskularisierung abgelöst: Dazu wird während einer Angioplastie das verengte Gefäß (Stenose) mit einem Ballonkatheter aufgeweitet bzw. bei einem Kompletverschluss (Okklusion) wieder geöffnet. Da die alleinige Angioplastie mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer wiederholten Gefäßverengung (Restenose) führen kann [1], wurden speziell für den Einsatz sowohl im femoropoplitealen (Oberschenkel) als auch infrapoplitealen Bereich (Unterschenkel) Nitinolstents auf den Markt gebracht. Diese sollten die Offenheit der Gefäße nach Ballonangioplastie mechanisch unterstützen. Da der Einsatz von DES für koronare Gefäße bereits sehr gute Offenheitsraten vorwies, wurden diese in klinischen Studien auch für den Einsatz in Ober- sowie Unterschenkelgefäßen untersucht. Alternative Ansätze zur Behandlung der PAVK sind in der konservativen Medizin (unter anderem medikamentöse Behandlung, Gehtraining) sowie der interventionellen (unter anderem Metallstent-Implantation) und der chirurgischen Therapie (unter anderem Bypass-Operation) zu finden [2].

DES für den Koronarbereich sind mit Wirkstoffen der sog. „-limus Familie“, d.h. Biolimus, Everolimus, Sirolimus und Zotarolimus, beschichtet oder auch weiteren, wie Dexamethasone oder Paclitaxel [3, 4]. Stents, die hier zum Einsatz kommen, sind unter anderem die Produkte Biomatrix (Hersteller Biosensors, Singapur), Cypher und Cypher Select (Cordis, USA), Promus (Boston Scientific, USA), Xience V (Abbott Vascular, USA) oder Yukon (Translumina, Deutschland) [4]. Da Läsionen in den Extremitäten in ihrer Länge ausgeprägter als im Koronarbereich sind, wurden Produkte entwickelt, die als DES ausschließlich ihren Einsatz in Oberschenkelgefäßen finden sollten: Die Stents Zilver PTX (Cook Medical, USA) und Eluvia (Boston Scientific, USA), beide beschichtet mit den Wirkstoffen Paclitaxel. Darüber hinaus fanden die Produkte Dynalink (Abbott Vascular, USA) und Smart (Johnson & Johnson/Cordis, USA) Anwendung in Oberschenkelgefäßen. Bei diesen beiden Stents handelt es sich allerdings um nicht beschichtete, reine Metallstents (engl. bare metal stents, BMS), die ausschließlich im Rahmen von klinischen Studien mit einem Wirkstoff (Sirolimus bzw. Everolimus) versehen wurden [5, 6]. Es wurden keine Produkte allein für den Einsatz in Unterschenkelgefäßen entwickelt. Für diesen Indikationsbereich kamen ausschließlich Koronarstents zum Einsatz [7].

DES in peripheren Gefäßen werden im Folgenden getrennt nach ihrem Einsatz in Ober- und Unterschenkelgefäßen betrachtet, da diese aufgrund der unterschiedlichen Lokalisation über verschiedene Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) abgebildet werden [8]. Wurde in den identifizierten

Publikationen keine Trennung der Technologien vorgenommen, wird von diesen entsprechend zusammenfassend berichtet.

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Oberschenkelgefäße

Das Produkt Zilver PTX erhielt im Jahr 2009 als erster DES für den Einsatz in Oberschenkelgefäßen das CE-Kennzeichen. Es folgte der Stent Eluvia im Jahr 2016. Dynalink erhielt kein CE-Zertifikat. Zum SmartStent sind keine Informationen zu einer CE-Zertifizierung verfügbar [9]. Die CE-Zertifizierung verwendeter Koronarstents erfolgte über den gesamten Beobachtungszeitraum und darüber hinaus, z.B. für das Produkt Cypher im Jahr 2002 oder für das Produkt Xience V im Jahr 2012.

Unterschenkelgefäße

DES für Oberschenkelgefäße konnten von 2009 bis 2011 über das Entgelt für Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) finanziert werden (NUB-Status 1). Seit 2012 werden DES über das DRG-System abgegolten [10]. Für DES in Unterschenkelgefäßen waren NUB-Entgelte für die Jahre 2007 bis 2011 möglich [11]. Seit 2012 wurden diese ebenfalls über Fallpauschalen (DRGs) finanziert.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Entwicklung des Einsatzes beider Technologien wird im Folgenden über die Fallzahlen sowie die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser zwischen 2008 und 2017 dargestellt. Die Verlaufskurven hierzu sind in Abbildung 1 (DES für Oberschenkelgefäße) und Abbildung 2 (DES für Unterschenkelgefäße) zu finden. Für beide Technologien zeichnet sich ein ähnliches Bild ab: Die Zahl der Fälle sowie die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser nehmen über den Betrachtungszeitraum (2008 bis 2017) insgesamt zu.

Oberschenkelgefäße

Der Einsatz von DES in Oberschenkelgefäße wurde über die folgenden OPS kodiert: Bis zum Jahr 2016 über 8.841.0b bis 8-841.5b und ab 2017 über 8.841.0s/8.841.0t bis 8.841.5s/8.841.5t.

Zwischen 2008 und 2009 sanken die Fälle um 21 % von 210 auf 166. Im Folgejahr stiegen diese wieder (auf 324 Fälle). Im Jahr 2011 hatten sich die Fallzahlen mit 1.242 Fällen fast vervierfacht und erreichten mit 1.772 Fällen einen Höhepunkt im Jahr 2012. Im Folgejahr halbierte sich die Fallzahl nahezu auf 931 und stieg bis zum Ende des Betrachtungszeitraums 2017 kontinuierlich auf das Maximum von 2.230 Fällen. Die Anzahl anwendender Krankenhäuser stieg zwischen 2008 und 2017 kontinuierlich von 76 auf 270, trotz sinkender Fallzahlen in den Jahren 2009 und 2013.

Unterschenkelgefäße

Der Einsatz von DES in Unterschenkelgefäßen wurde in allen betrachteten Jahren über die OPS 8.841.0c bis 8-841.5c kodiert.

Nach einem ähnlichen Muster wie beim Indikationsbereich Oberschenkel verhält sich die Entwicklung der Fallzahlen von DES für Unterschenkelgefäße. Nach einem leichten Absinken der Fallzahlen zwischen 2008 und 2009 von 379 auf 374 Fälle stiegen diese im Jahr 2010 leicht auf 459 Fälle. In den beiden Folgejahren kam es zu einem starken Anstieg der Fälle (2011: 1.053 Fälle und 2012: 1.388 Fälle), gefolgt von einem kurzzeitigen Rückgang auf 1.271 Fälle 2013. Bis zum Ende des Jahres 2017 stiegen die Fallzahlen kontinuierlich auf 2.310 Fälle. Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser nahm über die betrachteten Jahre nahezu kontinuierlich zu (Ausnahme 2016: leichte Verringerung der Anzahl der Krankenhäuser bei gleichzeitiger Fallzahlsteigerung). Im Jahr 2011 fiel die Steigerung der Anzahl anwendender Krankenhäuser um 85 % überproportional stark im Vergleich zu den anderen Jahren aus. Im Jahr 2013 nahm die Anzahl anwendender Krankenhäuser trotz sinkender Fallzahlen leicht zu.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Es wurde eine Vielzahl an einschränkenden Maßnahmen und Vorkommismeldungen für die beiden Produkte Zilver PTX und Eluvia sowie für einzelne Koronarstents (z.B. Cypher, Xience V) identifiziert.

Oberschenkelgefäße

Für das Produkt Zilver PTX (DES für Oberschenkelgefäße) wurden zwei Sicherheitswarnungen im Jahr 2013 veröffentlicht, eine davon für Deutschland [12]. Im gleichen Jahr wurden für jenes Produkt sechs Rückrufe ausgesprochen, ein Rückruf betraf Deutschland [13]. Zwei Sicherheitswarnungen und zwei Rückrufe erfolgten im Jahr 2017 für das Produkt Eluvia, eine für Deutschland [14].

Unterschenkelgefäße

In Unterschenkelgefäßen wurden ausschließlich verschiedene Koronarstents eingesetzt. Informationen zu Sicherheitswarnungen und Rückrufen finden sich im folgenden Abschnitt.

Oberschenkel- und Unterschenkelgefäße

Es wurden ebenfalls Sicherheitswarnungen und Rückrufe für einzelne der vorgestellten Koronarstents identifiziert. Dies traf unter anderem auf die Produkte Cypher und Cypher Select (fünf Sicherheitswarnungen in 2003, 2009 und 2011: zwei davon für Deutschland 2009 und 2011; vier Rückrufe 2009 und 2011) und das Produkt Xience V (vier Sicherheitswarnungen 2009, 2015 und 2017: eine davon für Deutschland 2009; drei Rückrufe 2009, 2015 und 2017) zu.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Es wurde eine Leitlinie (2015) zur Versorgung von PatientInnen mit PAVK in Deutschland identifiziert. In dieser wurde das Management von femoropoplitealen, infrapoplitealen sowie gelenkübergreifenden Läsionen thematisiert. Für keine der betrachteten Indikationen wurden DES ausdrücklich empfohlen [2].

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Oberschenkelgefäße

Für den Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2017 wurden 42 Publikationen zu Primärstudien identifiziert: Vier Publikationen zu drei randomisierten kontrollierten Studien (RCT, LoE Ib), fünf Publikationen zu prospektiven vergleichenden Kohortenstudien (LoE IIb), fünf Publikationen zu retrospektiven vergleichenden Studien (LoE III) und 27 Publikationen zu nichtvergleichenden Studien (LoE IV). Darüber hinaus wurden elf Publikationen zu systematischen Reviews, Metaanalysen und Health-Technology-Assessment-(HTA-)Berichten identifiziert.

Bis zum Jahr 2010 wurden nur vereinzelt Studien mit einer kleinen Populationsgrößen zu DES in Oberschenkelgefäßen veröffentlicht. Im Zeitverlauf vergrößert sich die Evidenzbasis. Sowohl die Anzahl nichtvergleichender Studien (unter anderem Fallserien) als auch die Anzahl an Studien höherer Evidenzlevel stieg über die Jahre. Es kamen außerdem Studien mit höheren Patientenzahlen hinzu. Im Besonderen zwischen den Jahren 2014 und 2016 finden sich vermehrt Publikationen höherer LoE.

In den Publikationen zu den Primärstudien wird eine Fokussierung auf den Stent Zilver PTX ersichtlich, den ersten für Oberschenkelgefäße zugelassenen DES [9]. Dieser wird in 28 von 31 Publikationen thematisiert. In zwei Publikationen werden Ergebnisse zum Stent Eluvia berichtet. Bei einer identifizierten RCT handelt es sich um die SIROCCO-Studie. Ausschließlich in dieser Studie wird das Produkt SMART (BMS mit Medikamentenbeschichtung) untersucht. Da sich die Studie SIROCCO in zwei Phasen teilt, wird zwischen „SIROCCO I“ und „SIROCCO II“ unterschieden. In der SIROCCO-I-Studie wurden den PatientInnen maximal drei und in der SIROCCO-II-Studie maximal zwei DES implantiert. Ergebnisse der SIROCCO-II-Studie wurden bereits im Jahr 2005 von Duda et al. [15] veröffentlicht. An der SIROCCO-Studie war ein deutsches Zentrum (Universitätsklinik Tübingen) beteiligt [16]. Die beiden weiteren identifizierten RCTs untersuchten das Produkt Zilver PTX. Eine RCT ist die gleichnamige Studie ZILVER-PTX von Dake et al. (2011, 2016) [17, 18] und die dritte RCT ist die Studie von Miki et al. (2016) [19]. Weitere RCTs zu DES für Oberschenkelgefäße sind in Registern zu klinischen Studien gelistet. Bereits

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppeneuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildungen umfassen alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildungen einbezogen. Auf der Abszisse ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Auf der Ordinate ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine Überlagerung der Publikationen zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

abgeschlossene Studien sind z.B. ZILVERPASS (NCT01952457) und IMPERIAL (NCT02574481). Die Veröffentlichung von Ergebnissen ist hier abzuwarten. Andere RCTs befinden sich noch in der Phase der Rekrutierung.

Identifizierte systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (LoE Ia und IIa) sind unter anderem die von Jens et al. (2014) [20], Katsanos et al. (2014) [21], Baerlocher et al. (2015) [22] und Antonopoulos et al. (2017) [23]. Ein HTA-Bericht zu DES in Oberschenkelgefäßen ist der vom Institut Health Quality Ontario aus dem Jahr 2015 [24].

Unterschenkelgefäße

Zu DES in Unterschenkelgefäßen wurden 30 Publikationen zu Primärstudien identifiziert: Neun Publikationen zu sechs RCTs (LoE Ib), sechs Publikationen zu prospektiven vergleichenden Kohortenstudien (LoE IIb), eine Publikation zu einer retrospektiven vergleichenden Studie (LoE III) und 14 Publikationen zu nichtvergleichenden Studien (LoE IV). Darüber hinaus wurden 14 Publikationen zu systematischen Reviews, Metaanalysen und HTA-Berichten identifiziert.

Bei den Studien zu DES in Unterschenkelgefäßen werden die verschiedenen Produkte, wie z.B. Cypher, Cypher Select und Taxus, zu nahezu gleichen Teilen untersucht. RCTs zu jener Technologie sind die von Falkowsky et al. (2009) [25] sowie die Studien YUKON-BTX [26, 27], DESTINY [28], ACHILLES [29, 30], IDEAS [31] und PADI [32, 33]. Die erste Veröffentlichung zu einer RCT erschien im Jahr 2009. Der längste Nachbeobachtungszeitraum ist mit fünf Jahren bei der RCT PADI gegeben [33]. Die Studie YUKON-BTX wurde in drei deutschen Einrichtungen (Herz-Zentrum Bad Krozingen, Universitäres Herzzentrum Hamburg, Universitätsklinik Tübingen) durchgeführt [27, 34]. Auch an der multizentrischen Studie DESTINY [35] und an der Durchführung der RCT ACHILLES [36] waren deutsche Einrichtungen beteiligt. Zu DES für Unterschenkelgefäße sind ebenfalls weitere RCTs in Registern zu klinischen Studien gelistet. Eine bereits abgeschlossene Studie ist IDEAS-I (NCT01517997). Hier sind Ergebnisse abzuwarten. Die Studie SAVAL befindet sich derzeit noch in der Phase der Rekrutierung (NCT03551496).

Verschiedene systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (LoE Ia und IIa) betrachten Studien zu DES für Unterschenkelgefäße. Diese umfassen unter anderem Veröffentlichungen von Antoniou et al. (2013) [37], Fusaro et al. (2013) [7], Katsanos et al. (2013) [38], Xiao et al. (2016) [39] oder Zhang et al. (2017) [40]. Ein HTA-Bericht ist z.B. der vom Medical Advisory Secretariat aus dem Jahr 2010 [41].

Oberschenkel- und Unterschenkelgefäße

Drei identifizierte Publikationen betrachten DES für Ober- und Unterschenkelgefäße gemeinsam. Die Ergebnisse werden nicht differenziert nach Indikationsbereich berichtet. Es handelt sich hierbei um zwei systematische Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen von RCTs (LoE Ia [42, 43]) und eine systematische Übersichtsarbeit von Beobachtungsstudien (LoE IIa [44]).

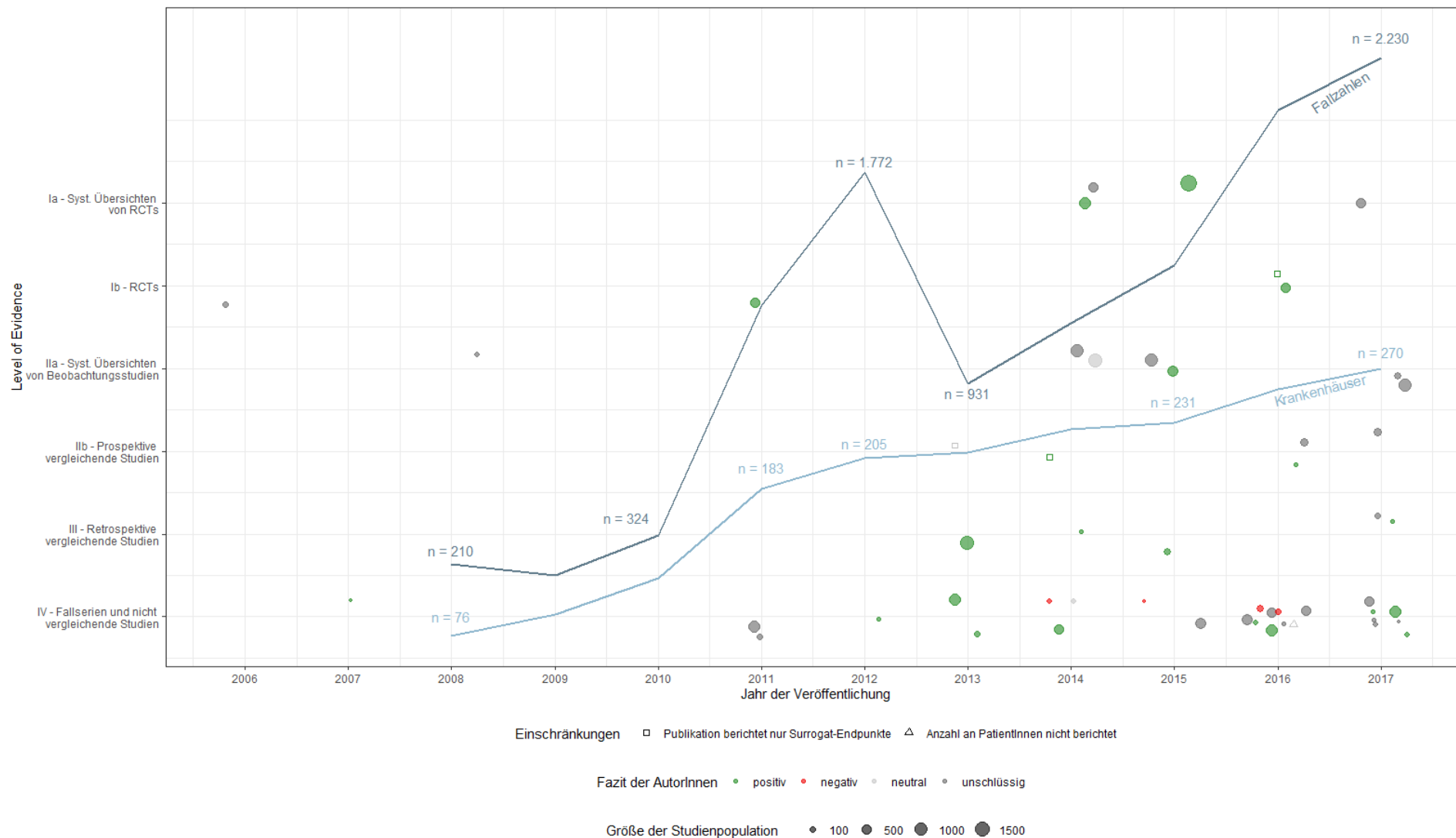


ABBILDUNG 1 ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN, DER ANZAHL ANWENDENDER KRANKENHÄUSER UND DES EVIDENZKÖRPERS, OBERSCHENKELGEFÄßE

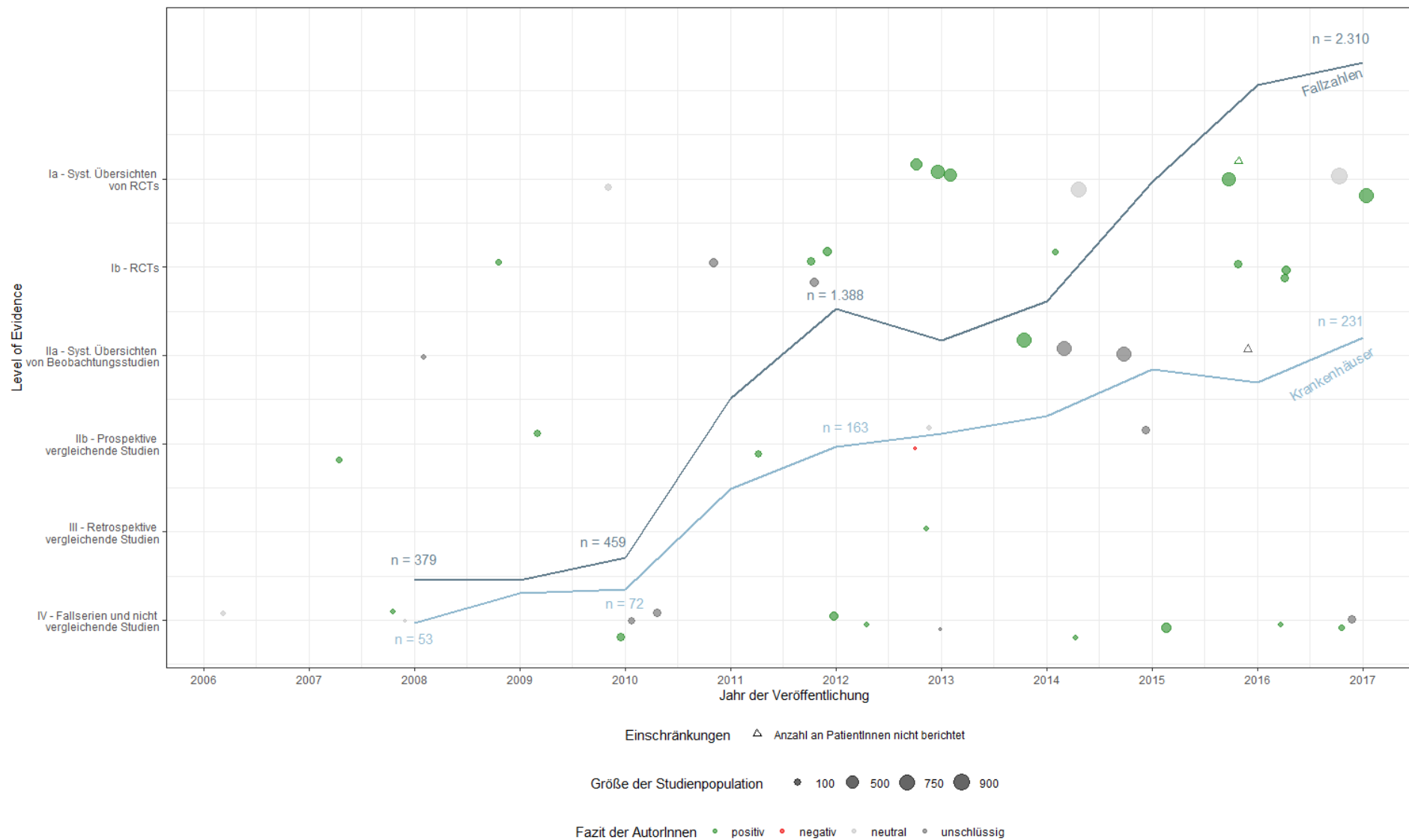


ABBILDUNG 2 ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN, DER ANZAHL ANWENDENDER KRANKENHÄUSER UND DES EVIDENZKÖRPERS, UNTERSCHENKELGEFÄßE

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Oberschenkelgefäße

In den identifizierten Veröffentlichungen zu Primär- sowie Sekundärstudien bei DES in Oberschenkelgefäßen entspricht die Anzahl von Publikationen mit positiver Autorenbewertung ($n = 23$) etwa jener mit unschlüssigen Ergebnissen ($n = 22$). Letztgenannte Ausprägung ist hier vorrangig aus Publikationen zu Studien des LoE IV abzuleiten. Eine neutrale Bewertung ist vier Publikationen zu entnehmen. Bei ebenfalls vier Publikationen ist die Autorenbewertung negativ. In den ersten sechs Jahren (2006 bis 2011) ist eine geringe Publikationsdichte ($n = 4$ unschlüssig, $n = 2$ positiv) zu verzeichnen. Die Publikationen mit positiven Autorenbewertungen betreffen eine Studie des LoE IV (im Jahr 2007 [45]) und eine RCT (2011). AutorInnen der RCT berichten positive Ergebnisse von DES hinsichtlich Sicherheit und Offenheitsraten gegenüber der Kontrollintervention nach einjährigem Follow-up [17].

Ab dem Folgejahr (2012) verdichten sich die Publikationen ($n = 47$). Hierbei handelt es sich um Veröffentlichungen zu Studien aller betrachteten LoE (Ia-IV). Eine Vielzahl der Publikationen schließt mit positiven oder unschlüssigen Bewertungen ($n = 20$ bzw. $n = 18$ von insgesamt 46). Negative Autorenbewertungen finden sich nur vereinzelt für nichtvergleichende Studien bzw. Fallserien (LoE IV, $n = 4$) [46–49]. Seit 2013 mehren sich zudem Publikationen zu Studien mit großen Patientenzahlen. In den Jahren 2014 bis 2016 finden sich vermehrt Publikationen von Studien der höheren LoE Ia, Ib und IIa ($n = 12$) mit ausschließlich positiven ($n = 7$), unschlüssigen ($n = 4$) oder neutralen ($n = 1$) Bewertungen. Unter anderem wird in den Publikationen zu RCTs (ZILVER-PTX [18] und der Studie von Miki et al. [19]), beide veröffentlicht 2016, von positiven Ergebnissen zum Stent Zilver PTX berichtet. So heißt es in der Publikation von Miki et al. (2016) [18], dass der Einsatz des DES eine verringerte Restenoserate mit sich bringt. Ein wenig abgeschwächt führt sich diese Dichte an Publikationen im Jahr 2017 fort, basiert jedoch nur noch auf unschlüssigen Bewertungen für die höheren LoE.

Unterschenkelgefäße

Bei den DES für Unterschenkelgefäße überwiegen Veröffentlichungen mit positiven und unschlüssigen Autorenbewertungen ($n = 26$ bzw. $n = 11$; neutral: $n = 6$, negativ: $n = 1$ von insgesamt 44). Zu Beginn des Beobachtungszeitraums (2006 bis 2010) erscheint eine Vielzahl an Veröffentlichungen zu Studien mit kleinen Patientenzahlen. Studien aller LoE sind vertreten. Bis zum Jahr 2010 werden vorrangig Publikationen zu nichtrandomisierten klinischen Studien (LoE IIb bis IV, mit jeweils einer Ausnahme: LoE Ib, IIa) publiziert. In diesen wird von positiven, neutralen oder unschlüssigen Ergebnissen berichtet. Ab dem Jahr 2011 werden vermehrt Publikationen zu Studien der hohen LoE Ia, Ib und IIa (insgesamt $n = 20$) veröffentlicht, zum großen Teil mit positiven Schlussfolgerungen ($n = 13$). Die Zahl von Publikationen zu Studien mit niedrigem LoE (LoE III: $n = 1$ und LoE IV: $n = 8$) nimmt ab. Für den gesamten Beobachtungszeitraum wurde nur eine Publikation mit negativer Schlussfolgerung veröffentlicht (2013: LoE IIb [50]).

In einer RCT, berichtet von Falkowsky et al. (2009), wurde der Koronarstent Cypher untersucht. Die AutorInnen berichten vom DES als einer wirksamen und sicheren Technologie, die den ursprünglichen Durchfluss im Gefäß wiederherstellt und ein geringeres Risiko der Restenose indiziert [25]. Auch in der Studie YUKON-BTX werden positive Ergebnisse zur Untersuchung eines Koronarstents vorgestellt. Hier heißt es, dass bei Einsatz des Stents Yukon eine höhere ereignisfreie Überlebensrate und eine gesenkte Amputationsrate gegeben seien [27, 34].

Ober- und Unterschenkelgefäße

Alle drei Publikationen, die keine getrennte Betrachtung der DES nach Indikationsbereich zulassen, schließen mit positiven Autorenbewertungen. Dies ist unter anderem die Veröffentlichung von Simpson et al. (2013) [42]. Die AutorInnen schätzen DES neben DEB und selbstexpandierenden Stents als die vielversprechendste Technologie zur Behandlung der PAVK ein, thematisieren allerdings auch die Notwendigkeit weiterer Forschungsaktivität hierzu [42].

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Oberschenkelgefäße

Zwei der drei identifizierten RCTs zu DES für Oberschenkelgefäße weisen ein hohes Verzerrungspotenzial (VZP) auf Studienebene auf. Dies betrifft die Studien SIROCCO I (Duda et al.; 2002 [51], 2006 [52]) sowie die Studie von Miki et al. (2016) [19]. Einzig bei der ZILVER-PTX-Studie (Dake et al.; 2011 [17], 2013 [53], 2016 [18]) ist ein niedriges VZP gegeben.

Unterschenkelgefäße

Bei den RCTs zu DES für Unterschenkelgefäße weisen drei von sechs Studien ein hohes VZP auf. Dies sind die Studien DESTINY (Bosiers et al.; 2012 [28]) und PADI (Spreen et al.; 2016 [32], 2017 [33]) sowie die Studie von Falkowsky et al. (2009) [25]. RCTs mit niedrigem VZP sind die YUKON-BTX (Rastan et al.; 2011 [26], 2012 [27]), ACHILLES (Scheinert et al. 2012 [29], Katsanos et al. 2016 [30]) und IDEAS (Siablis et al. 2014 [31]).

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Oberschenkelgefäße

Eine geringe Publikationsanzahl zwischen 2006 und 2011 geht mit einem enormen Anstieg sowohl der Fallzahlen als auch der anwendenden Krankenhäuser einher. Die Veröffentlichung zu einer RCT mit positiven Schlussfolgerungen kann zumindest in den Jahren 2011 und 2012 zu den Kennzahlenverläufen beigetragen haben. Die Evidenzentwicklung für DES in Oberschenkelgefäßen verdichtete sich ab dem Jahr 2013 sowohl in der Quantität der Studien auf geringem sowie höherem Evidenzlevel als auch hinsichtlich der Größe der Patientenpopulation. Außer vereinzelt Studien mit negativen Schlussfolgerungen setzt sich der Evidenzkörper aus Publikationen mit positiven und unschlüssigen Autorenbewertungen zusammen. Dies spiegelt sich in steigenden Fallzahlen wider, mit Ausnahme des Jahres 2013. Hier gab es einen Einbruch der Fallzahlen, der auf die Veröffentlichung von Sicherheitswarnungen und Rückrufen zurückzuführen sein kann. Trotzdem stieg gleichzeitig die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser. Eine Studie mit den höchsten Evidenzlevels mit gleichzeitig hoher Patientenzahl sowie positiven Ergebnissen wird erstmals 2014 für das Produkt Zilver PTX publiziert. Publikationen zu Studien gleicher Charakteristika folgten in den Jahren darauf. Dies könnte ein Grund für die Fallzahlsteigerungen in der weiteren Betrachtung sein.

Zudem können NUB-Entgelte zwischen 2009 und 2011 zu einer Fallzahlsteigerung in diesen Jahren beigetragen haben, ebenso der Wechsel in das Fallpauschalensystem im Jahr 2012. DRG-Splits führten zu höheren Abrechnungsentgelten und bilden Ressourcenverbräuche detaillierter ab. Generell verlaufen die An- und Abstiege in den Fallzahlen sehr steil. Ein Grund ist hier womöglich, dass seit dem Jahr 2011 immer wieder das Produkt Zilver PTX, als erster für Oberschenkelgefäße zugelassener Stent, in Studien untersucht wurde. Gegenüber dem alleinigen Einsatz von Koronarstents, wie bei den Unterschenkelgefäßen, war hier kein ergebnisunsicherer Wechsel des Indikationsgebietes notwendig (sog. Off-Label-Use [54]).

Zusammenfassend zeigt sich eine Verdichtung des Evidenzkörpers sowohl hinsichtlich der Evidenzlevel als auch hinsichtlich der Quantität der Studien ab dem Jahr 2013. Dies scheint sich in der Entwicklung der Fallzahlen widerzuspiegeln. Der Verlauf der Fallzahlen wird kurzzeitig unterbrochen, womöglich aufgrund einer Serie an Sicherheitswarnungen und Rückrufen. Der steile Anstieg in den ersten Jahren der Technologienutzung scheint weniger eindeutig mit dem Evidenzkörper begründbar.

Unterschenkelgefäße

Eine geringe Publikationsanzahl, jedoch überwiegend mit positiven Schlussfolgerungen (auch eine RCT) zwischen 2006 und 2011 geht mit einem steilen Anstieg sowohl der Fallzahlen als auch der anwendenden Krankenhäuser einher. Die Evidenzentwicklung für DES in Unterschenkelgefäßen verdichtete sich ab dem Jahr 2012 in der Quantität der Studien auf geringem sowie höherem Evidenzlevel. Dies spiegelt

sich in steigenden Fallzahlen wider (mit Ausnahme des Jahres 2013). Die Veröffentlichung von Sicherheitswarnungen und Rückrufen verwendeter Koronarstents scheint die positive Entwicklung nicht beeinflusst zu haben, ggf. wurde der Einsatz von Koronarstents durch Produkte anderer Hersteller kompensiert. Ein potenzieller Grund für den leichten Rückgang der Fallzahlen im Jahr 2013 kann nicht eindeutig benannt werden. Ein Einfluss der Finanzierungsinstrumente ist nicht zu vermuten.

Zusammenfassend zeigt sich eine Verdichtung des Evidenzkörpers sowohl hinsichtlich der Evidenzlevel als auch hinsichtlich der Quantität der Studien ab dem Jahr 2012. Dies scheint sich auch in den Fallzahlen widerzuspiegeln.

LITERATUR

1. Baumann F, Diehm N (2012) Drug-eluting-Devices in den Beinschlagadern. Update 2012. Zeitschrift für Gefäßmedizin 9(1):6–10
2. Lawall H, Huppert P, Rümenapf G (2015) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. AWMF-Register Nr. 065/003 Entwicklungsstufe 3
3. Spiliopoulos S, Theodosiadou V, Katsanos K, Kitrou P, Kagadis GC, Siablis D, Karnabatidis D (2015) Long-Term Clinical Outcomes of Infrapopliteal Drug-Eluting Stent Placement for Critical Limb Ischemia in Diabetic Patients. J Vasc Interv Radiol 26(10):1423–1430. doi:10.1016/j.jvir.2015.06.034
4. Scheller B, Levenson B, Joner M, Zahn R, Klauss V, Naber C, Schächinger V, Elsässer A (2011) Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter. Kardiologie 5(6):411–435. doi:10.1007/s12181-011-0375-6
5. Lammer J, Bosiers M, Zeller T, Schillinger M, Boone E, Zaugg MJ, Verta P, Peng L, Gao X, Schwartz LB (2011) First clinical trial of nitinol self-expanding everolimus-eluting stent implantation for peripheral arterial occlusive disease. J Vasc Surg 54(2):394–401. doi:10.1016/j.jvs.2011.01.047
6. Aghel A, Armstrong EJ (2014) Recent advances in self-expanding stents for use in the superficial femoral and popliteal arteries. Expert Rev Cardiovasc Ther 12(7):833–842. doi:10.1586/14779072.2014.918505
7. Fusaro M, Cassese S, Ndrepepa G, Tepe G, King L, Ott I, Nerad M, Schunkert H, Kastrati A (2013) Drug-eluting stents for revascularization of infrapopliteal arteries: updated meta-analysis of randomized trials. JACC Cardiovasc Interv 6(12):1284–1293. doi:10.1016/j.jcin.2013.08.007
8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2010) Basiswissen Kodieren: Eine kurze Einführung in die Anwendung von ICD-10-GM und OPS. Überarbeitete Neuauflage: Stand 2010. <https://www.dimdi.de/static/.downloads/deutsch/basiswissen-kodieren-2010.pdf>. Zugegriffen: 20. Januar 2020
9. Zechmeister-Koss I FS (2014) Medikamentenfreisetzende Stents bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Decision Support Dokument Nr. 75
10. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2009: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. https://www.g-drg.de/content/download/2121/14516/version/1/file/Aufstellung_Informationen_NUB_2009_090203.pdf. Zugegriffen: 27. November 2019
11. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2007: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. https://www.g-drg.de/content/download/1534/10938/version/6/file/Aufstellung_Information_NUB_2007.pdf. Zugegriffen: 27. November 2019
12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2013) Sicherheitsinformation zum Produkt Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent, Cook Ireland Ltd. Kundeninfo, 08.02.2013. Dringende Field Safety Notice. Handelsname des betroffenen Produktes: Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent, FSCA-Kennung: 2012C0005, Art der Maßnahme: Änderung der Etikettierung. Datum: 19. Dezember 2012. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/DE/11/2013/08008-12_kundeninfo_de.pdf?__blob=publicationFile&v=4. Zugegriffen: 06. Dezember 2019
13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2013) Rückruf des Stentsystems Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent, Cook Ireland Limited. Kundeninfo, 06.05.2013. Dringende Field Safety Notice. Handelsname des betroffenen Produktes: Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent. FSCA-Kennung: 2013C0003 (in direktem Zusammenhang mit der im Dezember 2012 erteilten Field Safety Notice, FSCA-Kennung: 2012C0005). Art der Maßnahme: Sicherheitsmaßnahme (FSCA). Datum: 19.04.2013. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/DE/11/2013/02316-13_kundeninfo_de.pdf?__blob=publicationFile&v=4. Zugegriffen: 06. Dezember 2019

14. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2017) Dringende Sicherheitsinformation zu ELUVIA Drug-Eluting Vascular Stent System von Boston Scientific Corporation Marlborough. Kundeninfo, 06.11.2017. Sicherheitshinweis - Dringender Rückruf eines Medizinproduktes Eluvia™ 150 mm und Innova™ 180 mm & 200 mm Stentsysteme. Referenz: 92169170-FA. November 2017. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/DE/11/2017/10918-17_kundeninfo_de.pdf?__blob=publicationFile&v=1. Zugegriffen: 06. Dezember 2019
15. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Mudde C, Tielemans H, Bérégi JP (2005) Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial. *J Vasc Interv Radiol* 16(3):331–338. doi:10.1097/01.RVI.0000151260.74519.CA
16. ClinicalTrials.gov (2010) A Study of the SMART Stent in the Treatment SFA Disease. (SIROCCO). NCT00232869
17. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS (2011) Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv* 4(5):495–504. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324
18. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T (2016) Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial. *Circulation* 133(15):1472–83; discussion 1483. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900
19. Miki K, Fujii K, Shibuya M, Fukunaga M, Imanaka T, Tamaru H, Nishimura M, Horimatsu T, Honda Y, Fitzgerald PJ, Masuyama T, Ishihara M (2016) Comparing the vascular response in implantation of self-expanding, bare metal nitinol stents or paclitaxel-eluting nitinol stents in superficial femoral artery lesions: a serial optical frequency domain imaging study. *EuroIntervention* 12(12):1551–1558. doi:10.4244/EIJ-D-15-00399
20. Jens S, Conijn AP, Koelemay MJW, Bipat S, Reekers JA (2014) Randomized trials for endovascular treatment of infrainguinal arterial disease: systematic review and meta-analysis (Part 1: Above the knee). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 47(5):524–535. doi:10.1016/j.ejvs.2014.02.011
21. Katsanos K, Spiliopoulos S, Karunanithy N, Krokidis M, Sabharwal T, Taylor P (2014) Bayesian network meta-analysis of nitinol stents, covered stents, drug-eluting stents, and drug-coated balloons in the femoropopliteal artery. *J Vasc Surg* 59(4):1123–1133.e8. doi:10.1016/j.jvs.2014.01.041
22. Baerlocher MO, Kennedy SA, Rajebi MR, Baerlocher FJ, Misra S, Liu D, Nikolic B (2015) Meta-analysis of drug-eluting balloon angioplasty and drug-eluting stent placement for infrainguinal peripheral arterial disease. *J Vasc Interv Radiol* 26(4):459–73.e4; quiz 474. doi:10.1016/j.jvir.2014.12.013
23. Antonopoulos CN, Mylonas SN, Moulakakis KG, Sergentanis TN, Sfyroeras GS, Lazaris AM, Kakisis JD, Vasdekis SN (2017) A network meta-analysis of randomized controlled trials comparing treatment modalities for de novo superficial femoral artery occlusive lesions. *J Vasc Surg* 65(1):234–245.e11. doi:10.1016/j.jvs.2016.08.095
24. McGuire T Paclitaxel Drug-Eluting Stents in Peripheral Arterial Disease: A Health Technology Assessment
25. Falkowski A, Poncyljusz W, Wilk G, Szczerbo-Trojanowska M (2009) The evaluation of primary stenting of sirolimus-eluting versus bare-metal stents in the treatment of atherosclerotic lesions of crural arteries. *Eur Radiol* 19(4):966–974. doi:10.1007/s00330-008-1225-1

26. Rastan A, Tepe G, Krankenberg H, Zahorsky R, Beschorner U, Noory E, Sixt S, Schwarz T, Brechtel K, Böhme C, Neumann F-J, Zeller T (2011) Sirolimus-eluting stents vs. bare-metal stents for treatment of focal lesions in infrapopliteal arteries: a double-blind, multi-centre, randomized clinical trial. *Eur Heart J* 32(18):2274–2281. doi:10.1093/eurheartj/ehr144
27. Rastan A, Brechtel K, Krankenberg H, Zahorsky R, Tepe G, Noory E, Schwarzwälder U, Macharzina R, Schwarz T, Bürgelin K, Sixt S, Tübler T, Neumann F-J, Zeller T (2012) Sirolimus-eluting stents for treatment of infrapopliteal arteries reduce clinical event rate compared to bare-metal stents: long-term results from a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 60(7):587–591. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.035
28. Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, Torsello G, Zeller T, Deloose K, Schmidt A, Tessarek J, Vinck E, Schwartz LB (2012) Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 55(2):390–398. doi:10.1016/j.jvs.2011.07.099
29. Scheinert D, Katsanos K, Zeller T, Koppensteiner R, Commeau P, Bosiers M, Krankenberg H, Baumgartner I, Siablis D, Lammer J, van Ransbeeck M, Qureshi AC, Stoll H-P (2012) A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial. *J Am Coll Cardiol* 60(22):2290–2295. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.989
30. Katsanos K, Spiliopoulos S, Diamantopoulos A, Siablis D, Karnabatidis D, Scheinert D (2016) Wound Healing Outcomes and Health-Related Quality-of-Life Changes in the ACHILLES Trial: 1-Year Results From a Prospective Randomized Controlled Trial of Infrapopliteal Balloon Angioplasty Versus Sirolimus-Eluting Stenting in Patients With Ischemic Peripheral Arterial Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 9(3):259–267. doi:10.1016/j.jcin.2015.10.038
31. Siablis D, Kitrou PM, Spiliopoulos S, Katsanos K, Karnabatidis D (2014) Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting for the treatment of infrapopliteal long-segment arterial occlusive disease: the IDEAS randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 7(9):1048–1056. doi:10.1016/j.jcin.2014.04.015
32. Spreen MI, Martens JM, Hansen BE, Knippenberg B, Verhey E, van Dijk LC, Vries J-PPM de, Vos J-A, Borst GJ de, Vonken E-JPA, Wever JJ, van Statius Eps RG, Mali WPTM, van Overhagen H (2016) Percutaneous Transluminal Angioplasty and Drug-Eluting Stents for Infrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia (PADI) Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 9(2):e002376. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002376
33. Spreen MI, Martens JM, Knippenberg B, van Dijk LC, Vries J-PPM de, Vos JA, Borst GJ de, Vonken E-JPA, Bijlstra OD, Wever JJ, van Statius Eps RG, Mali WPTM, van Overhagen H (2017) Long-Term Follow-up of the PADI Trial: Percutaneous Transluminal Angioplasty Versus Drug-Eluting Stents for Infrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia. *J Am Heart Assoc* 6(4). doi:10.1161/JAHA.116.004877
34. ClinicalTrials.gov (2014) YUKON-drug-eluting Stent Below The Knee - Randomised Double-blind Study (YUKON-BTK). NCT00664963, Bd 60
35. ClinicalTrials.gov (2010) Drug Eluting Stents In The Critically Ischemic Lower Leg (DESTINY). NCT00510393, Bd 55
36. ClinicalTrials.gov (2011) Comparing Angioplasty and DES in the Treatment of Subjects With Ischemic Infrapopliteal Arterial Disease (ACHILLES). NCT00640770, Bd 9
37. Antoniou G, Chalmers N, Kanesalingham K, MRCS, Antoniou SA, Schiro A, Serracino-Inglott F, Smyth JV, ChM, Murray D Meta-Analysis of Outcomes of Endovascular Treatment of Infrapopliteal Occlusive Disease With Drug-Eluting Stents

38. Katsanos K, Spiliopoulos S, Diamantopoulos A, Karnabatidis D, Sabharwal T, Siablis D (2013) Systematic review of infrapopliteal drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36(3):645–658. doi:10.1007/s00270-013-0578-2
39. Xiao Y, Chen Z, Yang Y, Kou L (2016) Network meta-analysis of balloon angioplasty, nondrug metal stent, drug-eluting balloon, and drug-eluting stent for treatment of infrapopliteal artery occlusive disease. *Diagn Interv Radiol* 22(5):436–443. doi:10.5152/dir.2016.15430
40. Zhang J, Xu X, Kong J, Xu R, Fan X, Chen J, Zheng X, Ma B, Sun M, Ye Z, Liu P (2017) Systematic Review and Meta-Analysis of Drug-Eluting Balloon and Stent for Infrapopliteal Artery Revascularization. *Vasc Endovascular Surg* 51(2):72–83. doi:10.1177/1538574416689426
41. Medical Advisory Secretariat (2010) Stenting for peripheral artery disease of the lower extremities: an evidence-based analysis.
42. Simpson EL, Michaels JA, Thomas SM, Cantrell AJ (2013) Systematic review and meta-analysis of additional technologies to enhance angioplasty for infrainguinal peripheral arterial occlusive disease. *Br J Surg* 100(9):1128–1137. doi:10.1002/bjs.9196
43. Canaud L, Ozdemir BA, Belli A-M, Loftus IM, Thompson MM, Hinchliffe RJ (2014) Infrainguinal angioplasty with drug-eluting stents and balloons. *J Vasc Surg* 59(6):1721–1736. doi:10.1016/j.jvs.2014.03.235
44. Pietzsch JB, Geisler BP, Garner AM, Zeller T, Jaff MR (2014) Economic analysis of endovascular interventions for femoropopliteal arterial disease: a systematic review and budget impact model for the United States and Germany. *Catheter Cardiovasc Interv* 84(4):546–554. doi:10.1002/ccd.25536
45. Feiring AJ, Wesolowski AA (2007) Antegrade popliteal artery approach for the treatment of critical limb ischemia in patients with occluded superficial femoral arteries. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 69(5):665–670. doi:10.1002/ccd.21069
46. Tomoi Y, Kuramitsu S, Soga Y, Aihara H, Ando K, Nobuyoshi M (2015) Vascular response after Zilver PTX stent implantation for superficial femoral artery lesions: serial optical coherence tomography findings at 6 and 12 months. *J Endovasc Ther* 22(1):41–47. doi:10.1177/1526602814566577
47. Fujihara M, Utsunomiya M, Higashimori A, Yokoi Y, Nakamura M (2016) Outcomes of Zilver PTX stent implantation for the treatment of complex femoropopliteal artery disease. *Heart Vessels* 31(2):152–157. doi:10.1007/s00380-014-0596-2
48. Iida O, Takahara M, Soga Y, Hirano K, Yamauchi Y, Zen K, Kawasaki D, Nanto S, Yokoi H, Uematsu M (2016) The Characteristics of In-Stent Restenosis After Drug-Eluting Stent Implantation in Femoropopliteal Lesions and 1-Year Prognosis After Repeat Endovascular Therapy for These Lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 9(8):828–834. doi:10.1016/j.jcin.2016.01.007
49. Kang WY, Campia U, Didier RJ, Kiramijyan S, Koifman E, Negi SI, Lipinski MJ, Baker NC, Escarcega RO, Torguson R, Waksman R, Bernardo NL (2016) A single center experience of Zilver PTX for femoro-popliteal lesions. *Cardiovasc Revasc Med* 17(6):399–403. doi:10.1016/j.carrev.2016.02.004
50. Paraskevopoulos I, Spiliopoulos S, Davlouros P, Karnabatidis D, Katsanos K, Alexopoulos D, Siablis D (2013) Evaluation of below-the-knee drug-eluting stents with frequency-domain optical coherence tomography: neointimal hyperplasia and neoatherosclerosis. *J Endovasc Ther* 20(1):80–93. doi:10.1583/12-4091.1
51. Duda SH, Pusich B, Richter G, Landwehr P, Oliva VL, Tielbeek A, Wiesinger B, Hak JB, Tielemans H, Ziemer G, Cristea E, Lansky A, Bérégi JP (2002) Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: six-month results. *Circulation* 106(12):1505–1509. doi:10.1161/01.cir.0000029746.10018.36

52. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Jaff MR, Mudde C, Tielemans H, Beregi J-P (2006) Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 13(6):701–710. doi:10.1583/05-1704.1
53. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Snyder SA, O'Leary EE, Tepe G, Scheinert D, Zeller T (2013) Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 61(24):2417–2427. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.034
54. Timke J (2015) Der “Off-Label-Use” von Medizinprodukten – Medizinproduktrechtliche Bewertung und produkthaftungsrechtliche Divergenzen. *MedR* 33(9):643–649. doi:10.1007/s00350-015-4083-2

Selbstexpandierende, nichtmedikamentenbeschichtete Koronarstents

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper ist gekennzeichnet durch eine geringe Anzahl an Publikationen (n = 15) zu Studien der Evidenzlevel (LoE) Ib bis IV. Die Mehrzahl der Publikationen schließt mit positiven Autorenbewertungen.
- Die Technologie ist seit 2009 zugelassen. Die Fallzahlen sowie die Anzahl anwendender Krankenhäuser sinken im Betrachtungszeitraum 2014 bis 2017 rapide ab.
- Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen scheint nicht gegeben zu sein. Ab dem Jahr 2015 werden zwar Ergebnisse zu Studien (LoE III und IV) mit großen Populationen veröffentlicht, eine aussagekräftige Evidenz liegt jedoch nicht vor.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Eine Möglichkeit der Behandlung von Gefäßverschlüssen im Koronarbereich ist der Einsatz von Stents. Ziel ist die Wiedereröffnung des Gefäßes. Unterschieden wird unter anderem in selbstexpandierende und ballonexpandierende Metallstents (bare metal stents, BMS). Diese werden im Rahmen einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) eingesetzt [1]. Die ersten selbstexpandierenden Koronarstents wurden bereits im Jahr 1986 implantiert [2]. Hierbei handelte es sich um Stents aus einer Kobalt-Chrom- und Platinlegierung. Stents unterlagen einer stetigen Weiterentwicklung (z.B. Medikamentenbeschichtung) [2, 3].

Die selbstexpandierenden Stents bestehen heute aus Nitinol, einer Legierung aus Nickel und Titan, die unter anderem die Materialeigenschaften Biokompatibilität und Korrosionsbeständigkeit mitbringen [4, 5]. Eine weitere Eigenschaft einer Nitinol-Legierung ist ihr Memory-Effekt im Sinne eines Formgedächtnisses. Die selbstexpandierenden Stents dehnen sich 20 bis 30 Minuten nach Implantation bei 37 Grad Körpertemperatur aus, passen sich dem Gefäß an (sog. aktive Gefäßapposition) und weisen dabei eine ähnlich hohe Radialkraft wie BMS auf [3, 5]. Zur Unterstützung der Platzierung sind die selbstexpandierenden Stents mittlerweile mit radioaktiven Markern versehen, die diese über bildgebende Verfahren für den Operateur sichtbar machen [4, 6]. Selbstexpandierende Stents sind aufgrund ihrer Eigenschaften bei bestimmten Diagnosen als eigenständige Therapieoption angesehen, z.B. in Bypassgefäßen und großlumigen Bifurkationsgefäßen [3, 7]. Damit nehmen selbstexpandierende Stents im Gegensatz zur interventionellen angiologischen Therapie lediglich eine Nischenrolle ein. Sie können neben der klassischen Zylinderform eines Stents auch andere Formen aufweisen [8]. Stents mit gleichem Durchmesser über die gesamte Stent-Länge sind die Produkte RADIUS (Hersteller: Boston Scientific, USA) und Stentys (Stentys SA, Frankreich). Ein weiteres Produkt mit dieser Formgebung ist der CardioMind Sparrow (CardioMind Inc., USA). Es handelt sich hier um einen sehr schmalen Stent, der in der komplexen Koronaranatomie geringvolumiger Gefäße eingesetzt werden kann [6]. Die Stents vProtect Luminal Shield (Prescient Medical Inc., USA) und Cappella Sideguard (Cappella Inc., USA) weisen eine Kegel- bzw. Trompetenform auf. Letzterer kann z.B. an Gefäßverzweigungen Anwendung finden [9].

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Mit einer Ausnahme wurden alle Produkte mit einem CE-Kennzeichen versehen. Der Cappella Side-guard Stent und der vProtect Luminal Shield Stent erhielten im Jahr 2009 ein CE-Kennzeichen. Im Jahr darauf (2010) wurden die Produkte CardioMind Sparrow und Stentys CE-zertifiziert. Der RADIUS-Stent wurde bereits 1998 von der FDA in den USA zugelassen, erhielt allerdings kein CE-Kennzeichen.

Die Technologie wird erstmalig 2011 in den Listen für Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) genannt (Status 4). Ein Innovationsentgelt (NUB-Status 1) kann seit dem Jahr 2014 für den Einsatz von zwei und mehr Stents (Status 1) durch Krankenhäuser verhandelt werden. Für den Einsatz eines einzelnen Stents ist kein NUB-Entgelt vorgesehen (Status 2).

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Technologie wird seit 2014 über den Operationen-und-Prozedurenschlüssel-(OPS-)Code 8-83.d.1 abgebildet. Es liegen Fallzahlen und die Anzahl anwendender Krankenhäuser für einen Zeitraum von drei Jahren (2014 bis 2017) vor (vgl. Abbildung). Hier ist für beide Kennzahlen ein rapides Absinken der Werte zu beobachten. Lag die Anzahl der behandelten Fälle im Jahr 2014 bei $n = 138$, halbierten sich diese im Folgejahr auf 67 Fälle und verringerten sich weiterhin bis zum Jahr 2017 um mehr als die Hälfte auf 30 Fälle. Im Jahr 2014 wendeten $n = 49$ Krankenhäuser die Technologie an, im Jahr 2015 waren es $n = 35$ Krankenhäuser und im Jahr 2017 $n = 20$ Krankenhäuser.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Für die Technologie wurden keine einschränkenden Maßnahmen oder Vorkommismeldungen, wie z.B. Sicherheitswarnungen oder Rückrufe, identifiziert.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Es wurde eine Leitlinie identifiziert. Diese wurde im Jahr 2014 veröffentlicht und bezieht sich auf selbst-expandierende Stents zur primären perkutanen Koronarintervention (PCI) bei ST-Hebungsmyokardinfarkt. In der Leitlinie wird unter anderem auf die Problematik einer möglichen unvollständigen Stent-Apposition hingewiesen. Erste positive Ergebnisse wurden bereits für bei Surrogat-Endpunkten gezeigt. Allerdings sollten große klinische Studien abgewartet werden, bevor die Technologie empfohlen werden könne [10].

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Für den Betrachtungszeitraum 2012 bis 2017 wurden insgesamt 15 relevante Publikationen identifiziert. Hierbei handelt es sich um Veröffentlichungen zu Studien der Evidenzlevel (LoE) Ib, IIb, III und IV. Dies umfasst drei Publikationen zu zwei RCTs (LoE Ib [11–13]), zwei Publikationen zu prospektiven vergleichenden Studien (LoE IIb [14, 15]), eine Publikation zu einer retrospektiven vergleichenden Studie (LoE III [16]) und neun Publikationen zu nichtvergleichenden Studien oder Fallserien (LoE IV [17–25]). Es wurden keine Publikationen zu systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen oder Health-Technology-Assessment-(HTA-)Berichten identifiziert.

Zwischen 2012 und 2015 wurden neben nichtvergleichenden Studien und Fallserien (n = 3), auch Publikationen zu Studien höherer LoE veröffentlicht (LoE Ib: n = 3, LoE IIb: n = 2). In den Jahren 2016 und 2017 hingegen werden fast ausschließlich Veröffentlichungen zu Studien des niedrigen LoE IV (n = 6) sowie eine Veröffentlichung zu einer retrospektiven vergleichenden Studie (LoE III) publiziert. Zwei Drittel der Publikationen (10/15) basieren auf Auswertungen kleiner Studienpopulationen und reichen von n = 10 [17] bis n = 109 PatientInnen [25]. Im Zeitverlauf mehren sich Publikationen (5/15), in denen von großen Studienpopulationen berichtet wird (LoE III: n = 1, LoE IV: n = 4). Publikationen mit vielen PatientInnen beschränken sich allerdings insgesamt auf zwei Studien: Über die APPOSITION III-Studie (n=965 ProbandInnen) wird in den Jahren 2015 [21] und 2016 (LoE III) [16] sowie zweimal 2017 [19, 22] berichtet. Eine Studie von Gaede et al. (2017) [18] basiert auf einer Studienpopulation von 314 PatientInnen.

Ergebnisse der RCT APPOSITION II werden in zwei Publikationen von van Geuns et al. (2012) [11] und Nakatani et al. (2015) [12] berichtet. In letztgenannter Veröffentlichung wurden ausschließlich Surrogat-Endpunkte untersucht. APPOSITION II wurde an neun europäischen Zentren umgesetzt. Mit dem Fachbereich der Kardiologie an der Charité Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin) war auch ein deutsches Zentrum beteiligt. Die Bezeichnung APPOSITION wird auch als Titel weiterer Studien (APPOSITION I bis V) verschiedener Evidenzlevel verwendet, in denen ausschließlich das Produkt

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

Stentys untersucht wird. Ein Beispiel ist die Studie APPOSITION I [26], eine nichtrandomisierte klinische Studie (LoE IV), deren Ergebnisse bereits im Jahr 2011 veröffentlicht wurden.

Im Register zu klinischen Studien Clinicaltrials.gov sind weitere RCTs zu den betrachteten Stents gelistet. Hierzu zählt die SCORES-Studie (NCT00781573), in welcher der RADIUS-Stent untersucht wurde [27, 28]. Zwei weitere RCTs sind die APPOSITION-II-Studie (NCT01008085), die bereits abgeschlossen ist und deren Ergebnisse abzuwarten sind, sowie die APPOSITION-V-Studie (NCT01732341), die sich derzeit in einer Bearbeitungsphase befindet.

In den ersten Jahren des Betrachtungszeitraums (2012 bis 2014) werden verschiedene Produkte (d.h. Stentys, vProtect Luminal Shield und Cappella Sideguard) in sechs Publikationen untersucht. Im Jahr 2012 wird die erste Publikation zu Stentys veröffentlicht [11]. Zwischen 2015 und 2017 werden ausschließlich Stentys in insgesamt neun Publikationen [12, 16, 18–22, 24, 25] thematisiert. Auch in der Gesamtbetrachtung ist eine Fokussierung auf das Produkt Stentys zu erkennen (10 von 15 Publikationen). In keiner der identifizierten Publikationen werden die Produkte RADIUS und CardioMind Sparrow untersucht. Vergleichsinterventionen relevanter Studien sind unter anderem die BMS Multi-Link Vision (Abbott Laboratories, USA) und Driver (Medtronic, USA) [11, 12].

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Im Betrachtungszeitraum dominieren Veröffentlichungen mit positiven ($n = 9$ [11, 12, 16, 19–21, 23–25]) und unschlüssigen ($n = 4$ [15, 17, 18, 22]) Bewertungen durch die AutorInnen. Jeweils eine Veröffentlichung schließt mit einer neutralen [13] bzw. einer negativen [14] Autorenbewertung. Hinsichtlich der Ergebnisse ist im Zeitverlauf kein Muster zu erkennen. Veröffentlichungen mit positiven Autorenbewertungen sind über den gesamten Betrachtungszeitraum gleichmäßig verteilt, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich Evidenzlevel und Studienpopulation.

Zwei Veröffentlichungen, die von positiven Ergebnissen berichten, sind z.B. die zur RCT APPOSITION II (LoE Ib). Die Publikationen thematisieren Ergebnisse zum Produkt Stentys nach einer Nachbeobachtungszeit von drei Tagen [12] sowie über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten [11]. Die erste Veröffentlichung berichtet im Jahr 2012 eine geringere Rate der Federfehlstellung von selbstexpandierenden Stents gegenüber ballonexpandierenden BMS [11]. In der zweiten Publikation ziehen die AutorInnen im Jahr 2015 ein positives Fazit zur Untersuchung von ausschließlich surrogaten Endpunkten [12]. Weitere Publikationen mit positiven Ergebnissen werden vermehrt in den letzten drei Jahren der Betrachtung (2015 bis 2016) veröffentlicht. Zu diesen zählen unter anderem drei verschiedene Publikationen zur APPOSITION-III-Studie [16, 19, 21], die mit $n = 965$ PatientInnen größte Studie.

Ein Beispiel für eine Publikation mit einer unschlüssigen Autorenbewertung ist von Lu et al. (2017) [22], in welcher ebenfalls Ergebnisse der APPOSITION-III-Studie vorgestellt werden. Hier wird zwar berichtet, dass der Einsatz von Stentys umsetzbar wäre, allerdings müsste eine Nachdilatation des Stents erfolgen. Eine Untersuchung von selbstexpandierenden Stents ausschließlich für Subgruppen wird empfohlen. Wykrzykowska et al. (2012) [13] schließen ihre Publikation mit einer neutralen Bewertung. Sie berichten von selbstexpandierenden Stents als eine sichere und umsetzbare Technologie, weisen jedoch darauf hin, dass es noch Studien mit großen Patientenzahlen und langen Nachbeobachtungszeiträumen bedarf, um den Vorteil gegenüber anderen Interventionen zu belegen. In einer Publikation mit negativer Bewertung aus dem Jahr 2013 weisen die AutorInnen darauf hin, dass die selbstexpandierenden Stents keine überlegene Technologie darstellen und Risikofaktoren, wie z.B. Läsionslänge, stets berücksichtigt werden müssten. Sie berichten außerdem, dass der akute Lumengewinn durch selbstexpandierende Stents im Vergleich zu ballonexpandierenden BMS geringer sei [14].

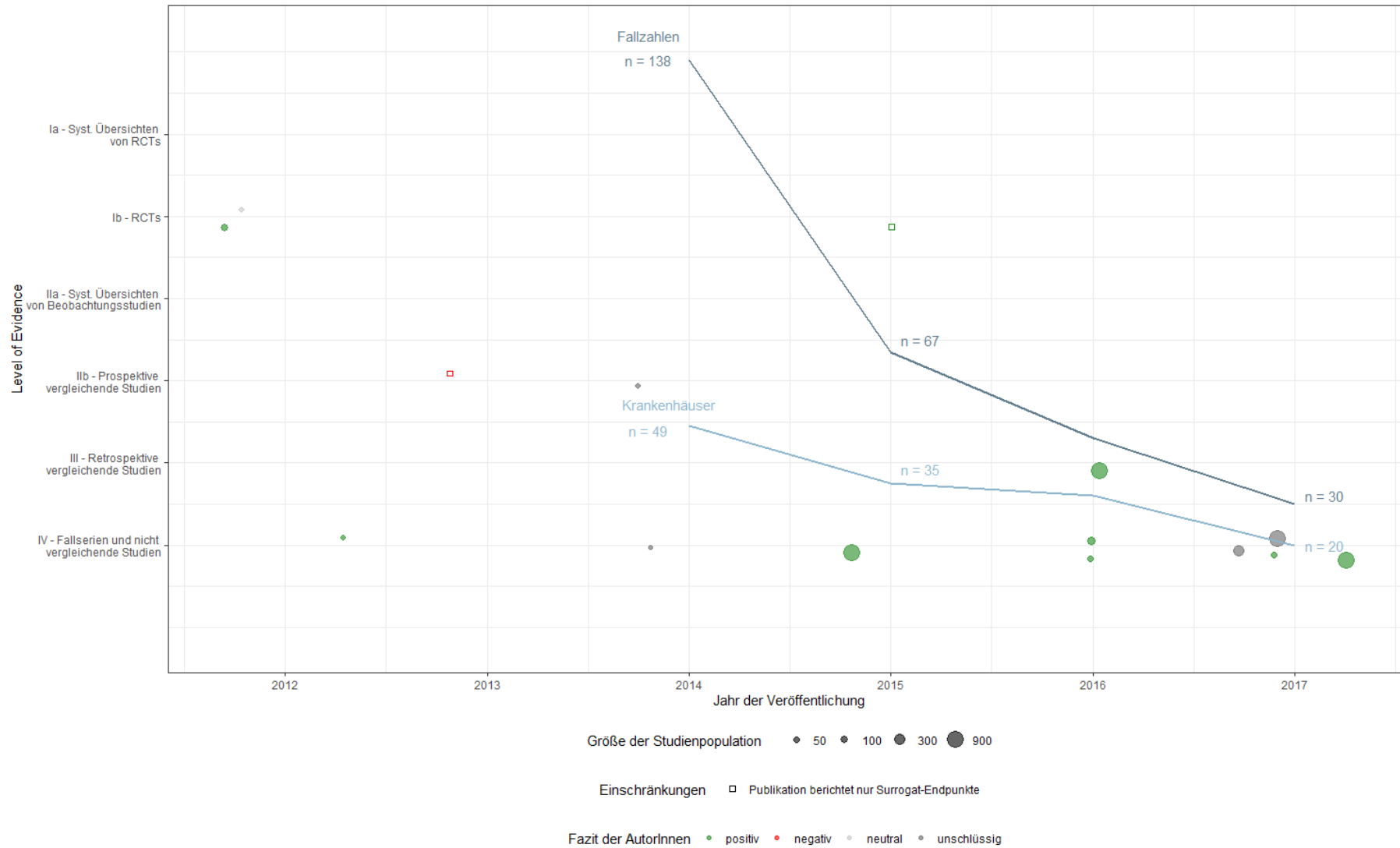


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN, DER ANZAHL ANWENDENDER KRANKENHÄUSER UND DES EVIDENZKÖRPERS

Die Mehrheit der Veröffentlichungen zum Produkt Stentys, inklusive der Publikationen zur APPOSITION-II-Studie (LoE Ib), schließt mit positiven Autorenbewertungen (n = 8 von 10) [11, 12, 16, 19–21, 24, 25]. In zwei Publikationen werden die Ergebnisse als unschlüssig bewertet [18, 22].

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Die SECRITT-Studie, die das Produkt vProtect Luminal Shield untersucht, weist ein hohes Verzerrungspotenzial (VZP) auf. In der Veröffentlichung von Wykrzykowska et al. (2012) [13] gab es unter anderem keine klaren Angaben dazu, wie die Randomisierungssequenz im Rahmen der Studie erzeugt oder wie die Verblindung der PatientInnen umgesetzt wurde. Das VZP der APPOSITION-II-Studie [11, 12] hingegen ist als niedrig einzustufen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Der Einsatz von selbstexpandierenden Stents, erkennbar an Fallzahlen und Anzahl anwendender Krankenhäuser, beginnt in Deutschland vermutlich erst im Jahr 2014. Die Technologie ist vorab allerdings nicht unbekannt. Der Stent RADIUS wird bereits 1998 in den USA zugelassen, erhält jedoch keine CE-Kennzeichnung. In den Jahren 2009 und 2010 werden jeweils zwei Produkte eben jener Technologie für den europäischen Markt zugelassen. Im Jahr 2011 werden selbstexpandierende Stents erstmals in den Listen für NUB-Entgelte geführt, erhalten jedoch bis zum Jahr 2013 den Status 4 bzw. 2 und können nicht über Innovationsentgelte finanziert werden. Die Evidenzbasis ist bis zum Jahr 2014 mit ein bis drei Publikationen zu Studien geringer Probandenzahlen gering. Zwei Publikationen zu RCTs, beide veröffentlicht im Jahr 2012, schließen mit einer positiven und einer neutralen Bewertung durch die AutorInnen.

Erst ab dem Jahr 2014 wird der Technologie der NUB-Status 1 zugesprochen. Ab jenem Zeitpunkt ist der Einsatz von selbstexpandierenden Stents in deutschen Krankenhäusern, bedingt durch die Einführung eines OPS, nachvollziehbar. Bis zum Ende des Betrachtungszeitraums werden für die Technologie Innovationsentgelte gezahlt. Das rapide Absinken der Fallzahlen und der Anzahl anwendender Krankenhäuser bis 2017 wäre demnach nicht mit dem Fehlen einer Finanzierungsmöglichkeit zu begründen. Innerhalb des Betrachtungszeitraums wird nur eine Publikation mit negativen Ergebnissen veröffentlicht. Selbstexpandierende Stents werden in einer Leitlinie thematisiert. Diese kommt jedoch ebenfalls zu keinem negativen Schluss. Insbesondere zum Produkt Stentys werden vorrangig Publikationen mit positiven Bewertungen (n = 8, n = 2 unschlüssig) veröffentlicht. Auch die Evidenz hat demnach vermutlich keinen Einfluss auf die Kennzahlenentwicklung. Es wurden für den gesamten Betrachtungszeitraum keine einschränkenden Maßnahmen oder Vorkommismeldungen für die Technologie identifiziert. Auch hier liegt vermutlich nicht der Grund für die Kurvenverläufe. In mehreren Publikationen werden ballonexpandierende BMS als Alternative benannt [22, 29, 30]. Es liegt die Vermutung nahe, dass im Zeitverlauf die Grenzen selbstexpandierender Stents, z.B. schwierige Platzierung und das Erfordernis einer Nachdilatation sowie höhere Kosten, die Durchsetzung ballonexpandierender Stents verhinderten [3, 17, 22].

LITERATUR

1. Neamtu I, Chiriac AP, Diaconu A, Nita LE, Balan V, Nistor MT (2014) Current concepts on cardiovascular stent devices. *Mini Rev Med Chem* 14(6):505–536. doi:10.2174/1389557514666140530093620
2. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi GI, Di Mario C (2018) A Brief History of Coronary Artery Stents. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 71(5):312–319. doi:10.1016/j.rec.2017.11.022
3. Siry M, May AE (2017) Selbstexpandierende Koronarstents. *Kardiologie* 11(1):48–55. doi:10.1007/s12181-016-0108-y
4. Tsuchiya K, Yamamoto A (2015) Stents: Functions, Characteristics, and Materials. In: Niinomi M, Narushima T, Nakai M (Hrsg) *Advances in Metallic Biomaterials*, Bd 4. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 233–250
5. Garg S, Serruys PW (2010) Coronary stents: looking forward. *J Am Coll Cardiol* 56(10 Suppl):S43–78. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.008
6. Abizaid AC, Ribamar Costa Junior J de, Whitbourn RJ, Chang JC (2007) The CardioMind coronary stent delivery system: stent delivery on a .014" guidewire platform. *EuroIntervention* 3(1):154–157
7. Ijsselmuiden AJJ, Simsek C, van Driel AG, Bouchez D, Amoroso G, Vermeersch P, Karjalainen PP (2018) Comparison between the STENTYS self-apposing bare metal and paclitaxel-eluting coronary stents for the treatment of saphenous vein grafts (ADEPT trial). *Neth Heart J* 26(2):94–101. doi:10.1007/s12471-017-1066-0
8. Goldyn GL (2014) *Praxishandbuch Angiographie. Spektrum der Diagnostik und Interventionen*, 2. Aufl. Springer, Berlin
9. Latib A, Chieffo A (2010) The Cappella Sideguard™ stent. *EuroIntervention* 6 Suppl J:J143-6. doi:10.4244/EIJV6SUPJA24
10. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Uva MS, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A (2014) 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Kardiol Pol* 72(12):1253–1379. doi:10.5603/KP.2014.0224
11. van Geuns R-J, Tamburino C, Fajadet J, Vrolix M, Witzenbichler B, Eeckhout E, Spaulding C, Reczuch K, La Manna A, Spaargaren R, García-García HM, Regar E, Capodanno D, van Langenhove G, Verheye S (2012) Self-expanding versus balloon-expandable stents in acute myocardial infarction: results from the APPOSITION II study: self-expanding stents in ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 5(12):1209–1219. doi:10.1016/j.jcin.2012.08.016
12. Nakatani S, Onuma Y, Ishibashi Y, Karanasos A, Regar E, Garcia-Garcia HM, Tamburino C, Fajadet J, Vrolix M, Witzenbichler B, Eeckhout E, Spaulding C, Reczuch K, La Manna A, Spaargaren R, Capodanno D, van Langenhove G, Verheye S, Serruys PW, van Geuns R-J (2015) Incidence and potential mechanism of resolved, persistent and newly acquired malapposition three days after implantation of self-expanding or balloon-expandable stents in a STEMI population: insights from optical coherence tomography in the APPOSITION II study. *EuroIntervention* 11(8):885–894. doi:10.4244/EIJY15M11_01

13. Wykrzykowska JJ, Diletti R, Gutierrez-Chico JL, van Geuns RJ, van der Giessen WJ, Ramcharitar S, Duckers HE, Schultz C, Feyter P de, van der Ent M, Regar E, Jaegere P de, Garcia-Garcia HM, Pawar R, Gonzalo N, Ligthart J, Schepper J de, van den Berg N, Milewski K, Granada JF, Serruys PW (2012) Plaque sealing and passivation with a mechanical self-expanding low outward force nitinol vShield device for the treatment of IVUS and OCT-derived thin cap fibroatheromas (TCFAs) in native coronary arteries: report of the pilot study vShield Evaluated at Cardiac hospital in Rotterdam for Investigation and Treatment of TCFA (SECRITT). *EuroIntervention* 8(8):945–954. doi:10.4244/EIJV8I8A144
14. Ma S, Maehara A, Hauptmann KE, Guagliumi G, Valsecchi O, Vassileva A, Appelman Y, Sangiorgi G, Prati F, Mintz GS (2013) Intravascular ultrasound comparison of the self-expanding Sideguard stent in the side branch versus a balloon-expandable stent in the main vessel to assess mechanisms of acute lumen gain in bifurcation lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 82(5):748–754. doi:10.1002/ccd.24953
15. Ma S, Maehara A, Hauptmann KE, Guagliumi G, Valsecchi O, Vassileva AN, Appelman Y, Sangiorgi G, Prati F, Mintz GS (2014) Mechanism of luminal patency of the self-expanding Sideguard side-branch stent: evaluation by intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Catheter Cardiovasc Interv* 84(5):734–741. doi:10.1002/ccd.25582
16. Vos NS, Amoroso G, Grundeken MJ, IJsselmuiden AJJ, van Geuns RJM, Spaargaren R, Tijssen JGP, Koch KT (2016) Pre-hospital management, procedural performance and outcomes for primary percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction in the Netherlands: Insights from the Dutch cohort of the APPOSITION-III trial. *Neth Heart J* 24(12):730–739. doi:10.1007/s12471-016-0891-x
17. Faggioli G, Pini R, Cremonesi A, Grattoni C, Longhi M, Mauro R, Castriota F, Stella A (2014) Endovascular treatment of late coronary-subclavian steal syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148(5):2112–2116. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.05.036
18. Gaede L, Liebetau C, Dörr O, Blumenstein J, Elsässer A, Hamm CW, Möllmann H, Schlundt C, Nef HM, Achenbach S (2017) Long-term clinical outcome after implantation of the self-expandable STENTYS stent in a large, multicenter cohort. *Coron Artery Dis* 28(7):588–596. doi:10.1097/MCA.0000000000000533
19. Grundeken MJ, Lu H, Vos N, IJsselmuiden A, van Geuns R-J, Wessely R, Dengler T, La Manna A, Silvain J, Montalescot G, Spaargaren R, Tijssen JGP, Winter RJ de, Wykrzykowska JJ, Amoroso G, Koch KT (2017) One-Year Clinical Outcomes of Patients Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Caused by Bifurcation Culprit Lesions Treated With the Stentys Self-Apposing Coronary Stent: Results From the APPOSITION III Study. *J Invasive Cardiol* 29(8):253–258
20. Kidawa M, Chiżyński K, Kacprzak M, Ledakowicz-Polak A, Zielińska M (2017) Self-expanding STENTYS stents in daily routine use. *Kardiol Pol* 75(6):554–563. doi:10.5603/KP.a2017.0039
21. Koch KT, Grundeken MJ, Vos NS, IJsselmuiden AJJ, van Geuns R-J, Wessely R, Dengler T, La Manna A, Silvain J, Montalescot G, Spaargaren R, Tijssen JGP, Amoroso G (2015) One-year clinical outcomes of the STENTYS Self-Apposing™ coronary stent in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: results from the APPOSITION III registry. *EuroIntervention* 11(3):264–271. doi:10.4244/EIJY15M02_08
22. Lu H, Grundeken MJ, Vos NS, IJsselmuiden AJJ, van Geuns R-J, Wessely R, Dengler T, La Manna A, Silvain J, Montalescot G, Spaargaren R, Tijssen JGP, Amoroso G, Winter RJ de, Koch KT (2017) Clinical outcomes with the STENTYS self-apposing coronary stent in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: two-year insights from the APPOSITION III (A Post-Market registry to assess the STENTYS self-exPanding COronary Stent In AcuTe Myocardial InfarctiON) registry. *EuroIntervention* 13(5):e572–e577. doi:10.4244/EIJ-D-16-00676

23. Mamas MA, Farooq V, Latib A, Sastry S, D'Souza S, Williams P, Wiper A, Neyses L, El-Omar M, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F (2012) Use of the Sideguard (Cappella) stent in bifurcation lesions: a real-world experience. *EuroIntervention* 7(10):1170–1180. doi:10.4244/EIJV7I10A188
24. Pastormerlo LE, Ciardetti M, Coceani M, Trianni G, Ravani M, Vaghetti M, Rizza A, Caterina A de, Berti S, Palmieri C (2016) Self-expanding stent for complex percutaneous coronary interventions: A real life experience. *Cardiovasc Revasc Med* 17(3):186–189. doi:10.1016/j.carrev.2016.02.005
25. Silenzi S, Grossi P, Mariani L, Aimi A, Marchese P, Moretti L (2016) A real world single centre experience using the STENTYS self-expanding coronary stent. *Int J Cardiol* 209:57–59. doi:10.1016/j.ijcard.2016.02.010
26. Amoroso G, van Geuns R-J, Spaulding C, Manzo-Silberman S, Hauptmann KE, Spaargaren R, García-García HM, Serruys PW, Verheye S (2011) Assessment of the safety and performance of the STENTYS self-expanding coronary stent in acute myocardial infarction: results from the APPOSITION I study. *EuroIntervention* 7(4):428–436. doi:10.4244/EIJV7I4A71
27. Han RO, Schwartz RS, Kobayashi Y, Wilson SH, Mann J, Sketch MH, Safian RD, Lansky A, Popma J, Fitzgerald PJ, Palacios IF, Chazin-Caldie M, Goldberg S (2001) Comparison of self-expanding and balloon-expandable stents for the reduction of restenosis. *The American Journal of Cardiology* 88(3):253–259. doi:10.1016/S0002-9149(01)01636-8
28. Tanaka S, Watanabe S, Matsuo H, Segawa T, Iwama M, Hirose T, Takahashi H, Ono K, Warita S, Kojima T, Minatoguchi S, Fujiwara H (2008) Prospective randomized trial comparing a nitinol self-expanding coronary stent with low-pressure dilatation and a high-pressure balloon expandable bare metal stent. *Heart Vessels* 23(1):1–8. doi:10.1007/s00380-007-1000-2
29. Shin E-S, Garcia-Garcia HM, Okamura T, Wykrzykowska JJ, Gonzalo N, Shen ZJ, van Geuns RJ, Regar E, Serruys PW (2010) Comparison of acute vessel wall injury after self-expanding stent and conventional balloon-expandable stent implantation: a study with optical coherence tomography. *J Invasive Cardiol* 22(9):435–439
30. Verheye S, Ramcharitar S, Grube E, Schofer JJ, Witzendichler B, Kovac J, Hauptmann KE, Agostoni P, Wiemer M, Lefèvre T, Spaargaren R, Serruys PW, García-García HM, van Geuns R-J (2011) Six-month clinical and angiographic results of the STENTYS® self-apposing stent in bifurcation lesions. *EuroIntervention* 7(5):580–587. doi:10.4244/EIJV7I5A94

Minimalinvasive Operationen an Herzklappen: Implantation eines Aortenklappenersatzes (TAVI)

KEY POINTS

- Der betrachtete Evidenzkörper besteht aus n = 573 Studien mit einem gemischten Evidenzlevel und überwiegend neutralen und positiven Schlussfolgerungen. Insgesamt neun RCTs wurden eingeschlossen und unterstützen die Gleichwertigkeit und in Teilen die Überlegenheit der TAVI gegenüber der Standardtherapie bei Patienten, die inoperabel sind und ein hohes Operationsrisiko aufweisen.
- Seit 2006 findet eine Dokumentation der Fallzahlen statt. Im Jahr 2007 wurden die ersten Herzklappen von zwei Herstellern zugelassen. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl an Produkten und auch Herstellern, die Klappensysteme anbieten. Seit 2007 gibt es eine kontinuierliche steile Zunahme der Fallzahlen. Diese geht einher mit der Zunahme an Studien im Betrachtungszeitraum bis zum Jahr 2017. Nach einer anfänglichen Steigerung der Anzahl der anwendenden Krankenhäuser bleibt diese seit 2011 relativ stabil.
- Der Verlauf der Fallzahlen kann seit 2011/12 durch die Evidenzlage erklärt werden. Im Beobachtungszeitraum ist belastbare Evidenz in Form einer RCTs erstmals seit 2010 vorhanden und verstärkt sich über die folgenden Jahre.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Eine der häufigsten Herzklappenerkrankungen bei älteren Menschen ist die Aortenklappenstenose. Sie gehört zu den fortschreitenden (progredienten) Erkrankungen, resultierend aus einer fortschreitenden altersabhängigen Ansammlung von Kalzium in der Aortenklappe. Die Verengung der Aortenklappe im Herzen schränkt den Blutstrom von der linken Herzkammer zur Aorta ein. Dadurch wird die Öffnungs- und Schließbewegung behindert. Das Herz muss kontinuierlich mehr Kraft aufbringen, um den Körper durch die Engstelle mit ausreichend sauerstoffreichem Blut zu versorgen. Die pharmakologische Behandlung von Patienten mit symptomatischer AS führt zu einer vorübergehenden Linderung der Symptome. Die einzige effektive Behandlung bei einer schweren symptomatischen Aortenstenose ist jedoch der Aortenklappenersatz [1].

Der chirurgische Aortenklappenersatz galt seit langem als therapeutischer Standard (engl. surgical aortic valve replacement, SAVR). Es finden sowohl mechanische als auch Bioprothesen ihren Einsatz. Der Zugang erfolgt in der Regel über eine mediane Sternotomie mit angeschlossenem kardiopulmonalem Bypass bzw. der Herz-Lungen-Maschine. Als problematisch erweist sich hierbei, dass im Alter die Zahl der Komorbiditäten zunimmt, was zu einem zusätzlichen Operationsrisiko, hohen perioperativen Mortalitätsraten bei gebrechlichen und älteren Personen und einer länger andauernden Rekonvaleszenz führt. Eine Nichtbehandlung führt jedoch zu einem früheren Versterben der Patienten [2, 3].

Seit mehreren Jahren vollzieht sich hier jedoch ein Paradigmenwechsel. Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (engl. transcatheter aortic valve implantation, TAVI) erwies sich als überlegen bei Patienten, die inoperabel (Hochrisikopatienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenstenose) sind, und als gleichwertig bei Patienten, die ein hohes und mittleres Operationsrisiko aufweisen. Jedoch wird der Eingriff zunehmend auch bei Patienten mit geringem Operationsrisiko durchgeführt, allerdings sind die Daten über den Nutzen der TAVI bei dieser Patientenpopulation noch begrenzt im Besonderen mit Blick auf eine längerfristige Betrachtung [2, 3]. Insgesamt hat sich TAVI mittlerweile als Standardtherapie in der Behandlung der schweren symptomatischen Aortenklappenstenose bei PatientInnen mit hohen und mittleren Operationsrisiken sowie bei Patienten höheren Alters etabliert [4].

Anders als bei SAVR ist kein Einnähen der Klappe unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mehr nötig. Mittels eines speziellen Katheters wird zunächst die verengte Aortenklappe gesprengt oder zur Seite geschoben, um dort die Ersatzklappe zu implantieren. Hierzu können unterschiedliche Zugänge

genutzt werden. Gegenwärtig sind der transfemorale, transapikale, transaxilläre und der transaortale Zugang erprobt. Weitere Zugänge werden vereinzelt angewendet (transcarotidal, transcaval). Der bevorzugte Zugang ist der transfemorale Ansatz, ein retrograder Zugang über die Arteria iliaca communis. Dieser ist der einzige Ansatz einer kompletten perkutanen Prozedur. Allerdings ist der transfemorale Zugang bei 25-30 % der TAVI-Patienten aufgrund des Vorliegens einer schweren Arterienerkrankung kaum möglich. Für den Fall einer solchen Kontraindikation kommt z.B. der transapikale Zugang zum Einsatz. Dieser ermöglicht die Einführung der Aortenklappe über die Herzspitze und ihre antegrade (= nach vorwärts gerichtet – in Richtung des Blutstromes) Platzierung in der gewünschten Position. Der Ansatz erfordert eine antero-laterale Minithorakotomie. Die neue Klappe wird über einen Katheter in Position gebracht und vor Ort entfaltet [5]. Die TAVI-Raten des transaortalen Zugangs sind in den letzten Jahren gestiegen, teilweise auf Kosten des transapikalen Ansatzes, unter anderem da er keine direkte Myokardverletzungen mit sich bringt sowie den Vorteil einer kurzen Entfernung zur Landezone und einer guten Steuerung des Ventils aufweist [6].

Mittlerweile gibt es einige Hersteller, die mit Produkten bereits in der 2. bzw. 3. Generation am Markt sind, die über die Jahre auch zusätzliche Zugangsrouten für TAVI abdecken. Die beiden bekanntesten Hersteller sind Edwards Lifesciences mit dem Produkt SAPIEN (Generationen: SAPIEN, SAPIEN XT, SAPIEN 3) und Centera sowie Medtronic mit dem Produkt Core Valve (Generationen: CoreValve, CoreValve Evolut R, CoreValve Evolut PRO). Aber auch Boston Scientific (Lotus Valve, ACURATE TA, ACURATE Neo, Accurate Neo2), St. Jude Medical (Portico), Jena Valve Technology (Jena Valve) und Direct Flow Medical (mit gleichnamigem Produkt) stellen in diesem Bereich Produkte her. Die Mehrheit der Produkte gibt es in unterschiedlichen Größen. Ein wesentlicher Unterschied ist zudem, ob es sich um eine selbstexpandierende Herzklappe handelt oder um eine ballonexpandierbare Klappe. Zu Letzterer gehört die SAPIEN-Reihe [7]. Generell bestehen die Klappen aus Kälberperikard (z.B. SAPIEN), aus Schweineperikard (z.B. Evolut, ACURATE neo) oder aus Rinder-Schweine-Perikard (z.B. Portico).

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Die Zulassung der Produkte SAPIEN und CoreVALVE erfolgte in Europa erstmalig im Jahr 2007. Zulassungen für neue Zugangswege und neue Generationen erfolgen sehr engmaschig. Weitere Produkte von anderen Herstellern erhielten in der ersten Generation im Jahr 2011 CE-Zertifizierungen (z.B. Accurate, Direct Flow Medical, JenaValve etc.) und einige in 2015/2016 (z.B. Lotus, Portico). Die erste Zulassung für eine TAVI-Herzklappe in den USA fand vier Jahre später als in Europa statt.

Zwischen 2006 und 2009 erhielt die Technologie den NUB-Status 1, sodass bestimmte Krankenhäuser jährliche Entgelte verhandeln konnten. Ab 2010 war TAVI Teil des DRG-Systems. Im Jahr 2014 existierte kurzzeitig ein NUB-Status 1 für die minimalinvasive Implantation von zwei verschiedenen Herzklappen innerhalb eines Falles, hierunter fielen dementsprechend auch TAVI.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) haben sich über die Jahre verfeinert. Zwischen 2006 und 2007 war die endovaskuläre Implantation eines Aortenklappenersatzes mit dem OPS 5-35a.0 kodiert. Zwischen 2008 und 2013 existierten die OPS 5-35a.00 „Implantation eines Aortenklappenersatzes – endovaskulär“ und 5-35a.01 „Implantation eines Aortenklappenersatzes – transapikal“. Zwischen 2014 und 2017 wurde zusätzlich der OPS für die transapikalen Interventionen gesplittet in die OPS 5-35a.01 transapikal, ohne Verwendung eines perkutanen apikalen Zugangs- und Verschlusssystems und 5-35a.02 transapikal, mit Verwendung eines perkutanen apikalen Zugangs- und Verschlusssystems. Seit 2018 wird auch der Bereich der endovaskulären Implantationen des Aortenklappenersatzes gesplittet. Damit beliefen sich die OPS auf die folgenden:

- 5-35a.01 – Transapikal, ohne Verwendung eines perkutanen apikalen Zugangs- und Verschlusssystems
- 5-35a.02 – Transapikal, mit Verwendung eines perkutanen apikalen Zugangs- und Verschlusssystems
- 5-35a.03 – Endovaskulär, mit primär ballonexpandierbarem Implantat
- 5-35a.04 – Endovaskulär, mit primär selbstexpandierendem Implantat

Insgesamt nehmen die Fallzahlen kontinuierlich zu. Waren es im Jahr 2006 68 Fälle, so hat sich diese Zahl nach fünf Jahren bereits auf 7.664 Fälle erhöht und stieg bis zum Jahr 2017 auf 20.021 Fälle (vgl. Abbildung). Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser steigt von vier im Jahr 2006 auf 101 im Jahr 2014 an und nimmt zum Ende des Beobachtungszeitraums leicht auf 85 ab. Die Fallzahlen stiegen kontinuierlich weiter an.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Für den Zeitraum zwischen den Jahren 2006 und 2017 wurden 12 Sicherheitswarnungen identifiziert. Mehrere Produkte waren davon betroffen: z.B. SAPIEN, CoreValve, Centra, Acurate, Portico, Direct Flow, Jena Valve, Engager. Sicherheitswarnungen betrafen beispielsweise das Lade- und Delivery-System und damit verbundene Ausrichtungsprobleme der Klappe, die Dichtungsproblematik, aber auch falsche Beschriftungen bzw. Größenangaben auf der Verpackung. Zudem wurden Rückrufe für Chargen der Produkte Engager (2010), CoreValve (2011) sowie Lotus Edge (2016) identifiziert. Die Rückrufe kamen unter anderem zustande, weil Berichte vorlagen, nach denen die Klappen nicht vollständig geschlossen und vom Applikationssystem gelöst werden konnten oder sich nach geringer Kraftanwendung der Schleusenkopf vom Schleusenschaft löste.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Für den Zeitraum bis 2017 wurden mehrere Leitlinien identifiziert, in denen TAVI Erwähnung findet. Unter anderem gab es zwei ESC Pocket Guidelines zum Management von Herzklappenerkrankungen (2012, 2017) sowie zwei Ausführungen zu Qualitätskriterien zur Durchführung von Aortenklappenimplantationen durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. [8–10]. Gemäß den ESC Pocket Guidelines wird TAVI empfohlen bei Patienten, die nach Einschätzung durch das Herzteam für SAVR nicht geeignet sind (Evidenz IB). Bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko sollte die Entscheidung zwischen SAVR und TAVI vom Herzteam unter Einbezug der individuellen Patientencharakteristika getroffen werden. TAVI soll bei älteren Patienten, die für einen transfemorale Zugang geeignet sind, bevorzugt angewendet werden [10]. Eine europäische Richtlinie folgte 2017 [11]. Ein Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation fasst die neuesten Ergebnisse im Jahr 2020 von randomisierten und auch Beobachtungsstudien zusammen, insbesondere bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und niedrigem operativem Risiko, aber auch bei speziellen Indikationen wie „Klappe in Klappe“ und hochgradiger Aortenstenose bei bikuspiden Aortenklappen [2].

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2017 (vgl. Abbildung) wurden insgesamt 573 Publikationen zu Primärstudien veröffentlicht: 39 Publikation zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT, LoE Ib), 25 Publikationen zu prospektiven vergleichenden Kohortenstudien (LoE IIb), 128 Publikationen zu retrospektiven vergleichenden Studien des Evidenzlevels III sowie 269 nichtvergleichende Studien (LoE IV). Hinzu kamen 112 Einzelfallberichte des Evidenzlevels V sowie 37 systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen (engl. Systematic Review, kurz: SR) und Health-Technology-Assessment-(HTA-)Berichte.

Da der OPS 5-35.a0 sowohl endovaskuläre und transapikale Zugänge bei TAVI beinhaltet als auch selbstexpandierende Klappen versus ballonexpandierende Klappen, wurden Studien, in denen nach diesem Muster verglichen wurde, mit in die Analyse aufgenommen, jedoch in der Abbildung in Gelb markiert und ohne Wertung dargestellt. Studien der Evidenzlevel IV und V wurden aufgrund der Übersichtlichkeit und der allgemein umfangreichen Studienlage der Level I-III nicht in die Grafik integriert.

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels IV (nichtvergleichende Studien) und V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Abszisse ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Auf der Ordinate ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen. Für vergleichende Studien innerhalb der TAVI wurde keine Studienpopulation und keine Bewertung der Ergebnisse einbezogen. Hier wurde nur die Quantität der Studien dargestellt.

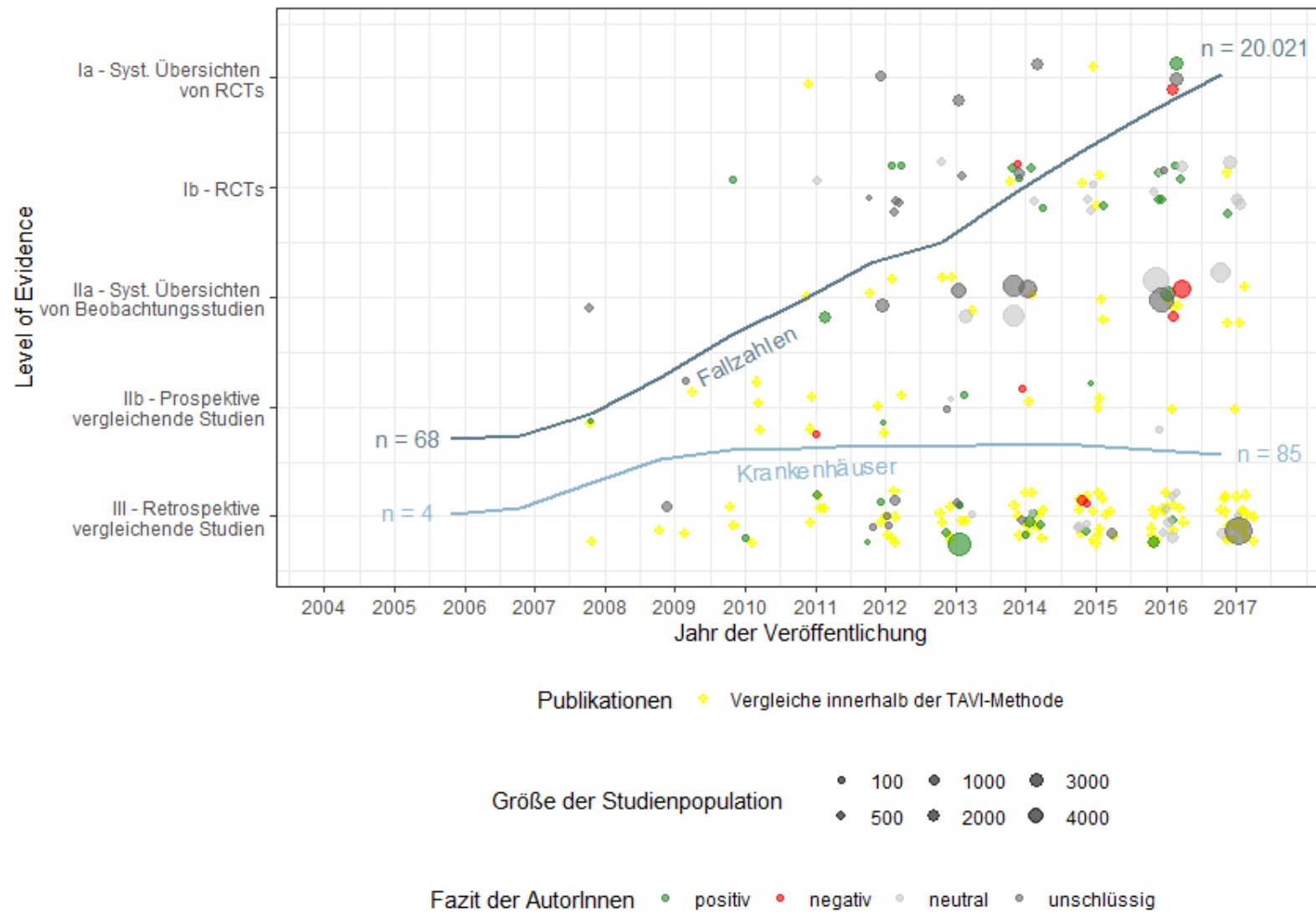


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN, DER ANZAHL ANWENDENDER KRANKENHÄUSER UND DES EVIDENZKÖRPERS

TAVI vs. SAVR (oder Vergleichstherapie) für LoE Ia-III

Vergleichsintervention ist überwiegend der chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR). Insgesamt wurden 103 Publikationen (inklusive 20 SRs, Metaanalysen, HTAs) zu den LoE Ia-III identifiziert. Für 83 Publikationen zu Primärstudien ergibt sich das folgende Bild (vgl. Abb. 1): Im Beobachtungszeitraum gab es den größten Anteil an Primärstudien des LoE III (39 Publikationen), gefolgt von Studien des LoE Ib (34 Publikationen) und des LoE IIb (10 Publikationen). Die erste Publikation zu einer RCT während des Beobachtungszeitraums wurde für das Jahr 2010 [13] identifiziert. Im Zeitraum zwischen 2008 und 2010 wurden vier weitere Veröffentlichungen von Primärstudien der Evidenzlevel IIb und III identifiziert. Auch im folgenden Jahr 2011 gab es drei weitere Veröffentlichungen (LoE Ib, IIb, III). Ab dem Jahr 2012 verdichteten sich die Publikationen zu Primärstudien; weitere 13 wurden veröffentlicht (LoE: Ib, IIb und III). Es folgten 11 Publikationen zu Primärstudien im Jahr 2013 (LoE, Ib, IIb, III), weitere 14 im Jahr 2014 und 12 in 2015. Im Jahr 2016 steigerte sich die Anzahl der Primärstudien nochmals; es kamen weitere 18 hinzu (LoE Ib, IIb, III). Im Jahr 2017 schwächte sich die Publikationslage etwas ab mit sieben weiteren Studien (LoE Ib, III). SRs, Metaanalysen und HTA Berichte (n = 20) wurden vereinzelt zwischen 2018 und 2010 veröffentlicht. Mit der steigenden Anzahl an Primärstudien nahmen auch die SRs, Metaanalysen und HTA Berichte zu (LoE IIa schließt keine Studien zu nichtvergleichenden Beobachtungsstudien ein). [Studien zum LoE IV (n = 269) wurden vereinzelt bereits in den Jahren 2006 bis 2008 publiziert (zwischen drei und fünf Publikationen), stiegen bis auf 19 Publikationen in 2010 an und erreichten mit 42 Publikationen ihren Höhepunkt 2015. Zwischen 2016 und 2017 waren diese leicht rückläufig bis auf 35 Studien im Jahr 2017. Publikationen von Studien des LoE IV sind nicht in der Abbildung enthalten.]

TAVI-Vergleiche für LoE Ia-III

Bei den Publikationen (n = 126), die Sicherheit und Effektivität innerhalb der TAVI-Methode bei LoE Ia-III vergleichen (selbstexpandierend vs. ballonexpandierend sowie Vergleiche unterschiedlicher TAVI-Zugänge), gab es insgesamt die meisten Studien des LoE III (89 Studien), gefolgt von Studien des LoE IIb (15 Publikationen) und des LoE Ib (5 Publikationen). Hinzu kamen 17 SRs, Metaanalysen und HTAs. Nach der Zulassung im Jahr 2007 wurden bis zum Jahr 2010 vereinzelt vergleichende Studien innerhalb der TAVI-Methode – jedoch kontinuierlich steigend – veröffentlicht. Über die folgenden Jahre nahm die Anzahl der Veröffentlichung nahezu stetig zu. Die Mehrheit der Publikationen waren Studien des Evidenzlevels III. In den Jahren 2014 bis 2017 wurden auch vermehrt Publikationen zu Studien der Evidenzlevel Ia, IIa, IIb veröffentlicht.

Gesamtentwicklung der Evidenz

Insgesamt wird deutlich, dass die Zahl der Studien mit den Jahren zunimmt, sowohl bei vergleichenden Studien innerhalb der TAVI-Methode als auch zwischen TAVI und SAVR. Ab 2012/2013 verdichtet sich die Evidenz und auch die Studienpopulationen werden größer.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

TAVI vs. SAVR (oder Vergleichstherapie) für LoE Ia-III

Insgesamt überwiegt mit 36 von 103 die Anzahl an Publikationen (LoE Ia-III), deren Autorenbewertungen zugunsten der TAVI ausfallen. Lediglich in acht Publikationen werden negative Aussagen getroffen; 34 Studien finden keinen Unterschied im Vergleich zu SAVR bzw. der Vergleichstherapie, während 25 keine eindeutige Zuordnung der Ergebnisse zugunsten einer Methode zulassen. Über den Betrachtungszeitraum ist keine eindeutige steigende Tendenz zu einer höheren Anzahl an Publikationen mit negativen Schlussfolgerungen zu finden.

Die Publikationen zu Primärstudien, im Besonderen der RCTs, werden vor allem in späteren Jahren (2014-2016) positiv bewertet, zeigen jedoch auch bereits in den Jahren 2010 und 2012 positive Ergebnisse. Trotzdem kommen die HTAs, SRs und Metaanalysen überwiegend zu unschlüssigen und neutralen Ergebnissen, auch wenn diese auf den eingeschlossenen RCTs basieren. Die erste Publikation zu

einer RCT wurde für das Jahr 2010 identifiziert. Insgesamt wurden 358 Patienten mit Aortenstenose, die als nicht geeignet für eine Operation angesehen wurden, in 21 Zentren (17 in den Vereinigten Staaten) randomisiert. Bei Patienten der Studie reduzierte TAVI im Vergleich zur Standardtherapie signifikant die Sterblichkeitsrate bei allen Ursachen sowie den zusammengesetzten Endpunkt Tod bei allen Ursachen und wiederholte Krankenhausaufenthalte [13]. Ab dem Jahr 2013 häuften sich Publikationen mit berichteten positiven und neutralen Ergebnissen zu den identifizierten RCTs und zu weiteren Evidenzleveln. In einer Publikation von Leon et al. zur PARTNER-II-Studie, in der 2.032 Patienten mit mittlerem Risiko und schwerer Aortenstenose in 57 Zentren nach dem Zufallsprinzip entweder TAVI oder einem chirurgischen Ersatz zugeordnet wurden, war die Gesamtmortalität für alle ähnlich. Nach einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren lagen die Kaplan-Meier-Ereignisraten in der TAVR-Gruppe bei 19,3 % und in der Chirurgiegruppe bei 21,1 %. Auch gab es Unterschiede in der Patientengruppe mit transfemoralem Zugang und transthorakalem Zugang im Vergleich zu SAVR. In Ersterem führte die TAVI zu einer geringeren Sterbe- oder Behinderungsrate beim Schlaganfall im Vergleich zu SAVR, während in der Kohorte mit transthorakalem Zugang die Ergebnisse in beiden Gruppen ähnlich waren [14].

Negative Schlussfolgerungen kamen vor allem in drei Metaanalysen vor, die sich auf Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen stützen. Die AutorInnen schlussfolgern beispielsweise einen Nachteil der TAVI bei der Drei-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu SAVR sowie einen signifikanten Anstieg der Gesamtmortalität nach der Operation [15]. Insgesamt attestieren die Autoren der SRs, HTAs und Metaanalysen, dass weitere Längsschnittuntersuchungen notwendig sind.

Im Jahr 2017 schwächte sich die Publikationslage etwas ab und es kamen insgesamt sieben weitere Studien (LoE Ib, III) mit neutralen und positiven Ergebnissen hinzu.

TAVI-Vergleiche für LoE Ia-III

Die Kurzbeschreibung dieses Abschnitts geht nicht aus der Abbildung hervor, soll aber die Quantität der Studien aufzeigen. Eine Bewertung im Allgemeinen wird hier nicht durchgeführt, da sowohl unterschiedliche TAVI-Zugänge als auch selbstexpandierende und ballonexpandierende Herzklappen in Studien verglichen wurden. Diese Gruppen bedürfen für sich noch einmal einer spezifischen Analyse. Insgesamt zeigt sich, dass der transfemorale Zugang den anderen Zugängen überlegen ist, da es sich um eine komplette perkutane Prozedur handelt. Allerdings ist der transfemorale Zugang bei einigen TAVI-Patienten aufgrund des Vorliegens einer schweren Arterienerkrankung kontraindiziert. Die Zunahme an Studien zeigt die Relevanz, unterschiedliche Zugänge für TAVI sowie ballon- vs. selbstexpandierende Technologien zu vergleichen. Dies sollte auch für Studien gelten, die TAVR im Vergleich zu SAVR untersuchen, bzw. sollten zumindest Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Für alle neun RCTs wurde ein hohes Verzerrungspotenzial (VZP) angenommen. Bei den Studien handelt es sich um BRAVO 3 (NCT01651780), CHOICE (NCT01645202), NOTION (NCT01057173), PARTNER und PARTNER I (NCT00530894) sowie PARTNER II (NCT01314313), STACCATO (kein Register eintrag identifiziert), SURTAVI (NCT01586910) und die RCT zum CoreValve-System (NCT01240902). Die Einschätzung eines hohen VZP ergab sich in allen Fällen vorwiegend durch fehlende oder unvollständige Informationen zu der Art der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Studien bzw. zur Erzeugung der Randomisierungssequenz. Darüber hinaus fand bei fünf von neun Studien (NOTION, PARTNER/I/II und die RCT zum CoreValve-System) keine Verblindung der PatientInnen statt. Für die weiteren drei Studien bleibt unklar, ob die PatientInnen verblindet waren. Allerdings wäre eine Verblindung von PatientInnen in Studien mit bestimmten Vergleichsinterventionen ethisch nicht vertretbar. So lässt sich ein chirurgischer Aortenklappenersatz nicht verblinden, und umgekehrt ist es ethisch höchst bedenklich einem TAVI-Patienten / einer TAVI-Patientin eine Narbe zuzufügen. Darüber hinaus war es nicht möglich die Operateure bzw. (alle) weiterbehandelnden Personen zu verblinden, was auf den Interventionstyp zurückzuführen ist. In zwei dieser Studien (NOTION, RCT zum CoreValve-System) war eine Verblindung der an der Analyse beteiligten Personen gegeben, für den Rest blieb diese Information aus. Auch

weitere Kriterien waren für einzelne Studien nicht zu bestätigen. Jedoch fand für alle Studien in den Publikationen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte statt.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Die Gesamtbetrachtung der Evidenzlage zeigt eine Vielzahl an Studien, die TAVI mit SAVR vergleichen, aber auch eine enorme Anzahl an Studien, die unterschiedliche TAVI-Zugänge sowie selbstexpandierende gegen ballonexpandierende Klappen vergleichen. Als Standardzugang gilt der transfemorale Zugang. Sollte dieser nicht anwendbar sein, wird beispielsweise auf den transapikalen oder transaortalen Zugang ausgewichen.

Ergebnisse im Beobachtungszeitraum basieren auf Studien der Evidenzlevel I-III sowie hierzu durchgeführten SRs/Metaanalysen und HTA-Berichten. Es zeigt sich überwiegend die Überlegenheit von TAVI bei Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenstenose und einem hohen Risiko für chirurgische Komplikationen. Die Ergebnisse müssen unter den genannten Restriktionen beurteilt werden. Alle RCTs weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Allerdings weist die Vielzahl der Studien darauf hin, dass TAVI der chirurgischen Methode überlegen ist. Trotzdem schlussfolgern SRs, Metaanalysen und HTAs vorsichtiger und bei Betrachtung längerfristiger Beobachtungsräume sogar negativ.

Weitere Studien, die hier einbezogen waren, betrachten den Einsatz von TAVI bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko und zeigen, dass TAVI auch hier zunehmend als gleichwertige Behandlungsmethode zur chirurgischen Alternative angesehen wird. Zunehmend wird der Eingriff auch bei Patienten mit geringem Operationsrisiko in Studien durchgeführt und gegen die chirurgische Alternative verglichen, allerdings sind die Daten über den Nutzen der TAVI bei dieser Patientenpopulation noch begrenzt. In den bisher durchgeführten Studien ist aufgrund der Nachbeobachtungszeiten nicht bekannt, wie sich die Langzeitergebnisse darstellen, im Besonderen mit Blick auf die Haltbarkeit der Klappen. Auch wurden diese Studien nicht in die Analyse eingeschlossen.

Die verfügbare Evidenz zeichnet zusammenfassend ein eher positives Bild für TAVI und die Versorgung von Patienten mit Herzklappen, welches sich auch in der Fallzahlentwicklung und in der Entwicklung der anwendenden Krankenhäuser widerspiegelt. Sicherheitswarnungen und vereinzelte Rückrufe einzelner Produktchargen scheinen keinen Einfluss auf die Entwicklung der Fallzahlen genommen zu haben. Das breite Produktportfolio und die breite Herstelleranzahl boten hier Ausweichmöglichkeiten. Auch die Finanzierungssituation im Beobachtungszeitraum stand der Diffusion der TAVI nicht entgegen. Die wenigen systematischen Reviews mit negativen Autorenschlussfolgerungen scheinen der enormen Fallzahlsteigerung nicht entgegenzuwirken. Die stagnierende Anzahl der behandelnden Krankenhäuser über die letzten Jahre im Beobachtungszeitraum liegt auch an den herausgegebenen Qualitätskriterien für den Einsatz von TAVI in deutschen Krankenhäusern [12]. Die vor wenigen Jahren aufkommende Diskussion zu Mindestmengenregelungen wurde mittlerweile als Auftrag an den Gemeinsamen Bundesausschuss gegeben.

LITERATUR

1. Van Brabandt H and Neyt M Percutaneous heart valve implantation in congenital and degenerative valve disease. A rapid Health Technology Assessment.
2. Kuck K-H, Bleiziffer S, Eggebrecht H, Ensminger S, Frerker C, Möllmann H, Nef H, Thiele H, Treede H, Wimmer-Greinecker G, Walther T (2020) Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Kardiologe* 14(3):182–204. doi:10.1007/s12181-020-00398-w
3. Witberg G, Landes U, Lador A, Yahav D, Kornowski R (2019) Meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 15(12):e1047-e1056. doi:10.4244/EIJ-D-19-00663
4. Jansen F, Werner N (2017) Interventionelle Therapie von Aortenklappenerkrankungen : Aktuelle Studienlage. *Herz* 42(6):548–553. doi:10.1007/s00059-017-4585-y
5. Biasco L, Ferrari E, Pedrazzini G, Faletta F, Moccetti T, Petracca F, Moccetti M (2018) Access Sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes. *Front Cardiovasc Med* 5:88. doi:10.3389/fcvm.2018.00088
6. Lanz J, Greenbaum A, Pilgrim T, Tarantini G, Windecker S (2018) Current state of alternative access for transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 14(AB):AB40-AB52. doi:10.4244/EIJ-D-18-00552
7. Gaede L, Möllmann H (2015) Perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI) : Aktueller Stand. *Herz* 40(5):742–751. doi:10.1007/s00059-015-4328-x
8. Kuck K-H, Eggebrecht H, Elsässer A, Hamm C, Haude M, Ince H, Katus H, Möllmann H, Naber CK, Schunkert H, Thiele H, Werner N (2016) Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologe* 10(5):282–300. doi:10.1007/s12181-016-0082-4
9. Kuck K-H, Eggebrecht H, Figulla HR, Haude M, Katus H, Möllmann H, Naber CK, Schunkert H, Thiele H, Hamm C (2015) Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologe* 9(1):11–26. doi:10.1007/s12181-014-0622-8
10. 27_2017_pocket_leitlinien_herzklappen
11. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38(36):2739–2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
12. Gemeinsamer Bundesausschuss Richtlinie zu minimalinvasiven Herzklappeninterventionen/MHI-RL. In der Fassung vom 22. Januar 2015 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.07.2015 B6, in Kraft getreten am 25. Juli 2015. Zuletzt geändert am 14. Mai 2020. Veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 29.05.2020 B7, in Kraft getreten am 14. Mai 2020.

13. Leon Martin B., Smith Craig R., Mack Michael, Miller D. Craig, Moses Jeffrey W., Svensson Lars G., Tuzcu E. Murat, Webb John G., Fontana Gregory P., Makkar Raj R., Brown David L., Block Peter C., Guyton Robert A., Pichard Augusto D., Bavaria Joseph E., Herrmann Howard C., Douglas Pamela S., Petersen John L., Akin Jodi J., Anderson William N., Wang Duolao, Pocock Stuart Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery
14. Leon MB, Smith CR, Mack MJ et al (2016) Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 374(17):1609–1620. doi:10.1056/NEJMoa1514616
15. Takagi H, Umemoto T (2016) Worse survival after transcatheter aortic valve implantation than surgical aortic valve replacement: A meta-analysis of observational studies with a propensity-score analysis. *Int J Cardiol* 220:320–327. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.261
16. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann F-J, Kurz T, Tölg R, Zachow D, Guerra E, Massberg S, Schäfer U, El-Mawardy M, Richardt G (2014) Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 311(15):1503–1514. doi:10.1001/jama.2014.3316
17. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, Svensson LG, Kodali SK, Kapadia S, Rajeswaran J, Anderson WN, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Leon MB, Smith CR (2012) Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143(4):832-843.e13. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.01.055.

Perkutane Mitralklappenanuloplastie mit Spange

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper ist gekennzeichnet durch eine geringe Anzahl an Publikationen (n = 10) mit jeweils 50 % positiven und un schlüssigen Autorenschlussfolgerungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit. Die Schlussfolgerungen in Studien mit höherem Evidenzlevel (\geq IIb) waren überwiegend un schlüssig (n = 3).
- Die Technologie wird seit dem Jahr 2007 verwendet. Die Fallzahlen erreichen im Jahr 2009 ihren Höhepunkt, sinken danach deutlich, verzeichnen seit dem Jahr 2014 jedoch wieder einen stetigen Anstieg.
- Ein Zusammenhang zwischen der veröffentlichten Evidenz und den Fallzahlen scheint nur partiell gegeben zu sein. Eine aussagekräftige Evidenz lag erst nach mehr als zehn Jahren mit einer im Jahr 2019 veröffentlichten RCT vor, nicht jedoch im Beobachtungszeitraum bis 2017.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Erkrankungen der Mitralklappe sind eine klinisch bedeutsame Form eines Herzklappenfehlers. Bei einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz schließt die Mitralklappe nicht vollständig. Dies führt zu einem Rückfluss des Blutes, sodass sich die Menge an sauerstoffhaltigem Blut, die in den Körper gepumpt wird, verringert. Die perkutane Mitralklappenanuloplastie mit Spange (engl. mitral valve annuloplasty with clamp) ist ein Verfahren zur Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz [1]. Diese Methode ist ein minimalinvasiver Behandlungsansatz, der eine Alternative zur medikamentösen Therapie oder chirurgischen Reparatur der Klappe darstellt. Die chirurgische Behandlung ist die Therapie der ersten Wahl bei symptomatischer, schwerer Mitralklappeninsuffizienz, insbesondere bei PatientInnen mit primärer Mitralklappeninsuffizienz [2]. Es wurden bereits verschiedene Transkatheter-Strategien für die Mitralklappeninsuffizienz entwickelt. Eine der Alternativen zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz stellt das minimalinvasive Verfahren MitraClip® (CE-Kennzeichnung in 2008) dar. Eine weitere Technik der Mitralklappenanuloplastie ist das Cardioband®, welches im Jahr 2015 die CE-Kennzeichnung erhielt.

Bei der untersuchten Methode wird eine Spange aus einer Nickel-Titan-Legierung (Nitinol) in den Koronarsinus eingesetzt [4]. Die Spange ist ein Doppelanker-Implantat, das als indirektes Anuloplastie-System dient. Die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz resultiert aus der durch die Spange erzeugten Spannung, die auf den Anulus übertragen wird, dessen ringförmiger Umfang sich dann wiederum verringert [5].

Die zur Behandlung einer Mitralklappeninsuffizienz eingesetzte Technologie ist stark von der Indikation abhängig. Bei der Reparatur des Mitralklappenanulus wird das Anuloplastiegerät CARILLON® Mitral Contour System® perkutan eingesetzt [3]. Das Carillon-System behandelt die Hauptursache der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz der Stufen 2+, 3+ und 4+. Durch den Einsatz des Gerätes kann die Mitralklappe umgeformt, die Leckage der Klappe verringert und somit insgesamt die Mitralinsuffizienz abgemildert werden [6].

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND**ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG**

In Deutschland war bis Ende 2017 ein Produkt zur perkutanen Mitralklappenanuloplastik mit Spange zugelassen. Das Carillon Mitral Contour System® erhielt im Jahr 2009 ein CE-Zertifikat, ist jedoch nicht für den Einsatz in den USA zugelassen [6]. Das System bekam von 2009 bis 2017 NUB-Status 1, sodass bestimmte Krankenhäuser jährliche Entgelte verhandeln konnten.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Im Jahr 2007 wurden basierend auf dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 5-35a.2* 21 Fälle dokumentiert. Im Jahr 2009 wurden mit n = 231 Eingriffen die meisten Mitralklappenanuloplastien mit Spange innerhalb eines Jahres durchgeführt. Die Fallzahlen sanken in den Folgejahren bis 2014 auf 42 Fälle, jedoch ist ein stetiger Anstieg der Fallzahlen ab dem Jahr 2015 bis 2017 auf 187 Fälle zu verzeichnen (vgl. Abbildung). Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser stieg zunächst von 5 im Jahr 2007 auf 18 im Jahr 2010 und verringerte sich auf 12 bzw. 13 in den Jahren 2011 bis 2013. Im Jahr 2014 stieg die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser wieder auf das Ursprungsniveau des Jahres 2010 (n = 18). Ab 2015 nahm die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser deutlich zu. Im Jahr 2017 setzten 44 Krankenhäuser die Technologie ein.

* seit 2017: OPS 5-35a.20 – Perkutane Mitralklappenanulorrhaphie mit Spange

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Es wurden keine einschränkenden Maßnahmen oder Vorkommismeldungen für den Beobachtungszeitraum (2007-2017) identifiziert.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Für den Zeitraum bis 2017 konnten keine Leitlinien identifiziert werden, in denen die perkutane Mitralklappenanuloplastik mit Spange Erwähnung findet.

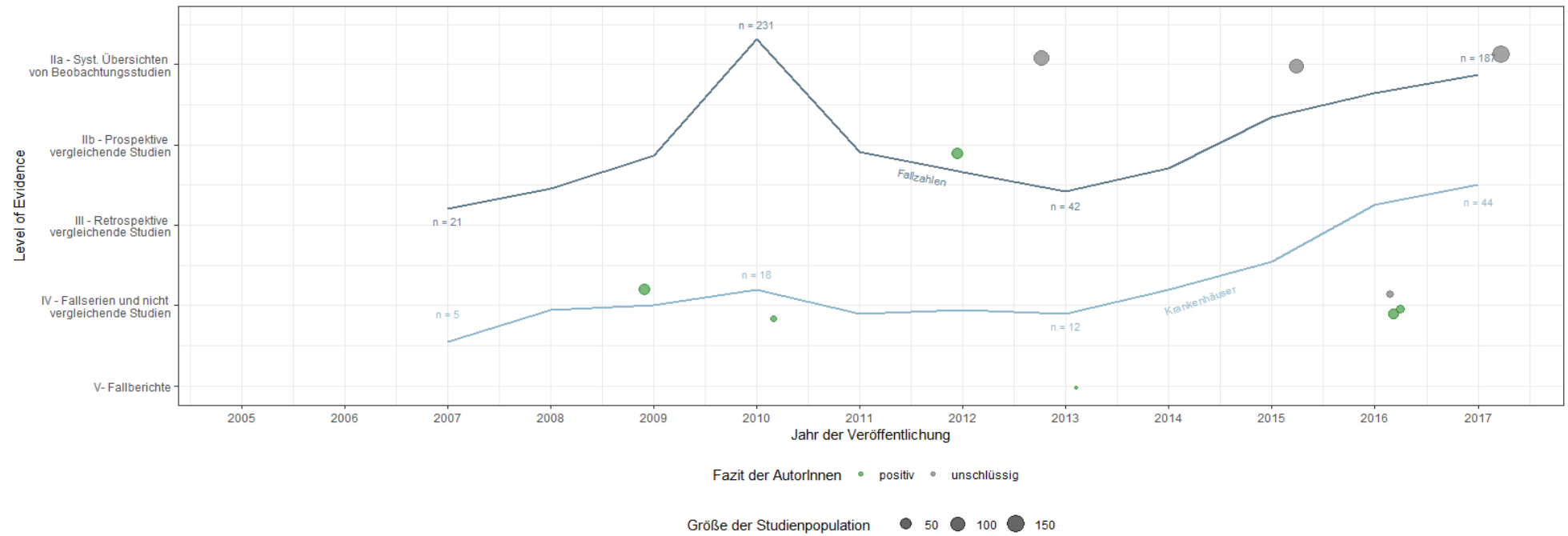


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN, DER ANZAHL ANWENDENDER KRANKENHÄUSER UND DES EVIDENZKÖRPERS

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Im Beobachtungszeitraum von 2007 bis 2017 (vgl. Abbildung) wurden insgesamt sieben Publikationen zu Primärstudien veröffentlicht: eine Publikation zu einer prospektiven vergleichenden Kohortenstudie (LoE IIb), fünf Publikationen zu Studien des Evidenzlevels IV sowie eine Studie des Evidenzlevels V (Einzelfallbericht). Alle Studien untersuchten den Einsatz des Carillon Mitral Contour Systems. Hinzu kommen eine systematische Übersichtsarbeit (engl. Systematic Review, kurz: SR) und zwei Health-Technology-Assessment-(HTA-)Berichte. Im Beobachtungszeitraum konnte keine Publikation zu einer randomisierten kontrollierten Studie (kurz: RCT, LoE Ib) identifiziert werden. Die erste Publikation zu einer RCT wurde für das Jahr 2019 identifiziert.

In den ersten fünf Jahren nach der Markteinführung des Carillon Mitral Contour Systems wurden zwei Publikationen zu Fallserien bzw. nichtvergleichenden Studien mit positiv berichteten Ergebnissen veröffentlicht. Im Jahr 2012 wurden erstmals positive Ergebnisse aus einer vergleichenden Kohortenstudie berichtet (TITAN-Studie von Siminiak et al. (2012) [9]). Im Beobachtungszeitraum (2007-2017) ist sie damit die einzige vergleichende Studie. Zwischen 2013 und 2017 folgten zwei HTA-Berichte (2013, 2015), ein SR (2017) sowie drei Fallserien bzw. nichtvergleichende Studien (2016). Das SR fasst allerdings nicht die Ergebnisse von RCTs zusammen, sondern von einer Studie des Evidenzlevels IIb [9], von drei Studien des Evidenzlevels IV ([8], [15] und [7]) und einer Studie des Evidenzlevels V [16]. In den zwei HTA-Berichten werden ebenfalls keine Ergebnisse von RCTs betrachtet. Der HTA-Bericht vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment [14] führt die TITAN-Studie von Siminiak et al. (2012) [9] und die AMADEUS-Studie (LoE IV) von Schofer et al. [8] an. Der HTA-Bericht umfasst New Zealand National Health Committee [13] die Studien von Jerzykowska et al. [15], Schofer et al. [8] und Siminiak et al. [9]. Alle Studien der HTA-Berichte und der systematischen Übersichtsarbeit wurden bereits durch die Literatursuche identifiziert.

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

Den längsten Nachbeobachtungszeitraum im untersuchten Zeitraum wies die prospektive vergleichende Kohortenstudie TITAN mit 24 Monaten auf [9], gefolgt von der TITAN-II-Studie (LoE IV) [7] und einer weiteren Studie des LoE IV [10] mit Nachbeobachtungszeiträumen von jeweils 12 Monaten. Die größte Studienpopulation mit 120 PatientInnen ist in der RCT (REDUCE FMR Trial) berichtet, wurde jedoch erst 2019 veröffentlicht (Witte et al. (2019) [11]).

In den Studienregistern der National Library of Medicine (NLM) und auf der internationalen Studienregister-Plattform der Weltgesundheitsorganisation konnten im Zeitraum 2007-2017 zwei Registereinträge zu RCTs identifiziert werden. Bei einer Studie handelt es sich um die Interventionsstudie The REDUCE FMR Trial [NCT02325830], die im Jahr 2015 startete und 2018 abgeschlossen wurde. Die zweite Interventionsstudie The CARILLON Trial [NCT03142152] wurde im Jahr 2018 begonnen und läuft noch bis zum Jahr 2025. Die Registereinträge zu den beiden RCTs enthielten Publikationen zu Studienergebnissen von Schofer et al. (2009) [8], Siminiak et al. (2012) [9] und Lipiecki et al. (2016) [7], die auch im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Die Veröffentlichungen zu Primär- sowie Sekundärstudien für die Technologie werden in den meisten Fällen positiv von den AutorInnen bewertet (n = 6), gefolgt von vier Artikeln mit unschlüssiger Ergebnisfindung. Die AutorInnen des SR und der HTA-Berichte kommen zu keinem eindeutigen bzw. zu unschlüssigen Ergebnissen, beruhen jedoch unter anderem auf der Betrachtung der hier erfassten, durch die jeweiligen Autorinnen meist positiv bewerteten Studien. Bei diesen positiv bewerteten Studien handelt es sich überwiegend um Berichte zu nichtvergleichenden Studien der Evidenzlevel IV und V (n = 4) sowie um eine prospektive vergleichende Kohortenstudie (LoE IIb).

In der einzigen vergleichenden Studie [9] wurden die Auswirkungen der Mitralanuloplastie bei HerzinsuffizienzpatientInnen mit mindestens moderater funktioneller Mitralinsuffizienz evaluiert. PatientInnen, bei denen das Gerät platziert und dann aus klinischen Gründen wieder entnommen wurde, dienten als Vergleich. Die perkutane Reduktion der funktionellen Mitralinsuffizienz war bei der Implantationsgruppe mit einer umgekehrten linksventrikulären Remodellierung verbunden. Signifikante klinische Verbesserungen hielten bis zu 24 Monate an.

Die AutorInnen der Studien, die im systematischen Review [12] aufgeführt sind, schätzen das Carillon-System als die vielversprechendste Technologie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz ein, thematisieren aber auch die Notwendigkeit weiterer Forschungsaktivitäten. Alle Artikel, bis auf Siminiak et al. (2013) [16] (neutrale Bewertung), schließen mit einer positiven Autorenbewertung. Positive Ergebnisse waren unter anderem Verbesserungen bei Ergebnissen in Bezug auf die Reduktion von Mitralregurgitation und die linksventrikuläre Remodellierung. Unklarheiten gab es für die SR-AutorInnen jedoch bezüglich der Indikation, der Auswahlkriterien für Patienteneinschluss, der zu erwartenden Komplikationen sowie der Langzeitergebnisse für Überleben und Lebensqualität.

Der HTA-Bericht vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment [14] berichtet von verbesserten Ergebnissen zu den Endpunkten Mortalität und Lebensqualität sowie bei den Surrogatparametern. Angemerkt wird jedoch, dass die vorliegende Evidenz nicht ausreichend ist, um die Sicherheit des CARILLON Mitral Contour Systems beurteilen zu können. Die AutorInnen haben an der vergleichenden Studie von Siminiak et al. (2012) [9] einige kritische Punkte anzumerken, die sich unter anderem auf die Charakteristika der Studienpopulation beziehen. Die AutorInnen vom HTA des New Zealand National Health Committee [13] verweisen darauf, dass sich die Evidenz zum Carillon-System auf kleine Fallserien beschränkt und eine randomisierte Kontrollstudie notwendig sei.

In der erst 2019 publizierten RCT (The REDUCE FMR Trial) [11] wurden die Auswirkungen des Carillon-Geräts auf den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz und die Remodellierung des linken Ventrikels untersucht. Die AutorInnen berichten vom System als einer wirksamen und sicheren Technologie, die signifikant das Mitralinsuffizienz-Volumen reduziert. In der Kontrollgruppe wurden die PatientInnen zur Scheinkontrolle zugewiesen (leitfadengesteuerte medikamentöse Therapie). Bei den zur Behandlung (Carillon-System) zugeordneten PatientInnen konnten nach einem Jahr eine günstige

linksventrikuläre Remodellierung und eine signifikante Verringerung des Regurgitationsvolumens nachgewiesen werden.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Die RCT The Reduce FMR Trial [11], deren Ergebnisse erst 2019 veröffentlicht wurden, weist ein geringes Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Die Gesamtbetrachtung der Evidenzlage zur perkutanen Mitralklappenanuloplastie mit Spange zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz verdeutlicht, dass Ergebnisse im Beobachtungszeitraum überwiegend aus Studien mit einem geringeren Evidenzlevel vorliegen. Es kommt dabei ausschließlich zum Einsatz des Carillon Mitral Contour Systems.

Die Technologie erhielt im Jahr 2009 die CE-Kennzeichnung. Trotz lediglich zwei Studien mit geringeren Evidenzleveln steigen die Fallzahlen kontinuierlich an, erreichen ihren Höhepunkt im Jahr 2010 und sinken im Anschluss wieder. Die AMADEUS-Studie und die TITAN-Studie im Jahr 2009 führten zu positiven Ergebnissen. Zudem wurden ein Jahr nach der Markteinführung einer verbesserten Version der Technologie im Jahr 2011 erstmals Ergebnisse einer Kohortenstudie [9] veröffentlicht, was zu einer erneuten Steigung der Zahl der anwendenden Krankenhäuser und der Fallzahlen beigetragen haben kann. Es folgten in den weiteren Jahren Publikationen zu kleineren, unkontrollierten Studien. Die Fallzahlen und die Zahl der anwendenden Krankenhäuser nahmen weiterhin zu, was damit verbunden sein kann, dass die Ergebnisse der Studien mit geringerem Evidenzlevel vorwiegend als positiv zu bewerten waren. Das Versprechen der Technologie, als minimalinvasive Behandlungsoption die Mitralklappeninsuffizienz zu reduzieren, wurde in drei Studien (TITAN-Studie [9], TITAN-II-Studie [7], AMADEUS-Studie [8]) bestätigt. Auch die erst im Jahr 2019 veröffentlichte randomisierte klinische Studie (REDUCE FMR [11]) kommt zu positiven Ergebnissen.

Der durchgängige NUB-1-Status ermöglichte in gewissem Rahmen eine Finanzierung über NUB-Entgelte, der ggf. im Laufe der Zeit mit einer Erhöhung der Anzahl der anwendenden Krankenhäuser einherging. Einen Rückruf des Gerätes in dem gesamten Zeitverlauf gab es nicht. Ein weiterer denkbarer positiver Einflussfaktor auf die Fallzahlen ist ein neues Medizinprodukt, das Cardioband®-System, das 2015 das CE-Kennzeichen erlangt hat und laut dem Änderungsvorschlag für OPS 2017 sehr wahrscheinlich 2015 und 2016 den gleichen OPS mit der Spange geteilt hat [17]. Erst im Jahr 2017 wurde der OPS aufgesplittet.

Die verfügbare Evidenz zeichnet zusammenfassend ein positives Bild für das Carillon Mitral Contour System, welches aber vor dem Hintergrund der eingeschränkten Evidenzqualität interpretiert werden sollte. Belastbare Evidenz wurde erst mehrere Jahre nach der Markteinführung publiziert.

LITERATUR

1. Degen H, Lickfeld T, Stoepel C, Haude M (2009) Perkutane Mitralklappenanulorrhaphie mit dem Carillon XE2 Mitral Contour System von Cardiac Dimensions. Ein minimalinvasiver Therapieansatz zur Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz. *Herz* 34(6):451–457. doi:10.1007/s00059-009-3286-6
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, OPELL UO von, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M (2012) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 33(19):2451–2496. doi:10.1093/eurheartj/ehs109
3. Praz F, Brugger N, Kassar M, Hunziker L, Moschovitis A, Stortecky S, Reineke D, Pilgrim T, Windecker S (2019) Interventional treatment of mitral valve regurgitation: an alternative to surgery? *Swiss Med Wkly* 149:w20023. doi:10.4414/smw.2019.20023
4. Degen H, Schneider T, Wilke J, Haude M (2013) Koronarsinus-Devices zur Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz. *Ausweg oder Sackgasse?* *Herz* 38(5):490–500. doi:10.1007/s00059-013-3866-3
5. Feldman T, Young A (2014) Percutaneous approaches to valve repair for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 63(20):2057–2068. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.039
6. Cardiac Dimensions Kurs umgestalten von Herzinsuffizienz. <https://cardiacdimensions.com/?lang=de>. Zugegriffen: 09. Juni 2020
7. Lipiecki J, Siminiak T, Sievert H, Müller-Ehmsen J, Degen H, Wu JC, Schandrin C, Kalmucki P, Hofmann I, Reuter D, Goldberg SL, Haude M (2016) Coronary sinus-based percutaneous annuloplasty as treatment for functional mitral regurgitation: the TITAN II trial. *Open Heart* 3(2):e000411. doi:10.1136/openhrt-2016-000411
8. Schofer J, Siminiak T, Haude M, Herrman JP, Vainer J, Wu JC, Levy WC, Mauri L, Feldman T, Kwong RY, Kaye DM, Duffy SJ, Tübler T, Degen H, Brandt MC, van Bibber R, Goldberg S, Reuter DG, Hoppe UC (2009) Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation* 120(4):326–333. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849885
9. Siminiak T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, Fajadet J, Shah AM, Feldman T, Kaye DM, Goldberg SL, Levy WC, Solomon SD, Reuter DG (2012) Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. *Eur J Heart Fail* 14(8):931–938. doi:10.1093/eurjhf/hfs076
10. Sankar NM, Ramani SS, Anantharaman R, Cherian KM (2018) MitraClip and mitral annuloplasty device as a bridge to transplantation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 26(1):57–59. doi:10.1177/0218492317738385
11. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, Stark MA, Bardeleben RS von, Cremer PC, Jaber WA, Celermajer DS, Kaye DM, Sievert H (2019) The REDUCE FMR Trial: A Randomized Sham-Controlled Study of Percutaneous Mitral Annuloplasty in Functional Mitral Regurgitation. *JACC Heart Fail* 7(11):945–955. doi:10.1016/j.jchf.2019.06.011
12. Bail DHL (2017) Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty using the Carillon Mitral Contour System-Currently available data state. *J Interv Cardiol* 30(2):156–162. doi:10.1111/joic.12370
13. New Zealand National Health Committee Percutaneous interventions for mitral regurgitation. *Technology Note* 2013

14. Wild C, Erdos, J. for the European Network for Health Technology Assessment (2015) Perkutane Mitralklappenreparatur bei chronischer Mitralklappeninsuffizienz (Mitraclip®, Carillon®, Neo-Chord DS1000) Deutsche Kurzfassung zum gleichnamigen EUnetHTA Bericht (Decision Support Dokument Nr. 93)
15. Jerzykowska O, Kałmucki P, Wołoszyn M, Smuszkiewicz P, Firek L, Siminiak T (2010) Echocardiographic evaluation of percutaneous valve repair in patients with mitral regurgitation using the CARILLON system. *Kardiol Pol* 68(1):57–63
16. Siminiak T, Jerzykowska O, Kalmucki P, Link R, Baszko A (2013) Cardiac resynchronisation therapy after percutaneous trans-coronary-venous mitral annuloplasty. *Kardiol Pol* 71(12):1293–1294. doi:10.5603/KP.2013.0326
17. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Änderungsvorschlag für den OPS 2017. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/ops/vorschlaege/vorschlaege2017/106-ops2017-mitralanulorrhaphie-band.pdf>. Zugegriffen: 17. November 2020

Medikamentenbeschichtete Ballonkatheter (DCB) – Anwendung abdominal, intrakraniell, koronar und in unteren Extremitäten

KEY POINTS

- Über den Auswertungszeitraum von DCB in koronaren Gefäßen und den des Ober- und Unterschenkels nahm sowohl die Anzahl der Veröffentlichungen als auch das Evidenzlevel der Studien zu. Bei DCB in koronaren Gefäßen und den Gefäßen des Unterschenkels lassen sich im Zeitverlauf vermehrt negativ schlussfolgernde Publikationen identifizieren. Bei dem Einsatz von DCB in den Gefäßen des Oberschenkels und in koronaren Gefäßen dominieren jedoch die Studien mit positiven Ergebnissen. Die Evidenzkörper zu den DCB in abdominalen und intrakraniellen Gefäßen sind sehr schwach.
- Die Fallzahlen von DCB in koronaren Gefäßen steigen zunächst kontinuierlich an und flachen ab dem Jahr 2014 ab. Die Fallzahlen des DCB-Einsatzes in Ober- und Unterschenkelgefäßen sowie die Fälle von DCB in abdominalen Gefäßen steigen kontinuierlich an. Die Fallzahlen von DCB in intrakraniellen Gefäßen steigen bis 2011 an und fluktuieren dann bis 2017. Die Anzahl anwendender Krankenhäuser steigt über alle Indikationen hinweg zunächst an und bleibt anschließend konstant.
- Lediglich bei den Indikationsbereichen der DCB in koronaren Gefäßen und den Gefäßen des Oberschenkels lässt sich ein möglicher Zusammenhang mit dem Evidenzverlauf vermuten. Bei anderen Indikationsbereichen lässt sich kein Zusammenhang herstellen.
- Über alle Indikationen hinweg bewerten die Studien und systematische Übersichtsarbeiten, die DCB mit DES in einem direkten oder indirekten Vergleich analysieren, als neutral oder negativ.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Bei medikamentenbeschichteten Ballonkathetern (engl. drug-coated balloons, DCB) handelt es sich um eine Weiterentwicklung von einfachen, unbeschichteten Ballonkathetern (engl. plane old balloon angioplasty, POBA) zur Anwendung während einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA). Die Trägeroberfläche des Ballons ist mit einem Medikament, zumeist Paclitaxel, beschichtet. Bei Aufdehnung des Ballons wird der Wirkstoff direkt von der Ballonoberfläche auf die Gefäßwand übertragen und das Medikament wird gleichmäßig freigesetzt [1, 2]. Nach Anwendung der Technologie wird der Ballonkatheter wieder aus dem Gefäß entfernt, sodass kein Fremdkörper im Körper der PatientInnen verbleibt [1]. DCB werden seit 2006 in Deutschland eingesetzt. Sowohl DCB als auch POBA waren zunächst der Anwendung in Herzkranzgefäßen zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit (KHK) vorbehalten [3]. In den nachfolgenden Jahren wurde die Anwendung der Technologie auf weitere Körpergefäße ausgeweitet. In allen vier Anwendungsbereichen – koronar, abdominal, intrakraniell und in den unteren Extremitäten – kann ein DCB bei Gefäßverengungen (Stenosen) oder Totalverschlüssen von Gefäßen (Okklusionen) angewandt werden [1]. In allen vier Indikationsbereichen stellen eine Implantation von Stents und die Durchführung von Bypass-Operationen eine Behandlungsalternative dar [4–7]. Der Goldstandard hängt stark vom Indikationsbereich und von der Indikation innerhalb des Bereichs ab. Dies kann sowohl eine Implantation von medikamentenbeschichteten Stents (engl. Drug-eluting stent, DES) oder eine Bypass-Operation sein [4–7].

Produkte für den Bereich der Koronargefäße sind z.B. DCB namens Sequent Please Neo (B.Braun Melsungen), Restore DEB (Cardionovum), DIOR (Eurocor) und Elutax SV (Aachen Resonance). Für den Einsatz im Oberschenkel ist eine Vielzahl an Produkten auf den Markt gebracht worden. Zu diesen zählen z.B. die Ballonkatheter SeQuent Please OTW (B. Braun), IN.PACT Admiral (Medtronic/Invatec), Cotavance Balloon (Medrad/Bayer), Lutonix (CR Bard) und Passeo-18 Lux (Biotronik). Ein Ballonkatheter für Unterschenkel ist der Agent Drug-Coated Balloon (Boston Scientific). Ein Produkt, das in Ober- sowie Unterschenkel verwendet werden kann, ist der Legflow RX/OTW (Cardionovum). Doch während es eine breite Palette an Produkten für den Anwendungsbereich der koronaren und peripheren Gefäße gibt, konnten keine DCB identifiziert werden, die einzig für die Anwendung im abdominalen oder intrakraniellen Bereich reserviert sind. In diesen Indikationsbereichen wird auf andere Technologien ausgewichen. So werden in den intrakraniellen Gefäßen DCB eingesetzt, die eigentlich für Koronargefäße entwickelt wurden, wie z.B. das Produkt SeQuent Please (B.Braun Melsungen). Für den Einsatz in abdominalen Gefäßen werden ursprünglich nichtmedikamentenbeschichtete Ballonkatheter mit einer Paclitaxel-Beschichtung versehen. Ein Beispiel für einen solchen Ballonkatheter ist das Produkt DIOR (Eurocor).

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Der Ballonkatheter DIOR (Eurocor) wurde als erstes Produkt für den koronaren Bereich im Jahr 2007 zugelassen, anschließend folgten Sequent Please Neo (2009) und Elutax SV (2013). Für den Ballonkatheter Restore DEB wurden keine Informationen zu einer Zulassung für den europäischen Markt gefunden.

Die erste Zulassung für DCB in Oberschenkeln erfolgte 2009 für das Produkt SeQuent Please OTW, gefolgt von IN.PACT Admiral (2010), Cotavance Balloon (2011), Lutonix (2012), Passeo-18 Lux und Luminor (2016). Der Ballonkatheter für Unterschenkelgefäße Agent Drug-Coated Balloon erhielt im Jahr 2014 eine CE-Zertifizierung. Das Produkt Legflow RX/OTW (Einsatz in Ober- und Unterschenkel) wurde 2011/12 zugelassen. Es wurden keine Produkte identifiziert, die für den Indikationsbereich intrakranielle oder abdominale Gefäße zugelassen sind.

Hinsichtlich der Finanzierung von DCB wird bei diesen in den ersten Jahren der Betrachtung gar nicht oder nur geringfügig zwischen Indikationsgebieten unterschieden. In den Jahren 2008 und 2009 konnte erstmals eine Finanzierung von DCB über NUB-Entgelte stattfinden (Status 1).

Ab dem Jahr 2010 wird in den NUB-Listen zwischen koronaren und nichtkoronaren DCB unterschieden. 2010 können für koronare DCB NUB-Entgelte verhandelt werden. Von 2011 bis 2012 waren DCB über unbewertete Zusatzentgelte finanziert, während ab 2013 bis einschließlich heute bewertete Zusatzentgelte im Rahmen der Finanzierung genutzt werden. In den Jahren 2015 bis 2017 (Ende der Betrachtungsperiode) werden koronare DCB implizit in das DRG System integriert. Für nichtkoronare DCB konnten 2010 und 2011 NUB-Entgelte verhandelt werden. Ab 2013 (bis einschließlich heute) werden bewertete Zusatzentgelte gezahlt.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Entwicklung des Einsatzes der verschiedenen DCB-Technologien wird im Folgenden über die Fallzahlen sowie die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser zwischen 2008 und 2017 dargestellt. Die Verlaufskurven hierzu sind in Abbildung 1 (koronare Gefäße), Abbildung 2 (intrakranielle Gefäße), Abbildung 3 (abdominale Gefäße), Abbildung 4 (Oberschenkelgefäße) und Abbildung 5 (Unterschenkelgefäße) zu finden.

Koronargefäße

Der Einsatz von DCB in Koronargefäßen wurde über den OPS 8-837.0 (koronar) in Verbindung mit 8-83b.b6- 8-83b.b8 (früher b2 - b5) kodiert. In den ersten Jahren der Betrachtung (2008 bis 2011) steigen die Fallzahlen stark an und haben sich mehr als verdoppelt (2008: 533 Fälle, 2011: 12.678 Fälle). In den Folgejahren steigen die Fallzahlen weiter an, bis zum Jahr 2014 mit einem nicht mehr so sehr rapiden, aber trotzdem starken Wachstum (2014: 19.508 Fälle). Ab 2015 und bis zum Ende des Beobachtungszeitraums 2017 ist insgesamt nur noch ein geringer Zuwachs der Fallzahlen zu verzeichnen (2017: 20.220 Fälle). Von 2014 auf 2015 (n = 19.364 Fälle) gehen die Fallzahlen kurzzeitig minimal zurück. Die Zahl der anwendenden Krankenhäuser nimmt im Beobachtungszeitraum kontinuierlich zu. 2017 (n = 590 Krankenhäuser) ist die Zahl der Krankenhäuser fast zehnmal so hoch wie zu Beginn des Beobachtungszeitraums (2008: 63 Krankenhäuser). Der stärkste Anstieg der Zahl der anwendenden Krankenhäuser findet von 2008 auf 2009 (n = 253 Krankenhäuser) statt.

Intrakranielle Gefäße

Der Einsatz von DCB in intrakraniellen Gefäßen wurde über den OPS 8-836.00 [0: Gefäße intrakraniell] in Verbindung mit OPS 8-83b.b kodiert. Im ersten Jahr der Betrachtung (2008) entspricht die Anzahl behandelter Fälle der Anzahl der anwendenden Krankenhäuser (jeweils n = 2). Die Fallzahlen steigen von 2008 bis 2011 (n = 103 Fälle) stark an. 2012 (n = 73 Fälle) kommt es zu einem Einbruch der Fallzahlen und diese verringern sich auf etwa zwei Drittel des Vorjahreswertes. Im Folgejahr steigen die Fallzahlen wieder an (2013: 115 Fälle) und sind noch höher als im Jahr 2012. In den weiteren Jahren des Beobachtungszeitraums (bis 2016) bleiben die Fallzahlen auf einem hohen Niveau, sinken insgesamt aber ab (2014: 95 Fälle, 2015: 93 Fälle, 2016: 76 Fälle). 2017 (n = 90 Fälle) steigen die Fallzahlen noch einmal an. Die Anzahl anwendender Krankenhäuser wächst über den Beobachtungszeitraum insgesamt an (2008: 2 Krankenhäuser, 2017: 33 Krankenhäuser). Zwischenzeitlich und zum Ende des Beobachtungszeitraums ist jeweils ein leichter Rückgang der Anzahl der Krankenhäuser zu beobachten: von 2011 (22 Krankenhäuser) auf 2012 (17 Krankenhäuser), 2013 (27 Krankenhäuser) auf 2014 (25 Krankenhäuser) und 2016 (35 Krankenhäuser) auf 2017 (33 Krankenhäuser). Der Rückgang der Anzahl der Krankenhäuser von 2016 auf 2017 verhält sich entgegengesetzt zu den Fallzahlen, die in diesem Zeitraum ansteigen.

Abdominale Gefäße

Der Einsatz von DCB in abdominalen Gefäßen wurde über den OPS 8-836.09 [9: Andere Gefäße abdominal - q, r ab 2017] in Verbindung mit OPS 8-83b.b kodiert. Im ersten Jahr der Betrachtung (2008) entspricht die Anzahl behandelter Fälle der Anzahl der anwendenden Krankenhäuser (jeweils n = 3). Die Fallzahlen steigen in den ersten vier Jahren der Betrachtung (2008 bis 2012: 746 Fälle) leicht an. Von 2011 (n = 619 Fälle) auf das Jahr 2012 ist ein etwas stärkerer Zuwachs zu erkennen. Ab 2012 kommt es zu einer kontinuierlichen rapiden Zunahme der Fallzahlen. Von 2012 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums im Jahr 2017 (n = 5.061 Fälle) wachsen die Fallzahlen insgesamt um fast das Siebenfache an. Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser wächst über den gesamten Beobachtungszeitraum gleichmäßig um insgesamt etwa das 150-Fache des Anfangswertes an (2017: 452 Krankenhäuser).

Oberschenkelgefäße

Der Einsatz von DCB in Gefäßen der Oberschenkel wurde über den OPS 8-836.0b [b: Gefäße Oberschenkel - s, t ab 2017] in Verbindung mit OPS 8-83b.b kodiert. Die Fallzahlen wachsen in den ersten vier Jahren der Betrachtung (2008: 13 Fälle bis 2012: 4.126 Fälle) leicht an. Von 2012 bis 2013 (n=10.589 Fälle) steigen die Fallzahlen um mehr als das Doppelte des Vorjahreswertes an. Ab 2013 und bis zum Ende des Beobachtungszeitraums im Jahr 2017 (n = 31.350 Fälle) wachsen die Fallzahlen kontinuierlich auf das Dreifache an. Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser nimmt über den gesamten Beobachtungszeitraum gleichmäßig um insgesamt etwa das 50-Fache des Anfangswertes aus 2008 (n = 3 Krankenhäuser) zu (2017: 452 Krankenhäuser).

Unterschenkelgefäße

Der Einsatz von DCB in Gefäßen der Unterschenkel wurde über die OPS 8-836.0c [c: Gefäße Unterschenkel] in Verbindung mit OPS 8-83b.b kodiert. Die Kurvenverläufe zu den Kennzahlen ähneln denen zu DCBs in Oberschenkelgefäßen: Die Fallzahlen wachsen in den ersten vier Jahren der Betrachtung (2008: 26 Fälle bis 2012: 2.473 Fälle) in der Gesamtbetrachtung relativ leicht an. Insbesondere von 2011 (n = 2.146 Fälle) auf das Jahr 2012 ist ein sehr leichter Zuwachs zu erkennen. Von 2012 bis 2013 (n = 6.347 Fälle) steigen die Werte um mehr als das Dreifache des Vorjahreswertes. Ab 2013 und bis zum Ende des Beobachtungszeitraums 2017 (n = 12.281 Fälle) wachsen die Fallzahlen weiter und kontinuierlich an. Die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser wächst über den gesamten Beobachtungszeitraum von vier anwendenden Krankenhäusern im Jahr 2008 auf 572 im Jahr 2017.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Sicherheitsinformationen und Rückrufe wurden vorrangig für Produkte identifiziert, die in Oberschenkelgefäße eingesetzt werden. Dies betrifft zum einen das Produkt IN.PACT Admiral (Medtronic/Inva-tec) mit insgesamt acht veröffentlichten Sicherheitsinformationen. Weitere Produkte, für die Sicherheitsinformationen veröffentlicht wurden, sind SeQuent Please OTW (B.Braun Melsungen, n = 3 Meldungen), Paseo-18 Lux (Biotronik, n = 6 Meldungen), Lutonix (CR Bard, n = 5 Meldungen) und Advance PTX (Cook Medical, n = 1 Meldung). Für ein Produkt wurde ein Rückruf ausgesprochen. Hierbei handelt es sich um den DCB Stellarex (Covidien/Spectranetics/Philips). Außerdem wurden zwei Sicherheitsinformationen für das Produkt Legflow RX/OTW (Cardinovum) herausgegeben. Dieser DCB kann in Ober- sowie Unterschenkelgefäßen eingesetzt werden. Für Produkte, die ihren Einsatz in den weiteren Indikationsbereichen finden, wurden keine Sicherheitsinformationen oder Rückrufe identifiziert.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Es wurden insgesamt sechs Leitlinien identifiziert, die den verschiedenen Indikationsbereichen von DCB zuzuordnen sind.

Koronargefäße

Zum Koronarbereich wurde die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) mit dem Titel „Infarktbedingter kardiogener Schock: Diagnose, Monitoring und Therapie“ (AWMF-Register Nr. 019/013) veröffentlicht, die im Jahr 2010 letztmalig aktualisiert wurde und derzeit überprüft wird [4]. In dieser wird zwar die Ballonangioplastie thematisiert, allerdings nicht die Technologie mit Medikamentenbeschichtung.

Intrakranielle Gefäße

Für den Bereich der intrakraniellen Gefäße wurde ebenfalls eine Leitlinie identifiziert. Bei dieser handelt es sich um die „DEGAM-Leitlinie Nr. 8“ zum Thema Schlaganfall (AWMF-Register Nr. 053/011) der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin aus dem Jahr 2012 [5]. Die Begrifflichkeit Ballonkatheter findet in diesem Dokument keine Erwähnung. Diese Leitlinie kann jedoch ebenfalls als nicht mehr aktuell angesehen werden.

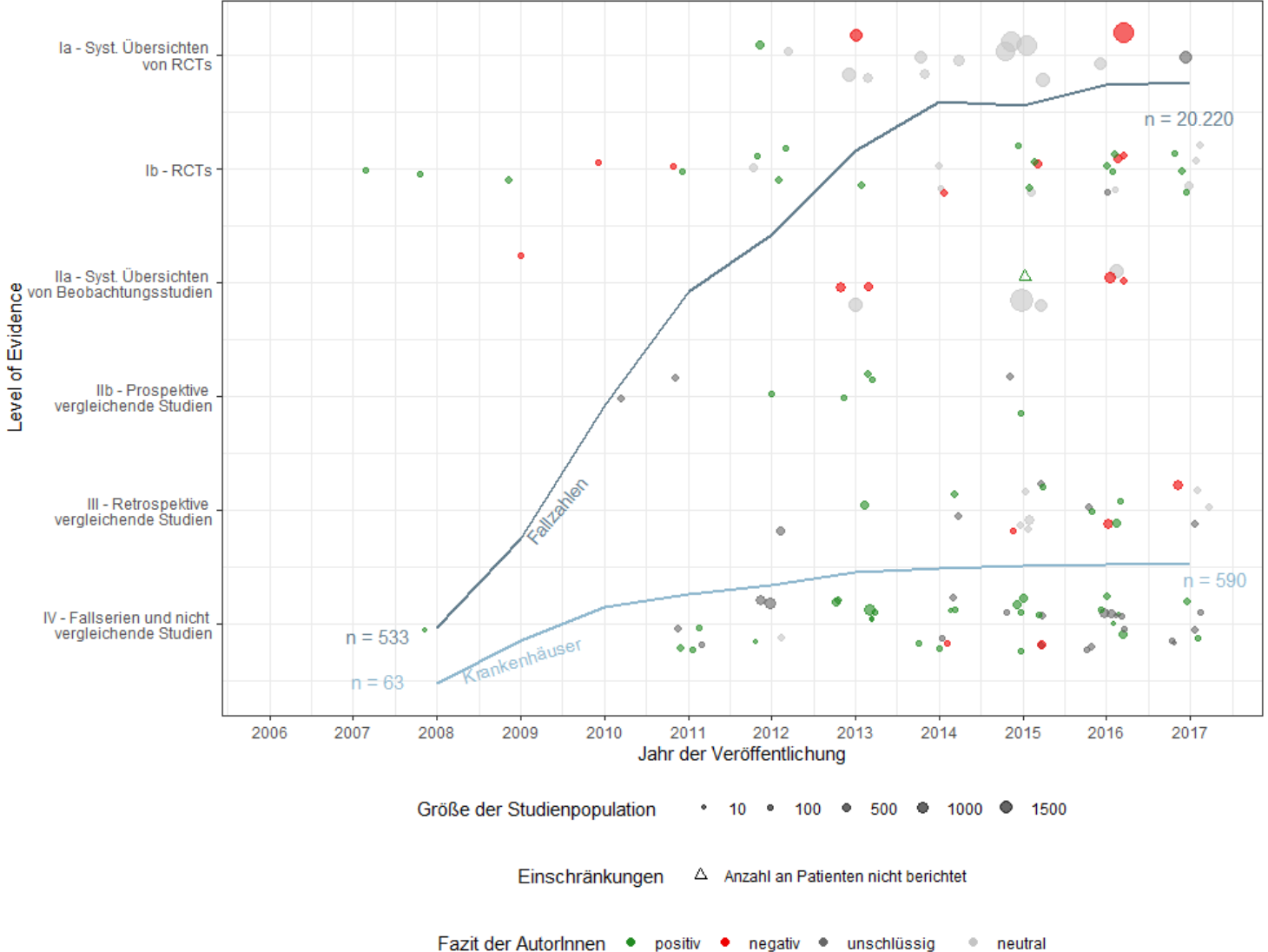


ABBILDUNG 1: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN, DER ANZAHL ANWENDENDER KRANKENHÄUSER UND DES EVIDENZKÖRPERS, KORONAR

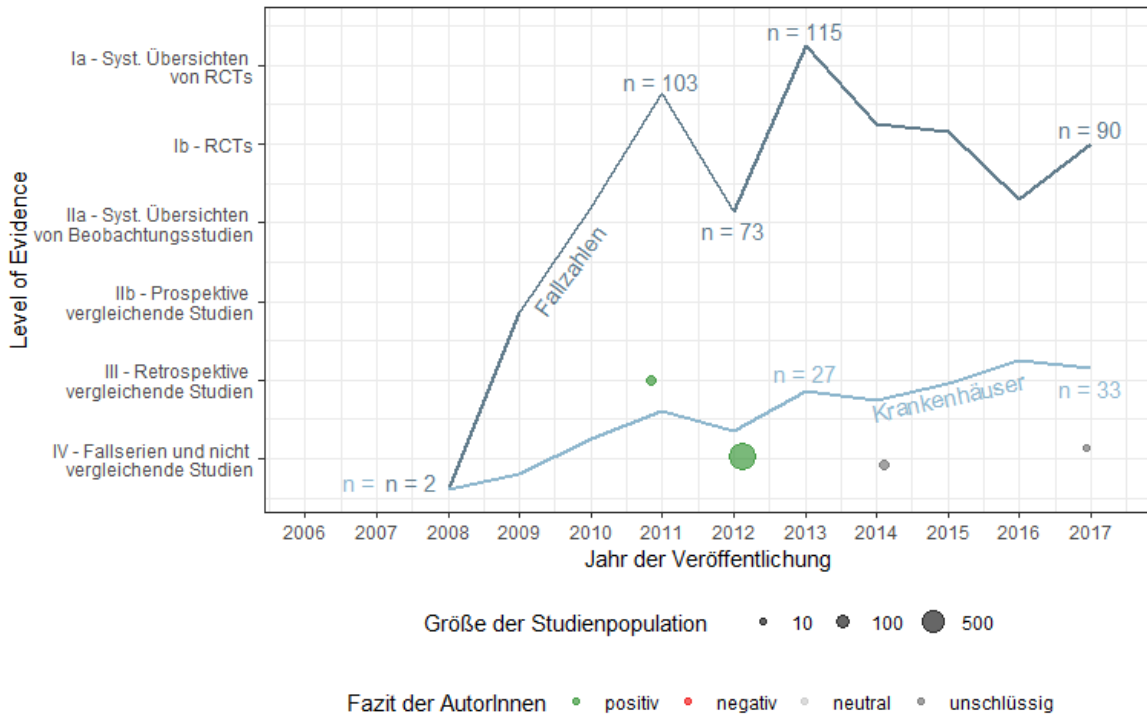


ABBILDUNG 2: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN, DER ANZAHL ANWENDENDER KRANKENHÄUSER UND DES EVIDENZKÖRPERS, INTRAKRANIELL

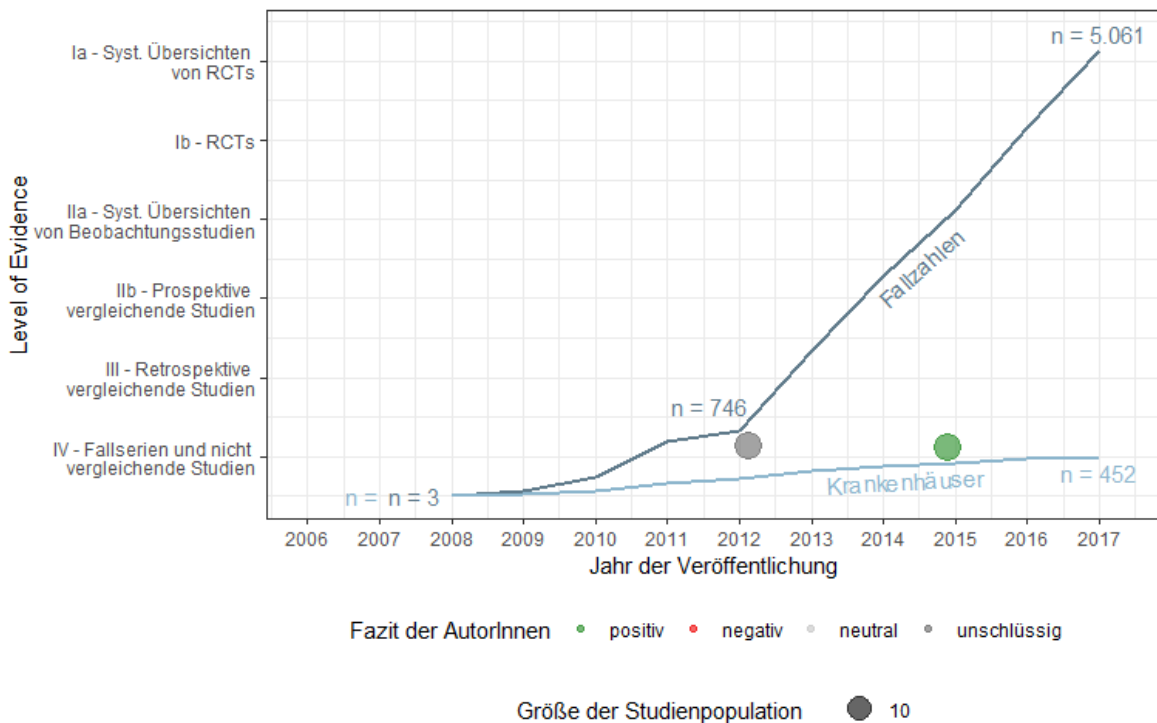


ABBILDUNG 3: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN, DER ANZAHL ANWENDENDER KRANKENHÄUSER UND DES EVIDENZKÖRPERS, ABDOMINAL

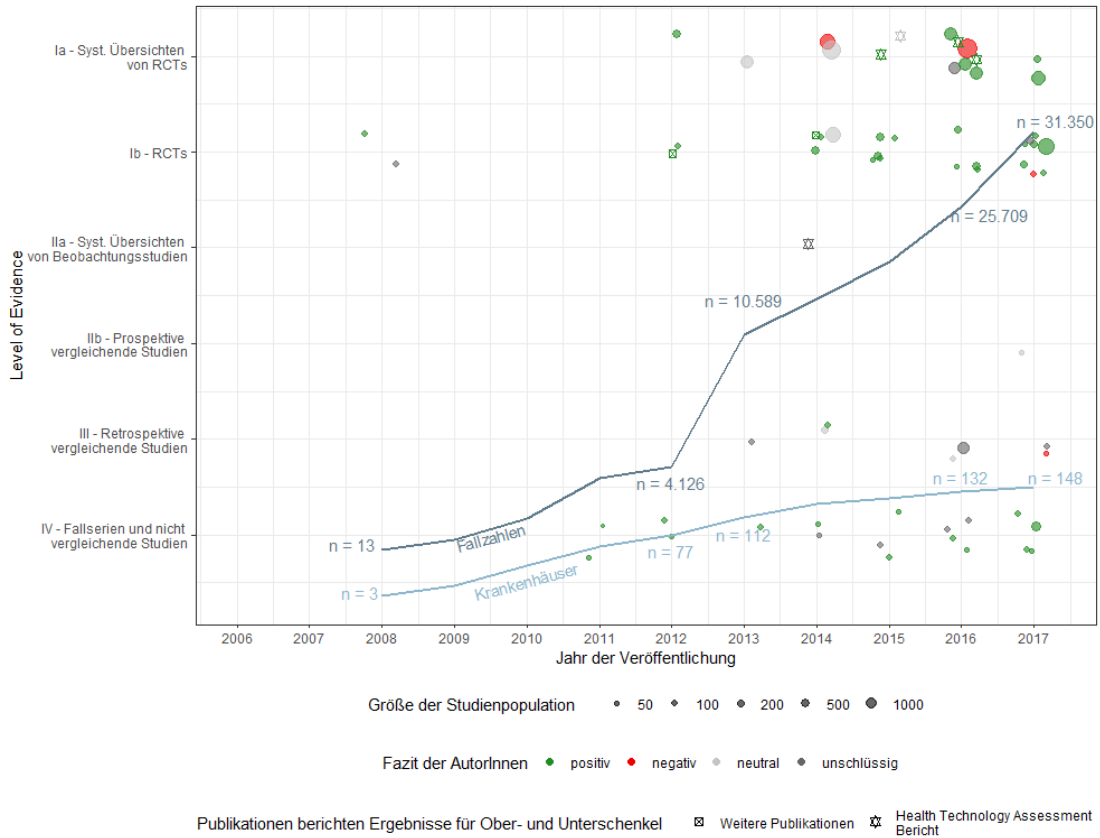


ABBILDUNG 4: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN, DER ANZAHL ANWENDENDER KRANKENHÄUSER UND DES EVIDENZKÖRPERS, OBERSCHENKELGEFÄßE

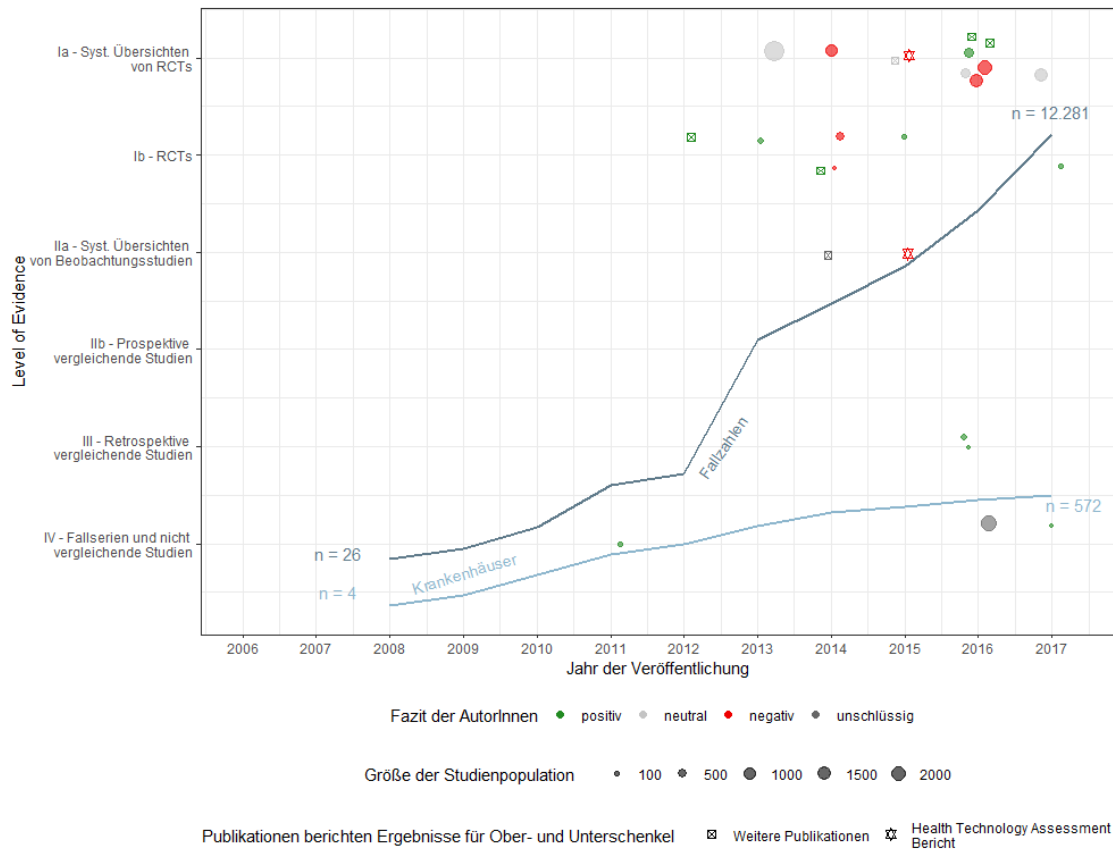


ABBILDUNG 5: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN, DER ANZAHL ANWENDENDER KRANKENHÄUSER UND DES EVIDENZKÖRPERS, UNTERSCHENKELGEFÄßE

Abdominale Gefäße

Für den Bereich der abdominalen Gefäße wurden zwei Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG) mit demselben Titel identifiziert: „Leitlinie – S2K Erkrankungen der Nierenarterie 004-008“, veröffentlicht 2018 und 2019 (sog. Version 1.1) [6, 8]. In beiden Dokumenten wird zwar von der Ballondilatation als einer Therapieoption berichtet, allerdings nicht von DCB.

Ober- und Unterschenkelgefäße

Für die Ober- und Unterschenkelgefäße wurden zwei Leitlinien identifiziert. Die beiden Indikationsbereiche sind zusammenzufassen, da in den Leitlinien die Behandlung des gesamten Beines thematisiert wird. Es handelt sich zum einen um die „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit“ (AWMF-Register Nr. 065/003, Stufe 3) der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und der Gesellschaft für Gefäßmedizin aus dem Jahr 2015 [7]. In dieser Leitlinie wird der Einsatz von mit Paclitaxel beschichteten Ballonkathetern zur Behandlung von femoropoplitealen Läsionen unter bestimmten Voraussetzungen mit dem Empfehlungsgrad B (Evidenzklasse 2) befürwortet. Hingegen kann der Stellenwert von DCB in infrapoplitealen Arterien laut Leitlinie nicht ausreichend beurteilt werden (Konsensempfehlung). In einer Leitlinie der European Society for Vascular Surgery „Critical Limb Ischaemia and Diabetic Foot“ werden Behandlungsmöglichkeiten der kritischen Extremitätenischämie (CLI) thematisiert [9]. In dieser Leitlinie finden DCB keine Erwähnung.

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Koronare Gefäße

Zu den DCB in Koronargefäßen konnten 136 Publikationen identifiziert werden. Zu Primärstudien wurden identifiziert: 33 Publikationen zu 19 randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs, LoE Ib), acht Publikation zu prospektiven vergleichenden Kohortenstudien (LoE IIb), 20 Publikationen zu retrospektiv-vergleichenden Studien (LoE III) und 50 Publikationen zu nichtvergleichenden Studien

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppeneuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildungen umfassen alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildungen einbezogen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

(LoE IV) sowie 21 Publikationen zu systematischen Reviews bzw. Metaanalysen und vier Health-Technology-Assessment-(HTA-)Berichte.

Sowohl die Anzahl an Publikationen als auch das Evidenzlevel steigt über den gesamten Zeitraum kontinuierlich an. Während in den Jahren 2006 und 2007 je eine Publikation identifiziert wurde, waren es im Jahr 2015 und 2016 jeweils rund 30 Publikationen. Zunächst stieg die Anzahl an Publikationen zu RCTs, systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen an. Der erste HTA-Bericht im deutschsprachigen Raum erschien bereits im Jahr 2009 [10].

Dagegen kam es nur zu einer geringfügigen Zunahme der Studiengröße im Zeitverlauf. Bei Studien mit der höchsten Anzahl an StudienteilnehmerInnen (rund 1.100 PatientInnen) handelt es sich um LoE-IV-Studien mit Publikationen aus den Jahren 2012 und 2013. Die Größe der Studienpopulation in RCTs ist innerhalb von zehn Jahren von 52 PatientInnen im Jahr 2006 [11] auf im Schnitt 500 gewachsen [12].

In vergleichenden Studien wird der Einsatz eines mit Paclitaxel beschichteten Ballonkatheters mit dem Einsatz eines POBA und ggf. ergänzt mit einem beschichteten oder unbeschichteten Metallstent verglichen. Die Beobachtungszeit variiert zwischen dem peri-prozeduralen Zeitraum und 60 Monaten. Am häufigsten werden die Ballonkatheter bei PatientInnen mit einer Restenose in einem vorher implantierten Stent eingesetzt.

Eine Reihe weiterer RCTs konnte über die Registersuche identifiziert werden. Darunter eine Studie aus Deutschland [DRKS00011630], die 2017 begonnen hat.

Intrakranielle Gefäße

Zu den DCB in intrakraniellen Gefäßen wurden vier Publikationen zu jeweils einer retrospektiven vergleichenden Studie (LoE III) [13] und zu drei nichtvergleichenden Studien (LoE IV) [14–16] identifiziert. Es wurden keine systematischen Reviews bzw. Metaanalysen oder HTA-Berichte identifiziert. Die DCB-Interventionen wurden in der Regel in der *Arteria carotis interna* mit verschiedenen DCB unterschiedlicher Hersteller durchgeführt. In der größten Studie wurden insgesamt 51 PatientInnen [13] behandelt und die längste Beobachtungszeit betrug 36 Monate [14]. In der einzigen vergleichenden Studie wurden der Einsatz von DCB im Vergleich zu POBA untersucht [13]. Im Zeitverlauf ist keine einschneidende Entwicklung des Evidenzkörpers zu erkennen, weder hinsichtlich der Anzahl der Publikationen noch in Bezug auf das Evidenzlevel.

Abdominale Gefäße

Zu den DCB in abdominalen Gefäßen wurden nur zwei Publikationen zu einer Primärstudie des Evidenzlevels IV (nichtvergleichende Studie) identifiziert. Dabei handelt es sich um eine kleine Fallserie mit 13 PatientInnen mit der Behandlung von Anastomosestrikturen der Leber nach einer Lebertransplantation. Die Behandlung wurde mit dem paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter DIOR (Eurocor) an dem Universitätsklinikum Münster vorgenommen. Die Beobachtungsdauer betrug 24 Monate nach der letzten Intervention. Es konnten keine systematischen Reviews bzw. Metaanalysen oder HTA-Berichte identifiziert werden.

Oberschenkelgefäße

Zu den DCB in Gefäßen der Oberschenkel wurden 68 Publikationen identifiziert. Zu Primärstudien wurden identifiziert: 22 Publikationen zu 18 randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs, LoE Ib), eine Publikation zu einer prospektiven vergleichenden Kohortenstudie (LoE IIb), sieben Publikationen zu retrospektiven vergleichenden Studien (LoE III) und 18 Publikationen zu nichtvergleichenden Studien (LoE IV) sowie 18 Publikationen zu systematischen Reviews bzw. Metaanalysen und zwei HTA-Berichte.

Im Zeitverlauf steigt sowohl die Anzahl als auch das Evidenzlevel der Studien. Das Gros der identifizierten Evidenz wurde im Zeitraum zwischen 2012 und 2017 veröffentlicht. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Evidenz des Levels Ia und Ib. Die längste Beobachtungsdauer unter den RCTs beträgt 56 Monate (THUNDER Trial [17]), die größte Studienpopulation mit 476 PatientInnen ist in der Studie

LEVANT-2 zu finden [18, 19]. Allerdings steigt die Größe der Studienpopulation über die Zeit nur geringfügig an.

In den identifizierten RCTs wird der Einsatz von DCB IN.PACT Admiral am häufigsten untersucht (Studien DEBELLUM, FAIR, IN.PACT SFA, IN.PACT SFA II, ISAR-PEBIS und PACIFIER). Weitere untersuchte DCB sind TransPax (RANGER-SFA Trial), Orchid (AcoArt I), FREEWA (PACUBA), Stellarex (ILLUMENATE Trials), Lutonix (LEVANT-1, LEVANT-2), Paseo-18 Lux (BIOLUX P-I), SeQuent Please (ConSeQuent Trial), „paclitaxelcoated balloons“ (Bavaria Medizintechnologie, FemPac Trial, THUNDER Trial), Cotavance (DEFINITIVE AR). In allen RCTs wird der Einsatz von DCB im Vergleich zu POBA untersucht.

Die systematischen Übersichtsarbeiten schließen insgesamt zwischen drei und 11 relevanten RCTs ein, welche auch in dieser Arbeit eingeschlossen sind [20–22]. Weitere RCTs, die durch die Studienregister identifiziert wurden, deren Ergebnisse jedoch erst nach Ende der Beobachtungsperiode veröffentlicht wurden, sind unter anderem FOREST Trial [NL5662 (NTR5797)], BASIL-3 [ISRCTN14469736] sowie COPA CABANA Trial [NCT01594684].

Unterschenkelgefäße

Zu den medikamentenbeschichteten Ballonkathetern in Gefäßen der Unterschenkel konnten 25 Publikationen identifiziert werden. Zu Primärstudien wurden identifiziert: 7 Publikationen zu 6 randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs, LoE Ib), zwei Publikationen zu retrospektiven vergleichenden Studien (LoE III) und drei Publikationen zu nichtvergleichenden Studien (LoE IV) sowie 11 Publikationen zu systematischen Reviews bzw. Metaanalysen und zwei HTA-Berichte.

Im Zeitverlauf steigt sowohl die Anzahl als auch das Evidenzlevel der Studien. Das Gros der identifizierten Evidenz wurde im Zeitraum zwischen 2013 und 2017 veröffentlicht. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Evidenz des Levels Ia und Ib. Die längste Beobachtungsdauer unter den RCTs beträgt 12 Monate, die größte Studienpopulation mit 358 PatientInnen ist in der Studie IN.PACT DEEP zu finden [23]. Auch hier steigt die Größe der Studienpopulation über die Zeit nur geringfügig an.

In den identifizierten RCTs wird der Einsatz von DCB IN.PACT Amphirion am häufigsten untersucht (in den Studien IN.PACT DEEP, IDEAS, DEBATE-BTK, und DEBELLUM). Ein weiterer untersuchter DCB ist Paseo-18 Lux (BIOLUX P-II). In allen RCTs wird der Einsatz von DCB im Vergleich zu POBA untersucht.

Die systematischen Übersichtsarbeiten schließen insgesamt zwischen einer und fünf RCTs ein, welche auch in dieser Arbeit eingeschlossen sind. Weitere RCTs, die durch die Studienregister identifiziert wurden, sind die ADCAT Trial [NCT01763476] und eine Studie unter der Nummer NCT01870401. Die Registerinträge enthalten keine verlinkten Veröffentlichungen zu Ergebnissen.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Koronare Gefäße

Insgesamt überwiegt mit 58 von 136 die Anzahl an Publikationen, deren Ergebnisse zugunsten der Technologie sprechen. Allerdings fassen die AutorInnen von 18 Publikationen negative Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einsatzes von DCB in Koronargefäßen. In 30 Publikationen finden die AutorInnen keinen Unterschied zwischen den DCB und DES und die Schlussfolgerungen von 30 Publikationen lassen keine eindeutige Zuordnung zu.

Über den gesamten Betrachtungszeitraum nimmt die Anzahl der Publikationen mit negativen Aussagen zur Wirksamkeit der DCB in Koronargefäßen tendenziell zu. Bei dem ersten Bericht mit negativen Ergebnissen handelt es sich um einen HTA-Bericht, der 2009 veröffentlicht wurde [10]. In diesem Bericht haben die Autoren die Aufnahme von DCB in den Leistungskatalog nicht empfohlen, da die Aussagekraft der Evidenz nicht ausreichend war. Ab diesem Jahr erscheint fast jährlich mindestens eine Publikation mit negativen Ergebnissen. Im Jahr 2016 stieg die Anzahl an jährlich veröffentlichten Publikationen mit negativen Ergebnissen auf sechs. Dabei handelt es sich um RCTs, weitere vergleichende Studien und HTA-Berichte, welche den Einsatz von DCB in Koronargefäßen im Vergleich mit einer Implantation von DES untersuchen. Die AutorInnen schlussfolgern, dass die Intervention mit DCB mindestens genauso sicher ist, den DES hinsichtlich der Mortalität und Morbidität jedoch unterliegt.

Bei Publikationen mit positiven Ergebnissen handelt es sich mehrheitlich um Studien ohne Vergleichsintervention oder solche RCTs, die die DCB mit unbeschichteten Ballonkathetern vergleichen (38/58). In weiteren 17 von 58 Publikationen aus vergleichenden Studien werden positive Ergebnisse aus einem Vergleich zwischen DCB und DES berichtet. Hier wird die Überlegenheit der DCB hinsichtlich z.B. der geringeren Anzahl erneuter Eingriffe betont.

Weitere 15 Publikationen fanden keinen Unterschied in der Wirksamkeit und/oder Sicherheit zwischen dem Einsatz von verschiedenen DCB und Stentimplantationen oder POBA.

Von den systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen und HTAs haben 15 von 24 die DCB aufgrund des Vorteils, dass in dem Gefäß nach einer Intervention nichts hinterlassen wird, als gleichwertig zu DES eingestuft. Dagegen haben sieben Übersichtsarbeiten die DCB als eine dem DES unterlegene Technologie beurteilt. Eine systematische Übersichtsarbeit bewertete die DCB positiv [24] und eine wies keine eindeutige Schlussfolgerung auf [25].

Insgesamt bewerten die AutorInnen die Ergebnisse von Studien und systematischen Übersichtsarbeiten, die DCB mit DES in einem direkten oder indirekten Vergleich analysieren, als neutral oder negativ.

Abdominale Gefäße

Die Ergebnisse einer Fallserie mit zwei Publikationen zu der Behandlung von Anastomosestrikturen nach einer Lebertransplantation mit DCB waren nach einer Beobachtungsdauer von durchschnittlich (Median) sieben Monaten unschlüssig. Nach einer Beobachtung von 24 Monaten fassten die AutorInnen eine positive Schlussfolgerung hinsichtlich des langfristigen Erfolges der Behandlung, der niedrigen Raten an unerwünschten Ereignissen und der geringen Raten an erneuten Eingriffen.

Intrakranielle Gefäße

Zwei der vier Studien fallen positiv aus und zwei sind unschlüssig. Im Zeitverlauf ist keine Tendenz zu einer bestimmten Aussage erkennbar. Die zwei positiv schlussfolgernden Studien beziehen sich auf kurz- und mittelfristige Outcomes. Betrachtet wurden in diesen Studien Komplikationen und Restenosen. Die AutorInnen einer der Studien mit unschlüssigen Ergebnissen fanden, dass der Einsatz von medikamentenbeschichteten Ballonkathetern sicher und gut durchführbar zu sein scheint, ergänzten jedoch, dass eine wiederholte Intervention möglicherweise benötigt wird. Die AutorInnen der letzten der vier Studien machten keine eindeutigen Aussagen hinsichtlich des Vorteils oder Nachteils der Intervention.

Oberschenkelgefäße

Insgesamt überwiegt mit 45 von 68 die Anzahl an Publikationen, deren Ergebnisse zugunsten der Technologie sprechen. In vier Publikationen werden negative Aussagen gemacht; acht finden keinen Unterschied im Vergleich zu DES; während zwölf keine eindeutige Zuordnung zulassen.

Bei den vier Publikationen mit negativen Ergebnissen handelt es sich um zwei Primärstudien der Evidenzlevel Ib [26] und III [27], die DCB mit der direktionalen Atherektomie vergleichen, sowie um zwei systematische Übersichtsarbeiten mit indirekten Vergleichen von Studienergebnissen im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse aus den Jahren 2014 [21] und 2017 [28]. Diese finden, dass die DCB im Vergleich zu DES einen niedrigeren technischen Erfolg und höhere Restenoseraten aufweisen.

Bei Publikationen mit positiven Ergebnissen handelt es sich mehrheitlich um Studien ohne Vergleichsintervention oder RCTs, welche die DCB mit POBA vergleichen (35/45). Weitere 9 von 45 Publikationen berichten Ergebnisse aus systematischen Übersichtsarbeiten und bei einer handelt es sich um einen HTA-Bericht [29]. In den meisten Übersichtsarbeiten sind Studien zum Vergleich DCB vs. POBA zusammengefasst. In einem systematischen Review wird ein indirekter Vergleich zu DES vorgenommen. Hier wird die Überlegenheit der DCB hinsichtlich des Fehlens von Überresten in Form des Metallgerüsts betont [22]. Auch der HTA-Bericht empfiehlt die Aufnahme der DCB für Oberschenkelgefäße in den Leistungskatalog, jedoch mit Einschränkungen [29].

Weitere acht Publikationen (drei Primärstudien [30–32] und fünf systematische Übersichtsarbeiten [33–37]) fanden keinen Unterschied in der Wirksamkeit und/oder Sicherheit zwischen dem Einsatz von DCB und Stentimplantationen [32–34, 37] oder POBA [30, 31, 35, 36]. Von den systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen haben 5 von 8 die DCB aufgrund des Vorteils, dass in dem Gefäß nach einer Intervention nichts hinterlassen wird, als gleichwertig zu DES eingestuft.

Bei den zwölf Publikationen mit un schlüssigen Ergebnissen handelt es sich um fünf Publikationen zu Studien des LoE IV, drei zu Studien des LoE III [38–40], eine RCT [41] und drei systematische Übersichtsarbeiten [42–44]. Die Ergebnisse wurden als un schlüssig bewertet, da die Autoren meistens keine eindeutigen Aussagen über die Technologie machten oder weil sie ausdrücklich auf eine vorsichtige Interpretation hingewiesen haben.

Insgesamt weisen die Publikationen zu Studien und systematischen Übersichtsarbeiten, die DCB mit DES in einem indirekten Vergleich analysieren, neutrale oder negative Schlussfolgerungen auf.

Unterschenkelgefäße

Insgesamt überwiegt mit 12 von 25 die Anzahl an Publikationen, deren Ergebnisse zugunsten der Technologie sprechen. Allerdings ziehen die AutorInnen von sieben Publikationen negative Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einsatzes von DCB in Unterschenkelgefäßen; vier finden keinen Unterschied im Vergleich zu DES und weiteren Technologien, während weitere zwei keine eindeutige Zuordnung zulassen.

Über den gesamten Betrachtungszeitraum nimmt die Anzahl der Publikationen mit negativen Aussagen hinsichtlich der Wirksamkeit der DCB in Unterschenkelgefäßen tendenziell zu. Bei den ersten Berichten mit negativen Ergebnissen handelt es sich um zwei RCTs (IDEAS [45] und IN.PACT DEEP [23]) und eine systematische Übersichtsarbeit [46] aus dem Jahr 2014. Bei weiteren Publikationen mit negativen Ergebnissen handelt es sich um systematische Reviews und HTA-Berichte. So empfiehlt ein HTA-Bericht die DCB für Unterschenkelgefäße nicht für die Aufnahme in den Leistungskatalog, da die Evidenz dafür nicht ausreicht – es traten mehr Amputationen und Komplikationen ein im Vergleich zur POBA-Gruppe [29]. Auch in systematischen Reviews (Netzwerk-Metaanalysen) und in einem weiteren HTA-Bericht schlussfolgern die AutorInnen, dass DES besser als DCB hinsichtlich der Amputationsraten, Restenosen und erneuter Eingriffe abschneiden [20, 46–48].

Bei Publikationen mit positiven Ergebnissen handelt es sich um kleine RCTs und eine systematische Übersichtsarbeit, welche die DCB mit unbeschichteten Ballonkathetern vergleichen. Weitere vier Publikationen fanden keinen eindeutigen Vorteil von DCB hinsichtlich der Wirksamkeit und/oder der Sicherheit im Vergleich zu einer Stentimplantation, was zu einer neutralen Einordnung der Publikation führte. Insgesamt weisen die Publikationen zu Studien und systematischen Übersichtsarbeiten, die DCB mit DES in einem indirekten Vergleich analysieren, neutrale oder negative Schlussfolgerungen auf.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Das Verzerrungspotenzial der im Beobachtungszeitraum identifizierten RCTs stellt sich wie folgt dar:

- DCB in koronaren Gefäßen: in 18 von 19 RCTs hohes Verzerrungspotenzial, in einer von 19 RCTs niedriges Verzerrungspotenzial
- DCB in Gefäßen der Oberschenkel: in 17 von 18 RCTs hohes Verzerrungspotenzial, in einer von 18 RCTs niedriges Verzerrungspotenzial

- DCB in Gefäßen der Unterschenkel: alle sechs RCTs mit hohem Verzerrungspotenzial
- DCB in intrakraniellen und abdominalen Gefäßen: es konnten keine RCTs identifiziert werden

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Über den Betrachtungszeitraum nahm sowohl die Anzahl der Veröffentlichungen als auch das Evidenzlevel der Studien zu DCB in *koronaren Gefäßen und Gefäßen des Ober- und Unterschenkels* zu.

Für DCB in *koronaren Gefäßen und den Gefäßen des Unterschenkels* lassen sich im Zeitverlauf vermehrt negativ schlussfolgernde Publikationen zu Studien mit hohem Evidenzlevel oder systematische Übersichtsarbeiten identifizieren. Bei dem Einsatz von DCB in *den Gefäßen des Oberschenkels* dominieren jedoch die Studien mit positiven Ergebnissen. Auch für DCB in *koronaren Gefäßen* fällt das Gros der Studien insgesamt positiv aus.

Die Fallzahlen des DCB-Einsatzes in *koronaren Gefäßen* steigen zunächst kontinuierlich an und flachen ab dem Jahr 2014 ab. Dies kann mit der gehäuften Anzahl an Publikationen zu RCTs und HTA-Berichten mit negativen Ergebnissen zusammenhängen. In den Leitlinien wird der Einsatz von DCB in *Koronargefäßen* nicht thematisiert.

Die Fallzahlen des DCB-Einsatzes in *Ober- und Unterschenkelgefäßen* steigen bis zum Ende des Betrachtungszeitraums kontinuierlich an. Ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Evidenz und dem Verlauf der Fallzahlen für diese Indikationen ist schwierig herzustellen. Allerdings sollte hier beachtet werden, dass im Rahmen dieser Arbeit solche Studien ausgeschlossen wurden, die entweder den Einsatz von DCB gezielt als Vorbehandlung für die Einführung eines Stents oder die Nutzung von DCB zur Aufdehnung des Stents untersuchen. Diese Einsätze fließen jedoch auch in die Fallzahlen über eine entsprechende Kodierung ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass solche Fälle zur Steigerung der Fallzahlen beigetragen haben. Darüber hinaus wird der Einsatz von DCB in *Ober- und Unterschenkelgefäßen* unter bestimmten Bedingungen empfohlen, was auch einen positiven Einfluss auf die Entwicklung haben kann.

Zu dem Einsatz von DCB in *abdominalen und intrakraniellen Gefäßen* ist der Evidenzkörper sehr schwach, sodass sich hier kein Zusammenhang mit dem Verlauf der Fallzahlen herstellen lässt.

Über alle Indikationen hinweg ist es bemerkenswert, dass die Studien und systematische Übersichtsarbeiten, die DCB mit DES in einem indirekten Vergleich analysieren, zu neutralen oder negativen Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einsatzes von DCB gelangen.

LITERATUR

1. Nef HM, Abdel-Wahab M, Achenbach S, Joner M, Levenson B, Mehilli J, Möllmann H, Thiele H, Zahn R, Zeus T, Elsässer A (2018) Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter. *Kardiologe* 12(1):26–52. doi:10.1007/s12181-017-0202-9
2. Chin K (2011) In-stent restenosis: the gold standard has changed. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 7 Suppl K:K43-6. doi:10.4244/EIJV7SKA7
3. Barnard ZR, Alexander MJ (2019) Update in the treatment of intracranial atherosclerotic disease. *Stroke Vasc Neurol* 5(1):59–64. doi:10.1136/svn-2019-000279
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2010) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie: Herz- und Kreislaufforschung. Infarktbedingter kardiogener Schock: Diagnose, Monitoring und Therapie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 019/013. Entwicklungsstufe: 3 + IDA
5. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2012) Schlaganfall: DEGAM-Leitlinie Nr.8
6. Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (2019) Leitlinie. S2K Erkrankungen der Nierenarterie 004.008. Version 1.1
7. Deutsche Gesellschaft für Angiologie. Gesellschaft für Gefäßmedizin (2015) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. AWMF-Register Nr. 065/003 Entwicklungsstufe 3
8. Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin Leitlinie. S2K Erkrankungen der Nierenarterie 004.008
9. Setacci C, Donato G de, Teraa M, Moll FL, Ricco J-B, Becker F, Robert-Ebadi H, Cao P, Eckstein HH, Rango P de, Diehm N, Schmidli J, Dick F, Davies AH, Lepäntalo M, Apelqvist J Chapter IV: Treatment of Critical Limb Ischaemia, Bd 42
10. Adlbrecht C, Radlberger P, Reiner-Theisen I, Geiger-Gritsch S, Mittermayr T (2009) Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter. Systematischer Review. Decision Support Document 24, Wien. <http://eprints.hta.lbg.ac.at/833/>
11. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U (2006) Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *New England Journal of Medicine* 355(20):2113–2124. doi:10.1056/NEJMoa061254
12. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Garcia Del Blanco B, Garcia-Touchard A, Masotti M, Lopez-Minguez JR, Iniguez A, Zueco J, Velazquez M, Cequier A, Lazaro-Garcia R, Marti V, Moris C, Urbano-Carrillo C, Bastante T, Rivero F, Cardenas A, Gonzalo N, Jimenez-Quevedo P, Fernandez C, Restenosis Intra-Stent: Drug-Eluting Balloon vs Everolimus-Eluting Stent, Investigators (2016) Comparison of the Efficacy of Everolimus-Eluting Stents Versus Drug-Eluting Balloons in Patients With In-Stent Restenosis (from the RIBS IV and V Randomized Clinical Trials). *The American journal of cardiology* 117(4):546–554. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.042
13. Vajda Z, Guthe T, Perez MA, Heuschmid A, Schmid E, Bazner H, Henkes H (2011) Neurovascular in-stent stenoses. treatment with conventional and drug-eluting balloons. *AJNR. American journal of neuroradiology* 32(10):1942–1947. doi:10.3174/ajnr.A2644
14. Gandini R, Del Giudice C, Da Ros V, Sallustio F, Altobelli S, D'Onofrio A, Abrignani S, Vasili E, Stanzone P, Simonetti G (2014) Long-term Results of drug-eluting balloon angioplasty for treatment of refractory recurrent carotid in-stent restenosis. *Journal of Endovascular Therapy* 21(5):671–677. doi:10.1583/14-4715MR.1

15. Montorsi P, Galli S, Ravagnani PM, Trabattoni D, Fabbiochi F, Lualdi A, Teruzzi G, Riva G, Troiano S, Bartorelli AL (2012) Drug-eluting balloon for treatment of in-stent restenosis after carotid artery stenting. Preliminary report. *Journal of Endovascular Therapy* 19(6):734–742. doi:10.1583/JEVT-12-4042R.1
16. Pohlmann C, Holtje J, Zeile M, Bonk F, Urban PP, Bruning R (2018) Recurrent stenosis following carotid artery stenting treated with a drug-eluting balloon. a single-center retrospective analysis. *Neuroradiology* 60(1):81–87. doi:10.1007/s00234-017-1935-7
17. Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, Brechtel K, Claussen CD, Scheller B, Speck U, Zeller T (2015) Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons. 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC. Cardiovascular interventions* 8(1 Pt A):102–108. doi:10.1016/j.jcin.2014.07.023
18. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, Brodmann M, Pilger E, Zeller T, Krishnan P, et al. (2015) Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 373(2):145–153. doi:10.1056/NEJMoa1406235
19. Scheinert D, Schmidt A, Zeller T, Muller-Hulsbeck S, Sixt S, Schroder H, Weiss N, Ketelsen D, Ricke J, Steiner S, Rosenfield K (2016) German center subanalysis of the LEVANT 2 global randomized study of the Lutonix drug-coated balloon in the treatment of femoropopliteal occlusive disease. *Journal of Endovascular Therapy* 23(3):409–416. doi:10.1177/1526602816644592
20. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, Diamantopoulos A, Karnabatidis D (2016) Comparative Effectiveness of Plain Balloon Angioplasty, Bare Metal Stents, Drug-Coated Balloons, and Drug-Eluting Stents for the Treatment of Infrapopliteal Artery Disease. Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Endovascular Therapy* 23(6):851–863. doi:10.1177/1526602816671740
21. Katsanos K, Spiliopoulos S, Karunanithy N, Krokidis M, Sabharwal T, Taylor P (2014) Bayesian network meta-analysis of nitinol stents, covered stents, drug-eluting stents, and drug-coated balloons in the femoropopliteal artery. *Journal of Vascular Surgery* 59(4):1123. doi:10.1016/j.jvs.2014.01.041
22. Katsanos K, Spiliopoulos S, Paraskevopoulos I, Diamantopoulos A, Karnabatidis D (2016) Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty in the Femoropopliteal Arteries. Role of Paclitaxel Dose and Bioavailability. *Journal of endovascular therapy: an official journal of the International Society of Endovascular Specialists* 23(2):356–370. doi:10.1177/1526602815626557
23. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Brodmann M, Bosiers M, Micari A, Peeters P, Vermassen F, Landini M, Snead DB, Kent KC, Rocha-Singh KJ, In Pact Deep Trial Investigators (2014) Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia. 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology* 64(15):1568–1576. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1198
24. Navarese EP, Austin D, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, James S, Buffon A, Kozinski M, Obonska K, Bliden K, Jeong Y-H, Kubica J, Kunadian V (2013) Drug-coated balloons in treatment of in-stent restenosis. a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 102(4):279–287. doi:10.1007/s00392-012-0532-3
25. Cassese S, Xu B, Habara S, Rittger H, Byrne RA, Waliszewski M, Perez-Vizcayno MJ, Gao R, Kastrati A, Alfonso F (2017) Incidence and Predictors of reCurrent Restenosis After Drug-coated Balloon Angioplasty for Restenosis of a drUG-eluting Stent. the ICARUS Cooperation. *Revista espanola de cardiologia (no pagination)*. doi:10.1016/j.recesp.2017.07.034

26. Zeller T, Langhoff R, Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Blessing E, Amann-Vesti B, Krzanowski M, Peeters P, Scheinert D, Torsello G, Sixt S, Tepe G (2017) Directional atherectomy followed by a paclitaxel-coated balloon to inhibit restenosis and maintain vessel patency twelve-month results of the DEFINITIVE AR Study. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 10(9):e004848. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004848
27. Stavroulakis K, Schwindt A, Torsello G, Stachmann A, Hericks C, Bosiers MJ, Beropoulos E, Stahlhoff S, Bisdas T (2017) Directional atherectomy with antirestenotic therapy vs drug-coated balloon angioplasty alone for isolated popliteal artery lesions. *Journal of Endovascular Therapy* 24(2):181–188. doi:10.1177/1526602816683933
28. Antonopoulos CN, Mylonas SN, Moulakakis KG, Sergentanis TN, Sfyroeras GS, Lazaris AM, Kakisis JD, Vasdekis SN (2017) A network meta-analysis of randomized controlled trials comparing treatment modalities for de novo superficial femoral artery occlusive lesions. *Journal of Vascular Surgery* 65(1):234-245.e11. doi:10.1016/j.jvs.2016.08.095
29. Reinsperger I, Piso B (2015) Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) peripherer Arterien mit drug-eluting balloon (DEB) (1. Update 2015) Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of periphery arteries with drug-eluting balloon (DEB) (1st Update 2015)
30. Grotti S, Liistro F, Angioli P, Ducci K, Falsini G, Porto I, Ricci L, Ventoruzzo G, Turini F, Bellandi G, Bolognese L (2016) Paclitaxel-eluting balloon vs standard angioplasty to reduce restenosis in diabetic patients with in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal arteries. Three-year results of the DEBATE-ISR study. *Journal of Endovascular Therapy* 23(1):52–57. doi:10.1177/1526602815614555
31. Schroeder H, Werner M, Meyer DR, Reimer P, Kruger K, Jaff MR, Brodmann M (2017) Low-Dose Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease. One-Year Results of the ILLUMENATE European Randomized Clinical Trial (Randomized Trial of a Novel Paclitaxel-Coated Percutaneous Angioplasty Balloon). *Circulation* 135(23):2227–2236. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026493
32. Zeller T, Rastan A, Macharzina R, Tepe G, Kaspar M, Chavarria J, Beschorner U, Schwarzwald U, Schwarz T, Noory E (2014) Drug-coated balloons vs. drug-eluting stents for treatment of long femoropopliteal lesions. *Journal of endovascular therapy: an official journal of the International Society of Endovascular Specialists* 21(3):359–368. doi:10.1583/13-4630MR.1
33. Simpson EL, Kearns B, Stevenson MD, Cantrell AJ, Littlewood C, Michaels JA (2014) Enhancements to angioplasty for peripheral arterial occlusive disease. Systematic review, cost-effectiveness assessment and expected value of information analysis. *Health Technology Assessment* 18(10):I-251. doi:10.3310/hta18100
34. Pietzsch JB, Geisler BP, Garner AM, Zeller T, Jaff MR (2014) Economic analysis of endovascular interventions for femoropopliteal arterial disease. A systematic review and budget impact model for the United States and Germany. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 84(4):546–554. doi:10.1002/ccd.25536
35. Kayssi A, Al-Jundi W, Papia G, Kucey DS, Forbes T, Rajan DK, Neville R, Dueck AD (2017) Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis of the femoropopliteal arteries. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017(1):CD012510. doi:10.1002/14651858.CD012510
36. Fusaro M, Cassese S, Ndrepepa G, King LA, Tada T, Ott I, Kastrati A (2013) Paclitaxel-coated balloon or primary bare nitinol stent for revascularization of femoropopliteal artery. A meta-analysis of randomized trials versus uncoated balloon and an adjusted indirect comparison. *International Journal of Cardiology* 168(4):4002–4009. doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.081

37. Baerlocher MO, Kennedy SA, Rajebi MR, Baerlocher FJ, Misra S, Liu D, Nikolic B (2015) Meta-analysis of drug-eluting balloon angioplasty and drug-eluting stent placement for infrainguinal peripheral arterial disease. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 26(4):459–474. doi:10.1016/j.jvir.2014.12.013
38. Tepe G, Zeller T, Schnorr B, Claussen CD, Beschorner U, Brechtel K, Scheller B, Speck U (2013) High-grade, non-flow-limiting dissections do not negatively impact long-term outcome after paclitaxel-coated balloon angioplasty. an additional analysis from the THUNDER study. *Journal of endovascular therapy: an official journal of the International Society of Endovascular Specialists* 20(6):792–800. doi:10.1583/13-4392R.1
39. Steiner S, Schmidt A, Bausback Y, Piorkowski M, Werner M, Yahiaoui-Doktor M, Banning-Eichenseer U, Scheinert D (2016) Midterm Patency After Femoropopliteal Interventions. A Comparison of Standard and Interwoven Nitinol Stents and Drug-Coated Balloons in a Single-Center, Propensity Score-Matched Analysis. *Journal of endovascular therapy: an official journal of the International Society of Endovascular Specialists* 23(2):347–355. doi:10.1177/1526602816628285
40. Jang SJ, Chou HH, Juang JM, Hsieh CA, Duan DM, Huang HL, Ko YL (2017) Clinical outcomes of repetition of drug-coated balloon for femoropopliteal restenosis after drug-coated balloon treatment. *Circulation Journal* 81(7):993–998. doi:10.1253/circj.CJ-17-0025
41. Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher H-F, Tepe G, Dietz U, Hosten N, Hamm B, Speck U, Rieke J (2008) Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries. paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation* 118(13):1358–1365. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735985
42. Giacoppo D, Cassese S, Harada Y, Colleran R, Michel J, Fusaro M, Kastrati A, Byrne RA (2016) Drug-Coated Balloon Versus Plain Balloon Angioplasty for the Treatment of Femoropopliteal Artery Disease. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JACC: Cardiovascular Interventions* 9(16):1731–1742. doi:10.1016/j.jcin.2016.06.008
43. Cassese S, Ndrepepa G, Kufner S, Byrne RA, Giacoppo D, Ott I, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A, Fusaro M (2017) Drug-coated balloon angioplasty for in-stent restenosis of femoropopliteal arteries. A meta-analysis. *EuroIntervention* 13(4):483–489. doi:10.4244/EIJ-D-16-00735
44. Canaud L, Ozdemir BA, Belli AM, Loftus IM, Thompson MM, Hinchliffe RJ (2014) Infrainguinal angioplasty with drug-eluting stents and balloons. *Journal of Vascular Surgery* 59(6):1721–1736. doi:10.1016/j.jvs.2014.03.235
45. Siablis D, Kitrou PM, Spiliopoulos S, Katsanos K, Karnabatidis D (2014) Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting for the treatment of infrapopliteal long-segment arterial occlusive disease. the IDEAS randomized controlled trial. *JACC. Cardiovascular interventions* 7(9):1048–1056. doi:10.1016/j.jcin.2014.04.015
46. Jens S, Conijn AP, Koelemay MJW, Bipat S, Reekers JA (2014) Randomized trials for endovascular treatment of infrainguinal arterial disease: Systematic review and meta-analysis (part 2: Below the knee). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 47(5):536–544. doi:10.1016/j.ejvs.2014.02.012
47. Xiao Y, Chen Z, Yang Y, Kou L (2016) Network meta-analysis of balloon angioplasty, nondrug metal stent, drug-eluting balloon, and drug-eluting stent for treatment of infrapopliteal artery occlusive disease. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)* 22(5):436–443. doi:10.5152/dir.2016.15430
48. Falkenberg M, Carlson P, Nordanstig J, Pettersson J, Smidfelt K, Svanberg T, Sjögren P, Sjövall H (2015) Drug eluting balloons and stents for symptomatic peripheral arterial disease. The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum) Region Vastra Gotaland, Gothenburg

Implantation eines Ereignisrekorders nach ablativen Maßnahmen

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper – 13 Publikationen – besteht mehrheitlich aus nichtvergleichenden Studien oder Fallserien mit überwiegend positiven Schlussfolgerungen der AutorInnen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit.
- Die Dokumentation der Fallzahlen erfolgte ab 2005. Die Fallzahlen nahmen bis 2009 moderat zu, stiegen danach jedoch auf das nahezu 200-Fache.
- Ein möglicher Zusammenhang zwischen Evidenz und Fallzahlen ist aufgrund der geringen Publikationsdichte schwierig zu beurteilen, dennoch gehen überwiegend positive Ergebnisse der Studien mit einer Zunahme der Fallzahlen einher. Eine tragfähige Evidenz liegt bis 2017 nicht vor.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Die Implantation eines Ereignisrekorders dient der Detektion und dem Langzeitmonitoring von Herzrhythmusstörungen [1, 2]. Vorrangig wird zwischen zwei Anwendungsgebieten unterschieden: dem Einsatz zur Detektion von Vorhofflimmerrezidiven nach bereits erfolgten therapeutischen Maßnahmen wie chirurgischer oder perkutaner Ablation und zur Diagnosestellung einer vermuteten Herzrhythmusstörung, beispielsweise nach unerklärten Synkopen [3]. Bei asymptomatischen PatientInnen kann somit die Einleitung einer antiarrhythmischen Therapie ggf. früher begonnen werden [2]. Im Folgenden wird ausschließlich die Anwendung eines Ereignisrekorders als direkt folgende „einzeitige“ Implantation nach ablativen Maßnahmen betrachtet.

Implantierbare Ereignisrekorder werden subkutan, linksseitig des Sternums ohne intrakardial liegende Elektroden implantiert [4]. Die Oberflächenelektroden auf dem Titangehäuse messen die Vorhofflimmerlast, die auf dem Gerät gespeichert oder an ein Monitoringzentrum übermittelt wird [3]. Die kleinsten Produkte können minimalinvasiv über einen 1 cm großen Hautschnitt implantiert werden und ermöglichen somit die Anwendung auch bei Kindern [5–7]. Die verschiedenen Produkte unterscheiden sich neben ihren Abmessungen vorrangig hinsichtlich der Speicherkapazitäten und des Detektionsalgorithmus [3, 8]. Der implantierbare Ereignisrekorder kommt anstelle eines herkömmlichen extern tragbaren Aufzeichnungsgerätes für ein Langzeit-Elektrokardiogramm (auch „Holter-EKG“) oder eines nicht implantierbaren Ereignisrekorders zur Anwendung [9]. Während das Holter-Monitoring mittels Klebeelektroden auf der Haut eine kontinuierliche Aufzeichnung vornimmt, werden die elektrodenfreien nicht implantierbaren Ereignisrekorder nur bei symptomatischen Ereignissen durch PatientInnen aktiviert und auf die Brust aufgelegt [10]. Darüber hinaus haben einige Herzschrittmacher und implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (implantable cardioverter defibrillators, ICD) diese Funktion bereits integriert [9].

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Auf dem deutschen Markt waren zwischen 2005 und 2017 die Produkte folgender drei Hersteller verfügbar: Medtronic, Inc., Minneapolis, MN mit *Reveal Plus*, *Reveal XT* (seit 2007 CE-gekennzeichnet), *Reveal DX* (seit 2007 CE-gekennzeichnet), *Reveal LinQ* (seit 2014 CE-gekennzeichnet) [11]; BIOTRONIK SE & Co. KG mit *BioMonitor I* (seit 2012 CE-gekennzeichnet) und *BioMonitor II* (seit 2015 CE-gekennzeichnet) [12] und Abbott Laboratories mit *Confirm Rx™* (seit 2017 CE-gekennzeichnet) [13]. Der *BioMonitor I* wurde 2016 durch den Hersteller vom Markt genommen [12]. Seit 2008 ist die Anwendung der Technologie über den gesamten Beobachtungszeitraum mit NUB-Status 1 versehen, allerdings nur bei einzeitiger Implantation im Rahmen eines Herzeingriffs bei durchgeführter Ablation (Sonstige: Status 2). Seit 2012 gilt dies ausschließlich für Fälle in der DRG F50A, die auch ohne Implantation eines Ereignisrekorders dort eingruppiert werden.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Fallzahlen basierend auf der Dokumentation des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) 5-377.8 „Implantation eines Ereignis-Rekorders“ in Verbindung mit OPS 8-835 „Ablative Maßnahmen bei Herzrhythmusstörungen“ zeigen eine überwiegend stetige Zunahme von 5 Fällen im Jahr 2005 auf knapp 956 Fälle im Jahr 2017 (vgl. Abb. 1). Eine ähnliche Entwicklung findet sich in der Anzahl der anwendenden Krankenhäuser (5 in 2005, 129 in 2017). Die Zunahme der Fallzahlen verlief in den ersten vier Jahren mit einer kurzzeitigen Abnahme im Jahr 2008 moderat, verdoppelte sich jeweils in den Jahren 2010 und 2011 und stieg zwölf Jahre nach Einführung des OPS auf die nahezu 200-fache Anzahl an Fällen ausgehend vom Ausgangsniveau im Jahr 2005.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER MELDUNGEN

Es konnten keine einschränkenden Maßnahmen oder Meldungen identifiziert werden.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

In der Leitlinie zur Diagnosestellung und zum Management von Synkopen der European Society of Cardiology (ESC) werden implantierbare Ereignisrekorder – jedoch ohne Einschränkung auf vorausgehende ablative Maßnahmen – evaluiert. Deren Einsatz bei PatientInnen mit wiederkehrenden Synkopen wird aufgrund von Studien hoher LoE (mehrere RCT und/oder MA) und deren positiven Ergebnissen empfohlen. Auch für PatientInnen mit primärer Kardiomyopathie oder vererbaren arrhythmogenen Störungen mit geringem Risiko eines plötzlichen Todes, vermuteter Epilepsie sowie für unerklärte Stürze kann die Implantation eines Ereignisrekorders in Erwägung gezogen werden, wobei das LoE hier geringer ist. [14]. Ebenfalls basierend auf einem geringeren LoE kann auch für SchlaganfallpatientInnen das Langzeitmonitoring eingesetzt werden, um unbemerkte Herzrhythmusstörungen zu erkennen (Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern der ESC) [15]. Hierbei erfolgt jedoch ebenso keine Betrachtung im Zusammenhang mit ablativen Maßnahmen.

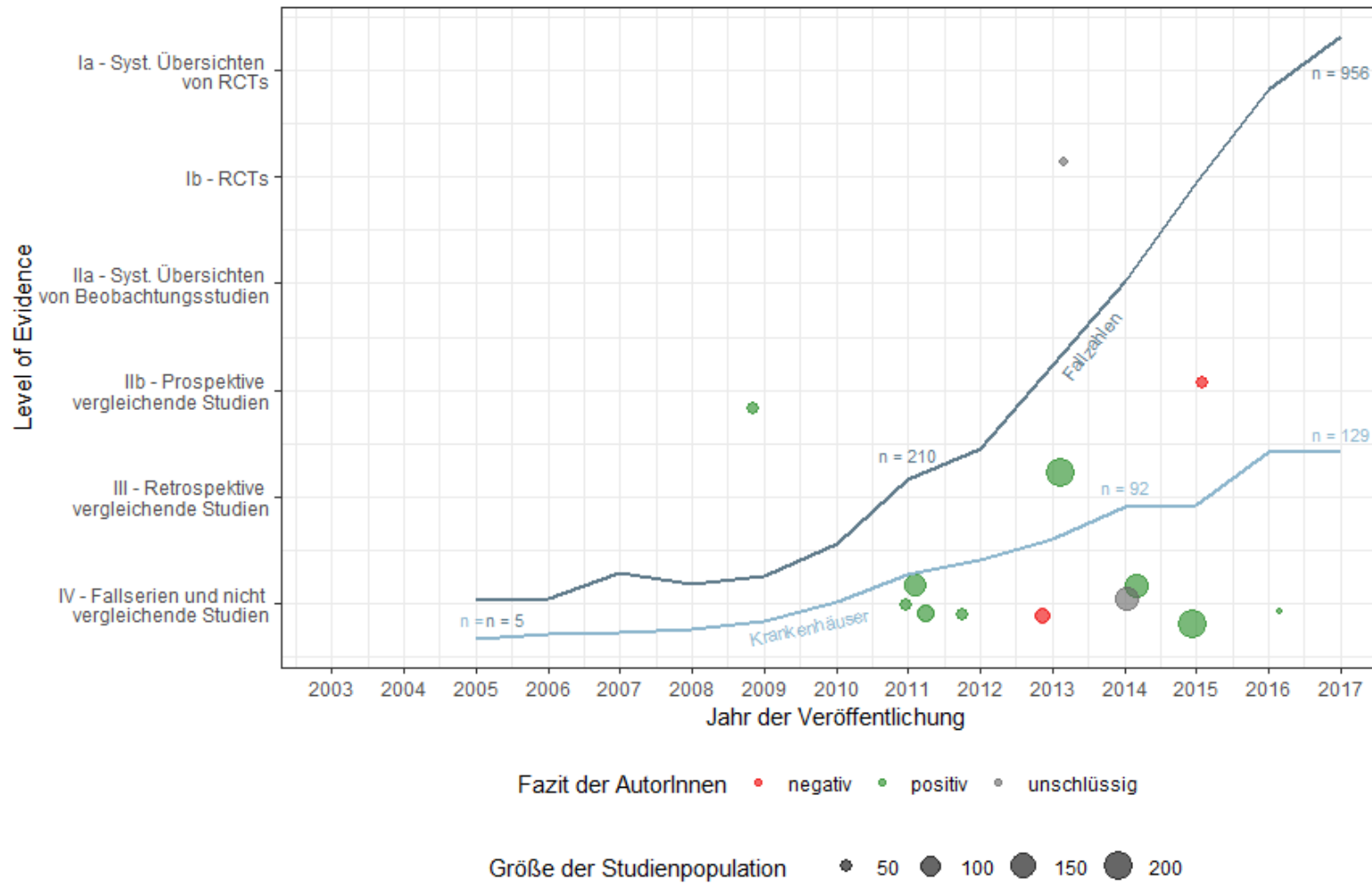


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN UND DES EVIDENZKÖRPERS

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND BEWERTUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS DER RCT

Zwischen 2003 und 2017 wurden insgesamt 13 Publikationen (eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), zwei prospektive vergleichende Studien, eine retrospektive vergleichende Studie und 9 Fallserien bzw. einarmige prospektive Studien) zur Implantation von Ereignisrekordern im zeitlichen Zusammenhang mit einer ablativen Maßnahme identifiziert. Als Vergleichsintervention dient das Langzeit-Elektrokardiogramm. Die eingeschlossenen Untersuchungen basieren ausschließlich auf der Anwendung eines Produktes der Reveal-Familie (Medtronic, Inc.). Über den betrachteten Auswertungszeitraum ist eine geringe Anzahl an Veröffentlichungen vorhanden, wobei elf der Veröffentlichungen in den Zeitraum 2011-2015 fielen. Zwischen 2005 und 2010 gab es eine Studie des Evidenzlevels IIb und nach 2015 eine Studie des Evidenzlevels IV. Die Anzahl der eingeschlossenen PatientInnen schwankt zwischen 32 und 206, wobei die Anzahl der PatientInnen in Studien höherer Evidenzlevel (Ib, IIb) deutlich geringer ist im Vergleich zu den meisten Studien geringerer Evidenzlevel. Da bis auf die RCT mit hohem Verzerrungspotenzial ausschließlich Publikationen eines geringeren Evidenzlevels vorliegen, lässt sich keine eindeutig belastbare Evidenzgrundlage feststellen.

Nach 2017 konnten durch eine Recherche in klinischen Studienregistern zwei derzeit rekrutierende Klasse-IV-Studien (FLUTFIB – DRKS00009786, ConfirmRx™: Posture and Activity – NCT03803969) mit potenziell relevanten Ergebnissen identifiziert werden. FLUTFIB ist eine nationale Beobachtungsstudie, die von der Charité geleitet wird.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Die AutorInnen der eingeschlossenen Publikationen kommen überwiegend (9 von 13) zu positiven Schlussfolgerungen für die Anwendung der Technologie nach ablativen Maßnahmen. Lediglich vier Veröffentlichungen – darunter auch die RCT sowie eine der zwei prospektiven vergleichenden Studien – bemerken Einschränkungen hinsichtlich Falschdetektionen [16, 17], Patient compliance und

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autorenaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienaussteiger (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

Zeiterfordernis [18] sowie des invasiven Charakters [19], sodass das Ergebnis unschlüssig [16, 19] oder negativ [17, 18] zu bewerten ist.

Die erste relevante Publikation wurde im Jahr 2009 unter deutscher Leitung veröffentlicht. In einem simultanen Vergleich des Ereignisrekorders mit einem 24-Stunden-Holter in 45 PatientInnen wurde die Überlegenheit des kontinuierlichen Monitorings mithilfe des implantierbaren Ereignisrekorders deklariert [20]. Im Jahr 2011 wurden drei weitere, wenig aussagekräftige Publikationen mit positiven Ergebnissen zugunsten der Technologie identifiziert. Im Jahr 2013 wurde die erste und einzige Publikation eines höheren Evidenzlevels (Ib) zur ABACUS-Studie veröffentlicht. In einem randomisiert kontrollierten Vergleich der Intervention mit konventionellem (nicht-invasivem) Monitoring konnten mehr positive, aber auch falsch positive Ereignisse detektiert werden, sodass die Anwendung laut den AutorInnen für das Langzeitmonitoring von Arrhythmien einen Nutzen bringen könne [16]. Allerdings ist diese Studie mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Eine der zwei prospektiven Vergleichsstudien aus dem Jahr 2016 (Onlineveröffentlichung 2015) konkludiert, dass der Ereignisrekorder die gleichen Detektionsraten wie das Holter-Monitoring erreiche, die falsch positiven Ergebnisse und die begrenzten Speicherkapazitäten einer weiten Verwendung der Technologie jedoch entgegenstünden [17].

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Die veröffentlichte Evidenz zur Implantation von Ereignisrekordern zeigt ein einheitliches Bild von überwiegend positiven Schlussfolgerungen der AutorInnen für Studien der Evidenzlevel III und IV. Die einzigen zwei prospektiven Vergleichsstudien schlussfolgern jedoch entgegengerichtet (2009 positiv und 2013 negativ) und verfügen mit 45 und 47 TeilnehmerInnen über eine kleine Studienpopulation. Insgesamt ist mit 13 Veröffentlichungen eine geringe Publikationsdichte zu verzeichnen, die sich auf die ersten sechs Jahre nach Einführung des OPS bezieht. Dieser Mangel an Evidenz könnte ein Grund für die anfangs verhaltene Fallzahlsteigerung sein. Darüber hinaus ist bis auf eine unschlüssig folgernde RCT mit hohem Verzerrungspotenzial das Evidenzlevel der eingeschlossenen Publikationen gering. Die hohe Zuwachsrate an Fällen (+ 114 %) im Jahr 2010 könnte der prospektiven Vergleichsstudie mit positiven Ergebnissen zugunsten der Technologie zuzuschreiben sein, die unter deutscher Leitung durchgeführt wurde. Bis 2012 liegen vermehrt positive und keine negativen Schlussfolgerungen vor, sodass die zunehmenden Anwendungszahlen erklärt werden könnten. Eine Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Evidenz und den Fallzahlen gestaltet sich aufgrund der geringen Publikationsdichte jedoch schwierig. Die überwiegend positiven Ergebnisse der Studien gehen mit einer Zunahme der Fallzahlen einher, allerdings einzig unter Berücksichtigung der Quantität der Studien. Studien höherer Evidenzlevel (Ib, IIb) mit unschlüssigen bzw. negativen Ergebnissen scheinen den Trend der Zunahme der Fallzahlen nicht umzukehren. Auch der Erhalt des NUB-Status 1 im Jahr 2008 und eine damit verbundene mögliche Zusatzfinanzierung scheinen keinen Einfluss auf die Fallzahlentwicklung zu haben. Die Fallzahl sank sogar in dem besagten Jahr leicht. Der Einfluss der betrachteten Leitlinien der European Society of Cardiology kann nicht abgeschätzt werden, da diese ohne die vorausgehende Ablation einen weiteren Indikationsrahmen umfassen. Weiterhin konnten keine einschränkenden Maßnahmen oder Meldungen identifiziert werden, die die Entwicklung der Evidenz und die Anwendung in Deutschland beeinflusst haben könnten. Da über den Auswertungszeitraum hinweg neue Ereignisrekorder eine CE-Kennzeichnung erhielten, ist eine Zunahme der Fallzahlen durch eine erweiterte Produktvielfalt denkbar.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Evidenz und Fallzahlen ist aufgrund der geringen Publikationsdichte und des kleinen Evidenzkörpers von 13 Publikationen schwierig zu beurteilen. Dennoch gehen überwiegend positive Ergebnisse der Studien mit einer Zunahme der Fallzahlen einher. Eine tragfähige Evidenz liegt bis zum Jahr 2017 nicht vor.

LITERATUR

1. Hanninen M, Klein GJ, Manlucu J (2014) The Implantable Loop Recorder. *Cardiac Electrophysiology Clinics* 6(2):253–260. doi:10.1016/j.ccep.2014.02.010
2. Fikenzer K, Dages N, Hindricks G (2016) Implantierbare Loop-Rekorder bei Vorhofflimmern und nach Katheterablation. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 27(4):355–359. doi:10.1007/s00399-016-0471-1
3. Engel G, Mead RH (2008) Remote monitoring for atrial fibrillation. *Congest Heart Fail* 14(5 Suppl 2):14–18. doi:10.1111/j.1751-7133.2008.tb00015.x
4. Hanke T, Sievers H-H (2011) Rhythmuschirurgie des Vorhofflimmerns und postoperatives Monitoring. *Herz* 36(8):688–695. doi:10.1007/s00059-011-3533-5
5. Mittal S, Sanders P, Pokushalov E, Dekker L, Kereiakes D, Schloss EJ, Pouliot E, Franco N, Zhong Y, Di Bacco M, Pürerfellner H (2015) Safety Profile of a Miniaturized Insertable Cardiac Monitor: Results from Two Prospective Trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 38(12):1464–1469. doi:10.1111/pace.12752
6. D'Souza R, Thomas E, Macicek S, Aziz P, Shivapour J, Snyder C (2017) P- and R-Wave Amplitude Sensed By Reveal LINQ™ Loop Recorder in Pediatric Patients. *JICRM* 8(1):2584–2588. doi:10.19102/icrm.2017.080102
7. Sreeram N, Gass M, Apitz C, Ziemer G, Hofbeck M, Emmel M, Brockmeier K, Hitchcock F, Bennink G (2008) The diagnostic yield from implantable loop recorders in children and young adults. *Clin Res Cardiol* 97(5):327–333. doi:10.1007/s00392-007-0635-4
8. Gunda S, Reddy YM, Pillarisetti J, Koripalli S, Jeffery C, Swope J, Atkins D, Bommana S, Emert MP, Pimentel R, Dendi R, Berenbom LD, DiBiase L, Natale A, Lakkireddy D (2015) Initial real world experience with a novel insertable (Reveal LinQ(@Medtronic)) compared to the conventional (Reveal XT(@Medtronic)) implantable loop recorder at a tertiary care center - Points to ponder! *Int J Cardiol* 191:58–63. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.241
9. Lewalter T, Boriani G (2012) Relevance of Monitoring Atrial Fibrillation in Clinical Practice. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 1(1):54–58. doi:10.15420/aer.2012.1.54
10. Mittal S, Movsowitz C, Steinberg JS (2011) Ambulatory external electrocardiographic monitoring: focus on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 58(17):1741–1749. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.026
11. <http://www.medtronic.com/>
12. (27. August 2019) Kommunikation des Herstellers. E-Mail
13. Abbott Announces CE Mark and First Use of the World's First Smartphone Compatible Insertable Cardiac Monitor. <https://www.prnewswire.com/news-releases/abbott-announces-ce-mark-and-first-use-of-the-worlds-first-smartphone-compatible-insertable-cardiac-monitor-300452673.html>. Zugegriffen: 06. Dezember 2019
14. Brignole M, Moya A, Lange FJ de, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG (2018) 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 39(21):1883–1948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, van Putte B, Vardas P (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37(38):2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210

16. Kapa S, Epstein AE, Callans DJ, Garcia FC, Lin D, Bala R, Riley MP, Hutchinson MD, Gerstenfeld EP, Tzou W, Marchlinski FE, Frankel DS, Cooper JM, Supple G, Deo R, Verdino RJ, Patel VV, Dixit S (2013) Assessing arrhythmia burden after catheter ablation of atrial fibrillation using an implantable loop recorder: the ABACUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 24(8):875–881. doi:10.1111/jce.12141
17. Damiano RJ, Lawrance CP, Saint LL, Henn MC, Sinn LA, Kruse J, Gleva MJ, Maniar HS, McCarthy PM, Lee R (2016) Detection of Atrial Fibrillation After Surgical Ablation: Conventional Versus Continuous Monitoring. *Ann Thorac Surg* 101(1):42-7; discussion 47-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.07.039
18. Schlingloff F, Oberhoffer MM, Quasdorff I, Schmoeckel M, Geidel S (2013) Implantable loop recorders after atrial ablation: patient compliance and data surveillance in clinical practice. *Innovations (Phila)* 8(5):337–340. doi:10.1097/IMI.0000000000000016
19. Tondo C, Tritto M, Landolina M, Girolamo P de, Bencardino G, Moltrasio M, Dello Russo A, Della Bella P, Bertaglia E, Proclemer A, Sanctis V de, Mantica M (2014) Rhythm-symptom correlation in patients on continuous monitoring after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 25(2):154–160. doi:10.1111/jce.12292
20. Hanke T, Charitos EI, Stierle U, Karluss A, Kraatz E, Graf B, Hagemann A, Misfeld M, Sievers HH (2009) Twenty-four-hour holter monitor follow-up does not provide accurate heart rhythm status after surgical atrial fibrillation ablation therapy: up to 12 months experience with a novel permanently implantable heart rhythm monitor device. *Circulation* 120(11 Suppl):S177-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838474

Hämodynamisch wirksames Implantat zur endovaskulären Behandlung peripherer Aneurysmen in Oberschenkelgefäßen

KEY POINTS

- Der Evidenzkörper (n = 7) besteht überwiegend aus nichtvergleichenden Studien und Fallserien mit zum Großteil unschlüssigen Autorenbewertungen.
- Die Technologie wird seit 2011 in Deutschland angewendet. Die Anzahl behandelter Fälle liegt in diesem Jahr bei ihrem Höchstwert und wird im Verlauf der Jahre geringer. Die Anzahl anwendender Krankenhäuser ist im Verlauf wechselhaft und nimmt zum Ende der Betrachtung wieder das Anfangsniveau ein.
- Ein möglicher Zusammenhang zwischen Evidenzkörper und Fallzahlentwicklung sowie der Entwicklung der Anzahl anwendender Krankenhäuser ist nicht ersichtlich.

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE

Der Multilayer Flow Modulator (MFM), auch Flow-Diverter genannt, ist ein engmaschig gewebter, selbstexpandierender Stent aus einer Kobaltlegierung. Der MFM wird im Rahmen der Behandlung von Gefäßaussackungen (sog. Aneurysmen), die infolge von Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder weiteren vaskulären Erkrankungen auftreten können, eingesetzt [1]. Die Geometrie des MFM setzt die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes im Aneurysma bis zum Stillstand herab [2, 3], der Blutfluss wird am Aneurysma vorbeigelenkt und führt damit zu einer Thrombosierung und idealerweise zur Schrumpfung der Gefäßaussackung. [4]. Die Technologie des MFM findet in verschiedenen Fachdisziplinen Einsatz, z.B. bei der Behandlung von Hirn- oder Bauchortenaneurysmen. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit des MFM ist die Implantation in Oberschenkelgefäße. Alternative und etablierte Behandlungsmöglichkeiten in diesem Indikationsbereich sind unter anderem der chirurgische Eingriff und das Legen eines Bypass-Gefäßes, aber auch endovaskuläre Lösungen, wie die Implantation von Gefäßstützen (sog. Stentgrafts) oder Coils [3, 4].

Derzeit gibt es ein Implantat auf dem Markt, das für die Behandlung von Aneurysmen in Oberschenkelgefäßen konzipiert wurde. Hierbei handelt es sich um das Produkt Multilayer Flow Modulator des Herstellers Cardiatis (Belgien) [5].

ANWENDUNG IN DEUTSCHLAND

ZERTIFIZIERUNG UND FINANZIERUNG

Der MFM wurde im Jahr 2009 CE-zertifiziert. Von 2010 bis zum Ende des Betrachtungszeitraums im Jahr 2017 erhielt das Implantat den NUB-Status 1 und somit konnten Entgelte von Krankenhäusern mit den Krankenkassen verhandelt werden.

KENNZAHLEN ZUR ANWENDUNG

Die Technologie wird über den Operationen-und-Prozedurenschlüssel-(OPS-)Code 8-84b eindeutig abgebildet. Kennzahlen zur Anwendung von MFM, d.h. Fallzahlen und die Anzahl anwendender Krankenhäuser, liegen für die Jahre 2011 bis 2017 vor (siehe Abb. 1). Bereits im ersten Jahr der Betrachtung liegen die Fallzahlen mit n = 121 bei ihrem höchsten Wert. Die Zahlen sinken in den Folgejahren bis auf n = 82 Fälle im Jahr 2014 und weiter auf n = 63 Fälle im Jahr 2016. Im Jahr 2017 steigen die Fallzahlen wieder leicht an, auf einen Wert von n = 72. 2011 wenden n = 39 Krankenhäuser die Technologie an. Während die Anzahl der Krankenhäuser in ihrer Entwicklung den Fallzahlen gleicht, gibt es zwei wesentliche Ausnahmen: Im Jahr 2012 und im Jahr 2014 sinken die Fallzahlen minimal und die Anzahl der anwendenden Krankenhäuser wächst überproportional. Die höchste Zahl an anwendenden Krankenhäusern gibt es 2012 (n = 51) und die geringste im Jahr 2016 (n = 27). Zum Ende der Betrachtung

entspricht die Anzahl der Krankenhäuser wieder dem Wert des Ausgangsjahres (n = 39). In den meisten Jahren werden pro Krankenhaus zwei bis drei Fälle mit dem Implantat behandelt.

EINSCHRÄNKENDE MAßNAHMEN ODER VORKOMMISMELDUNGEN

Es wurden keine einschränkenden Maßnahmen oder Vorkommismeldungen wie z.B. Sicherheitswarnungen oder Rückrufe für die Technologie identifiziert.

ANWENDUNGSBEZOGENE LEITLINIEN

Es wurden keine Leitlinien identifiziert, welche die Technologie thematisieren.

EVIDENZ¹

ENTWICKLUNG DER EVIDENZ

Es wurden insgesamt sieben Publikationen für den Betrachtungszeitraum identifiziert. Hierbei handelt es sich ausschließlich um Veröffentlichungen zu Studien, die dem Evidenzlevel (LoE) IV zuzuordnen sind (drei nichtvergleichende Studien und vier Fallserien).

Die identifizierten Artikel sind hinsichtlich des Evidenzlevels und der Populationsgröße der Studien mit ein bis zwei Veröffentlichungen jährlich etwa gleichmäßig über den Betrachtungszeitraum verteilt. Bereits die erste Publikation im Jahr 2012, von Ruffino et al. [6], weist die größte Studienpopulation auf. Im Rahmen dieser multizentrischen Studie werden n = 35 PatientInnen MFM in peripheren Gefäßen implantiert. Außerdem werden weiteren PatientInnen MFM in Gefäße des Bauchbereiches eingesetzt. Ein Vergleich der Patientengruppen wird allerdings nicht angestellt. Es folgen Publikationen zu Studien mit kleineren Patientenzahlen in den Jahren 2013 und 2014. Thakar et al. [7] und Pieper et al. [8] veröffentlichen im Jahr 2013 Ergebnisse ihrer Fallserien mit einer Studienpopulation von n = 5 bzw. n = 8. Im Jahr darauf berichten Tessarek et al. (2014) [9] ebenfalls Ergebnisse einer Fallserie (n = 12 PatientInnen). In dieser Studie ist eine Besonderheit hervorzuheben. Im Rahmen der Behandlung wurde nicht

¹ Die Methodik wird im Detail im Methodenteil erläutert.

Das Level der Evidenz wurde gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA), 2. Kapitel, § 11 Abs. 2 und 3 bestimmt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde entsprechend den Vorgaben der VerfO der G-BA, S. 165 ff., vorgenommen. In Fällen, in denen die Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ oder „Verdeckung der Gruppeneuteilung“ weder mit „ja“ noch mit „unklar“ beantwortet werden konnten, erfolgte eine Abstufung des Evidenzlevels von Ib auf IIb.

Die Abbildung umfasst alle eingeschlossenen Veröffentlichungen der systematischen Literaturrecherche. Identifizierte Studien des Evidenzlevels V (Fallstudien / Case Reports) wurden dokumentiert, jedoch weder in die weitere Analyse noch in die Abbildung einbezogen. Auf der Ordinate ist das Evidenzlevel einer Publikation abgetragen. Auf der Abszisse ist das Jahr der Erstveröffentlichung (Zeitpunkt der Onlineveröffentlichung, falls vorhanden) abgetragen. Ein Jitter der Datenpunkte in x- und y-Richtung dient der Lesbarkeit der Abbildung. Mit der Jitter-Funktion wurden die einzelnen Publikationen zufällig innerhalb der Bandbreite des dazugehörigen Jahres und des dazugehörigen Evidenzlevels versetzt, um eine optische Überlagerung der Datenpunkte zu vermeiden. Dies impliziert keine Unterschiede in der Höhe innerhalb eines Evidenzlevels oder des Zeitpunkts innerhalb eines Jahres. In allen Abbildungen werden einzelne Publikationen dargestellt, sodass zu einer Studie ggf. mehrere Publikationen visualisiert sind. Die Kategorisierung der Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „neutral“ erfolgt auf Basis der Autoreaussagen in den Schlussfolgerungen der jeweiligen Veröffentlichungen. Unter der Kategorie „unschlüssig“ wird Evidenz ohne eine eindeutige Aussage zusammengefasst (z.B. bessere Wirksamkeit, jedoch schlechtere Sicherheit) bzw. wenn die Aussage nicht übergreifend für alle Patientengruppen gilt. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter untersuchen, wurden in die Abbildung ohne eine Wertung aufgenommen und symbolisch mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die Studienpopulation pro Veröffentlichung umfasst die Gesamtzahl der analysierten Studienteilnehmer, inklusive aller Interventions- und Kontrollgruppen, ohne Beachtung der möglichen Studienausscheider (engl. Drop-out) und ist über die Größe der Datenpunkte skaliert. Im Falle von nicht (eindeutig) berichteten Patientenzahlen wurde die Publikation über ein Dreieck anstelle eines skalierbaren Datenpunkts visualisiert. Weiterhin sind die über den Zeitraum erfassten Fallzahlen und anwendenden Krankenhäuser über die Abszisse abgetragen.

das Produkt MFM des Herstellers Cardiatis eingesetzt, sondern zwei selbstexpandierende Nitinolstents (Supera Stent; Abbott, USA), die ineinandergeschoben wurden.

Die beiden letztgenannten Studien wurden mit deutscher Beteiligung initiiert. Die Fallserie von Pieper et al. wurde im Universitätsklinikum Bonn durchgeführt und die Studie von Tessarek et al. (2014) im Bonifatius Hospital in Lingen.

Im Jahr 2015 folgen Veröffentlichungen zu zwei Studien (Cervin et al. [10], Domingues et al. [11]), die neben MFM weitere Technologien zur Behandlung von peripheren Aneurysmen betrachteten. Cervin et al. weisen mit $n = 499$ PatientInnen zwar eine große Studienpopulation auf, da die verschiedenen Interventionen und ihre Ergebnisse im Rahmen der Untersuchung jedoch einzeln betrachtet werden, verringert sich die relevante Studienpopulation auf $n = 2$ PatientInnen. Die Gegebenheiten bei Domingues et al. sind die gleichen: Auch hier beschränkt sich die Anzahl der relevanten PatientInnen auf zwei. Im Jahr 2016 veröffentlicht Tessarek et al. [12] eine retrospektive Betrachtung ihrer erstmals 2014 vorgestellten Studie. Die Nachbeobachtungszeit (sog. Follow-up) ist entsprechend eine längere und beträgt maximal 32 Monate (im Vergleich 2014: 5,8 Monate Median-Follow-up). Der letzte identifizierte Artikel zur Technologie wurde im Jahr 2018 veröffentlicht. Ucci et al. [13] berichten in diesem rückblickend die Ergebnisse einer nichtvergleichenden Studie mit einer Studienpopulation von $n = 23$.

Es wurden für den Betrachtungszeitraum keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT, LoE IIb) gefunden. Auch eine Recherche nach Registereinträgen zu eventuell laufenden RCTs brachte keine Ergebnisse hervor. Außerdem wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten oder HTA-Berichte zur Technologie identifiziert.

ENTWICKLUNG DER ERGEBNISSE

Zu Beginn der Betrachtung (2012 und 2013) werden zwei Publikationen mit eindeutigen Autorenbewertungen veröffentlicht ($n = 1$ mit „positiv“, $n = 1$ mit „negativ“). Im Jahr 2013 wird eine Veröffentlichung publiziert, deren Autorenbewertung als „unschlüssig“ bzw. „nicht eindeutig“ einzustufen ist. In den Folgejahren und bis zum Ende der Betrachtung werden fast ausschließlich $n = 3$ Artikel veröffentlicht, die mit einer solchen Bewertung schließen (Ausnahme: $n = 1$ mit „neutral“). In der Veröffentlichung von Cervin et al. (2015) [10], in welcher mehrere Technologien untersucht wurden, ist die Schlussfolgerung nicht eindeutig auf den MFM festzuschreiben. Die Autorenbewertung ist hier dem Niveau „unschlüssig“ gleichzusetzen.

Eine Publikation schließt mit einer positiven Autorenbewertung (Ruffino et al. (2012) [6]). Bei dieser handelt es sich um die erste Veröffentlichung zur Technologie. Die AutorInnen berichten von der Wirksamkeit des MFM bei der Behandlung von peripheren Gefäßen und beziehen sich dabei auf die Freiheit von Aneurysmaruptur/-reperfusion, die Durchgängigkeit der Stents, eine vollständige Aneurysmathrombose und ein akzeptables Verhältnis von Morbidität und Mortalität. Außerdem sei kein Aneurysma-Wachstum, sondern eine Schrumpfung des Aneurysmen-Sacks im Rahmen des Follow-up beobachtet worden. Zeitlich direkt darauffolgend wird die Publikation von Pieper et al. (2013) [8] veröffentlicht, die einzige, welche mit einem negativen Fazit durch die AutorInnen schließt. Hier heißt es, dass das Auftreten von Komplikationen nicht auszuschließen sei.

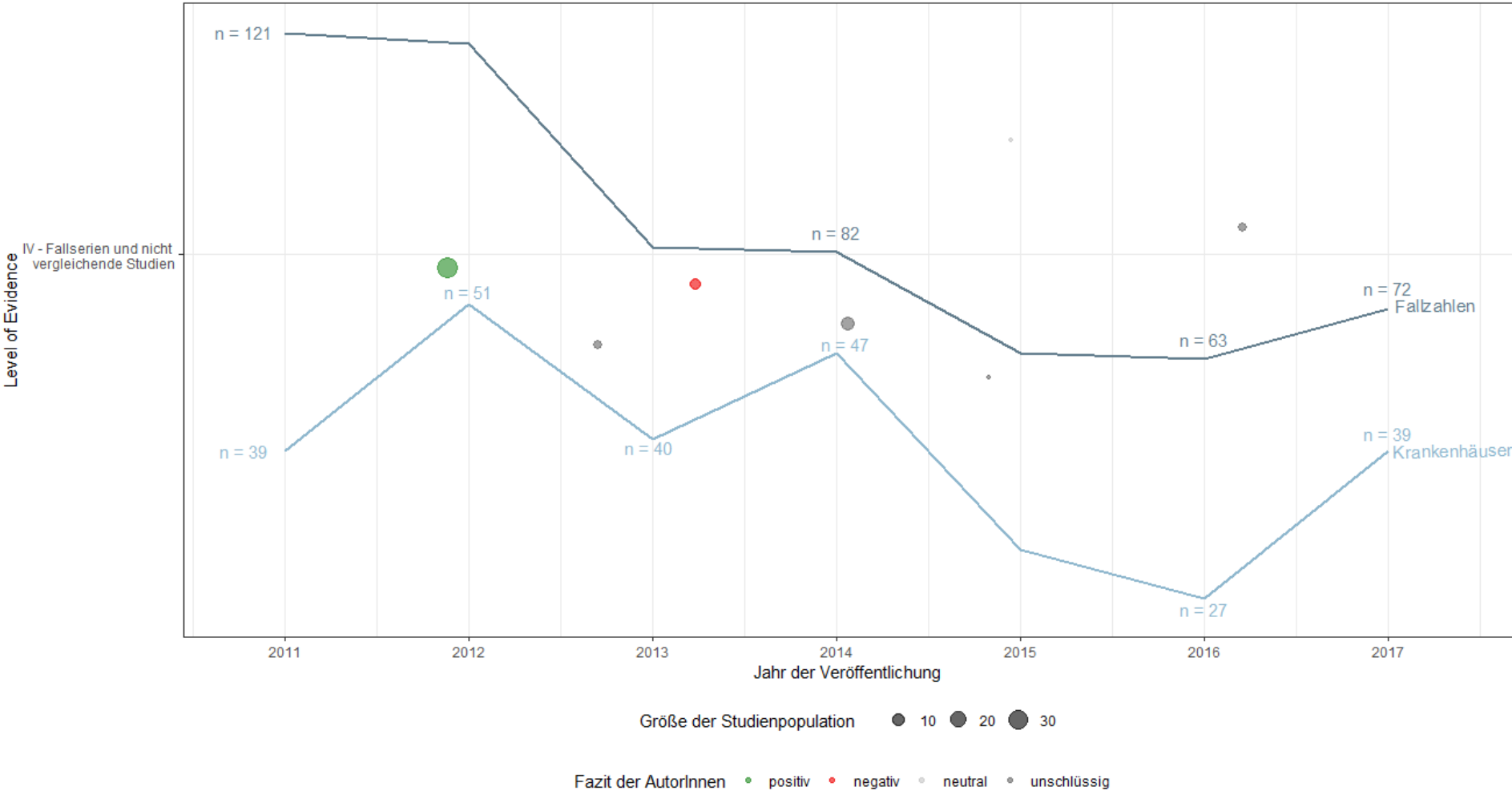


ABBILDUNG: ENTWICKLUNG DER FALLZAHLEN, DER ANZAHL ANWENDENDER KRANKENHÄUSER UND DES EVIDENZKÖRPERS

Die AutorInnen berichten weiterhin, dass die langfristige Durchgängigkeit des Stents und der sich verzweigenden Gefäße als zufriedenstellend einzuschätzen sei, jedoch wäre ein vollständiger Sackverschluss als Zeichen einer erfolgreichen Aneurysmenbehandlung in weniger als 50 % der Fälle nachweisbar. Außerdem sei die Schrumpfung des Aneurysmas, wie als Endpunkt definiert, nur in einem von zehn Fällen erreicht worden. Im Jahr 2013 wurde eine weitere Publikation veröffentlicht, die mit einer „unschlüssigen“ Autorenbewertung schließt (Thakar et al. [7]). In den Folgejahren und bis zum Ende der Betrachtung wird maximal eine Publikation pro Jahr veröffentlicht. Diese enden, wie bereits berichtet, mit einer neutralen oder einer unschlüssigen bzw. nicht eindeutigen Schlussfolgerung durch die AutorInnen [13].

Bei der Ausprägung der Ergebnisbewertung durch die AutorInnen („positiv“, „neutral“ usw.) ist kein Muster hinsichtlich der Evidenzlevel (nichtvergleichende Studie oder Fallserie) erkennbar.

BESTIMMUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS FÜR RCTS

Es wurden keine Veröffentlichungen zu RCTs für den Betrachtungszeitraum gefunden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER EVIDENZ UND ANWENDUNGEN IN DEUTSCHLAND

Der Verlauf der Kurven zu den Fallzahlen und zur Anzahl der anwendenden Krankenhäuser ist wechselhaft, d.h. von einem Jahr auf das folgende fallen oder steigen die Werte. Allerdings scheint die Relation zwischen den Kennzahlen im Zeitverlauf gleich zu bleiben, d.h., durchschnittlich werden pro Krankenhaus jährlich zwei bis drei Fälle behandelt. Höherwertige Studien (> LoE IV) fehlen völlig. Die Ergebnisse der identifizierten Evidenz können nur in Teilen als Begründung für die Kennzahlenentwicklungen herangezogen werden. So sind die Bewertungen der AutorInnen in der Publikation von Ruffino et al. (2012) [6] als positiv einzustufen. Im Folgejahr jedoch sinkt die Anzahl anwendender Krankenhäuser. Eine gleiche gegenläufige Entwicklung ist nach der Publikation von Pieper et al. (2013) [8] zu beobachten. Die AutorInnen ziehen ein negatives Fazit und im Folgejahr steigt die Anzahl der Einrichtungen, welche die Technologie MFM einsetzen, die Fallzahl sinkt schwach. Ab dem Jahr 2014 sinkt die Anzahl anwendender Krankenhäuser bis zum Jahr 2016 um fast die Hälfte. Ein Grund hierfür könnte in der Veröffentlichung von Tessarek et al. (2014) [9] gesehen werden, in welcher der Einsatz von zwei ineinandergeschobenen Metallstents als eine Alternative zum MFM mit gleichem Funktionsprinzip vorgestellt wird. Einrichtungen sind vermutlich auf diese Möglichkeit der Behandlung ausgewichen. Ab 2016 steigt die Anzahl anwendender Krankenhäuser wieder. In diesem Jahr veröffentlichten Tessarek et al. (2016) [12] Langzeitergebnisse ihrer Studie. Die Schlussfolgerungen sind als „unschlüssig“ einzustufen. Da keine Informationen zu einschränkenden Maßnahmen oder Vorkommismeldungen sowie veröffentlichte Leitlinien identifiziert werden konnten, haben diese Punkte offensichtlich keinen Einfluss auf die Entwicklung der Kennzahlen. Auch die Zulassung der Technologie lag bereits vor Beginn der Betrachtung (seit 2009) vor. Eine Finanzierung über NUB-Entgelte war über den gesamten Zeitraum gegeben. Hier ist ebenfalls kein Zusammenhang zur Entwicklung der Fall- und Krankenhauszahlen zu vermuten.

LITERATUR

1. Altobelli E, Rapacchietta L, Profeta VF, Fagnano R (2018) Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in Population-Based Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 15(12). doi:10.3390/ijerph15122805
2. Sultan S, Hynes N (2015) Multilayer flow modulator stent technology: a treatment revolution for US patients? *Expert Rev Med Devices* 12(3):217–221. doi:10.1586/17434440.2015.1030339
3. Sfyroeras GS, Dalainas I, Giannakopoulos TG, Antonopoulos K, Kakisis JD, Liapis CD (2012) Flow-diverting stents for the treatment of arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 56(3):839–846. doi:10.1016/j.jvs.2012.04.020
4. Endovascular treatment of popliteal aneurysm (2015) Donato, G; Setacci, F; Galzerano, G; Borrelli, M; Mascolo, V; Mazzitelli, G; Ruzzi, U; Setacci, C. *The journal of cardiovascular surgery* (56):587–597
5. Sultan S, Hynes N, Kavanagh EP, Diethrich EB (2014) How does the multilayer flow modulator work? The science behind the technical innovation. *J Endovasc Ther* 21(6):814–821. doi:10.1583/14-4858.1
6. Ruffino MA, Rabbia C (2012) Endovascular Repair of Peripheral and Visceral Aneurysms With the Cardiatis Multilayer Flow Modulator: One-Year Results From the Italian Multicenter Registry. *Journal of endovascular therapy* (19):599–610
7. Thakar T, Chaudhuri A (2013) Early experience with the multilayer aneurysm repair stent in the endovascular treatment of trans/infragenicular popliteal artery aneurysms: a mixed bag. *J Endovasc Ther* 20(3):381–388. doi:10.1583/12-4169R.1
8. Pieper CC, Meyer C, Rudolph J, Verrel F, Schild HH, Wilhelm KE (2013) Interventional exclusion of iliac artery aneurysms using the flow-diverting multilayer stent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36(4):917–925. doi:10.1007/s00270-013-0639-6
9. Tessarek J, Görtz H (2015) Neue Aspekte der endovaskulären Behandlung des Poplitealaneurysmas: Erste Ergebnisse einer Pilotstudie. *Zentralbl Chir* 140(5):535–541. doi:10.1055/s-0034-1383099
10. Cervin A, Tjärnström J, Ravn H, Acosta S, Hultgren R, Welander M, Björck M (2015) Treatment of Popliteal Aneurysm by Open and Endovascular Surgery: A Contemporary Study of 592 Procedures in Sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 50(3):342–350. doi:10.1016/j.ejvs.2015.03.026
11. Domingues RB, Araújo ACO, van Bellen B (2015) Endovascular treatment of popliteal artery aneurysm. Early and midterm results. *Rev Col Bras Cir* 42(1):37–42. doi:10.1590/0100-69912015001008
12. Teßarek J (2016) Popliteaaneurysmaassoziierte Probleme. *Gefäßchirurgie* 21(2):75–82. doi:10.1007/s00772-016-0122-1
13. Ucci A, Curci R, Azzarone M, Bianchini Massoni C, Bozzani A, Marcato C, Marone EM, Perini P, Tecchio T, Freyrie A, Argentero A (2018) Early and mid-term results in the endovascular treatment of popliteal aneurysms with the multilayer flow modulator. *Vascular* 26(5):556–563. doi:10.1177/1708538118771258

Anhang C

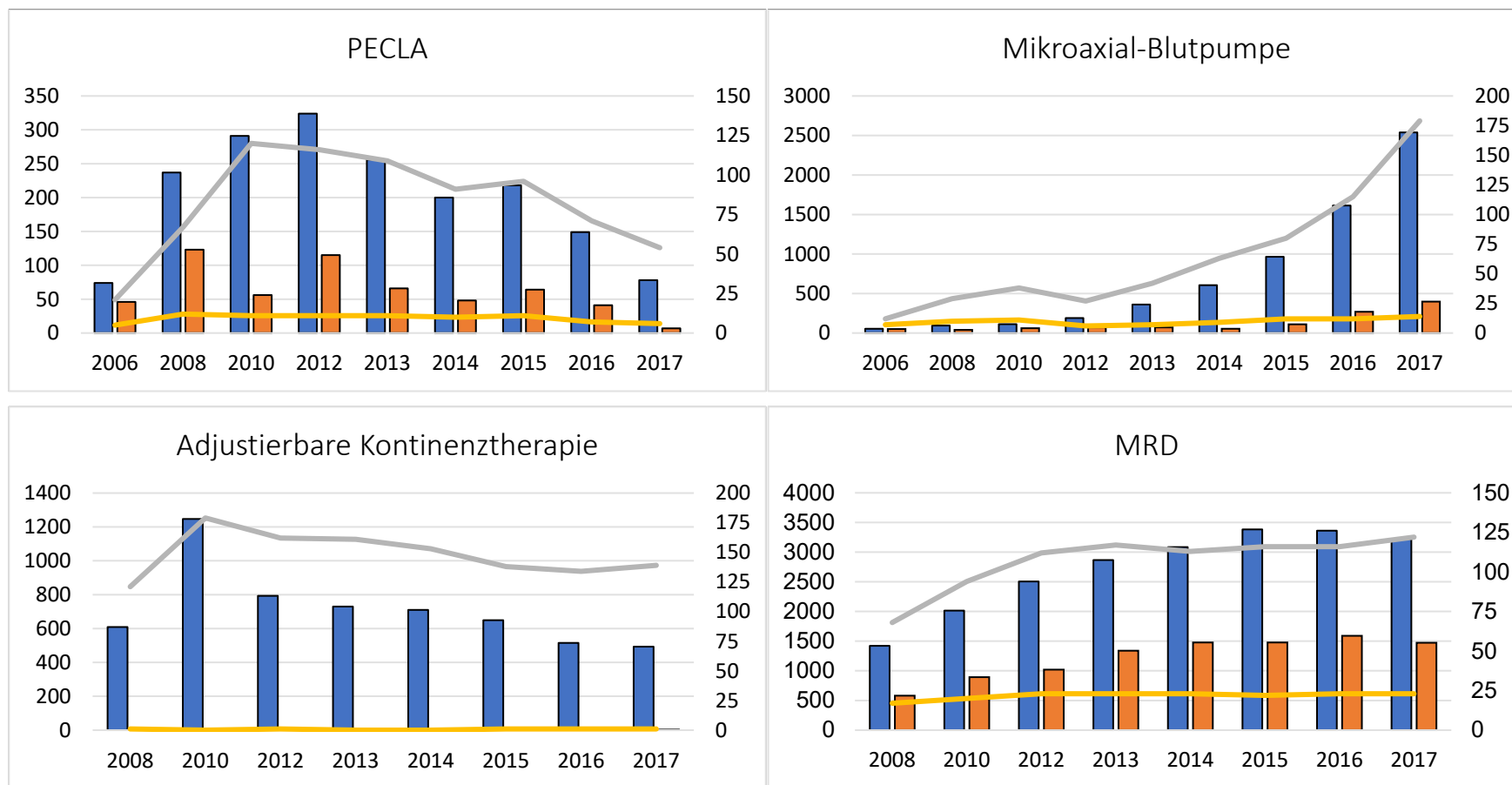
Der Anhang A bezieht sich auf Kapitel 4.

TABELLE C 1: GEGENÜBERSTELLUNG ERMITTELTEN FALLZAHLEN AUS SQB UND ABRECHNUNGSDATEN

Methode	Quelle	2006	2008	2010	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total	Differenz
Vnr. 1	AD	122	334	478	368	326	247	249	167	88	2.379	
	SQB	74	237	291	324	256	200	218	149	78	1.827	
	Differenz	48	97	187	44	70	47	31	18	10	5.52	77 %
Vnr. 3	AD	72	166	171	189	376	662	981	1.685	2.546	6.848	
	SQB	55	94	112	190	361	605	965	1.613	2.538	6.533	
	Differenz	17	72	59	-1	15	57	16	72	8	315	95 %
Vnr. 11	AD		887	1370	910	848	842	751	591	587	6.786	
	SQB		609	1247	793	730	710	649	515	493	5.746	
	Differenz		278	123	117	118	132	102	76	94	1.040	85 %
Vnr. 22	AD		1.513	1.985	2.234	2.423	2.602	2.743	2.772	2.684	18.956	
	SQB		1.422	2.015	2.505	2.867	3.086	3.383	3.363	3.218	21.859	
	Differenz		91	-30	-271	-444	-484	-640	-591	-534	-2.903	115 %
Vnr. 27	AD		379	459	1.388	1.271	1.415	1.863	2.223	2.310	11.308	
	SQB		323	386	1.315	1.166	1.318	1.742	2.094	2.222	10.566	
	Differenz		56	73	73	105	97	121	129	88	742	93 %
Vnr. 28	AD	5.127	5.415	6.540	6.942	6.877	6.751	6.870	7.420	7.299	59.241	
	SQB	6.036	7.074	8.113	91.84	9.059	8.580	9.023	9.080	9.584	75.733	
	Differenz	-909	-1659	-1573	-2242	-2182	-1829	-2153	-1660	-2.285	-1.6492	128 %
Vnr. 36	AD				388	879	1079	1.016	724	528	4.614	
	SQB				404	865	1190	1.374	916	484	5.233	
	Differenz				-16	14	-111	-358	-192	44	-619	113 %
Vnr. 44	AD					5.100	7.494	6.305	3.671	1.016	23.586	
	SQB					5.112	7.395	6.270	3.527	955	23.259	
	Differenz					-12	99	35	144	61	327	99 %
Vnr. 126	AD		210	324	1772	931	1.171	1.402	2.020	2.230	10.060	
	SQB		118	219	1692	913	1.082	1.310	1.854	2.139	9.327	
	Differenz		92	105	80	18	89	92	166	91	733	93 %
Vnr. 145	AD						138	67	46	30	281	
	SQB						146	37	25	9	217	
	Differenz						-8	30	21	21	64	77 %
Vnr. 201	AD	68	1.448	5.776	9.716	10.794	13.421	15.831	18.032	20.021	95.107	
	SQB		1.385	5.886	9.964	10.876	13.539	15.904	17.897	20.577	96.028	
	Differenz	68	63	-110	-248	-82	-118	-73	135	-556	-921	101 %
Vnr. 203	AD		46	231	66	42	71	135	165	187	943	
	SQB		33	219	64	38	63	123	147	168	855	
	Differenz		13	12	2	4	8	12	18	19	88	91 %
Vnr. 410	AD				119	83	82	64	63	72	483	
	SQB				95	71	64	62	53	64	409	
	Differenz				24	12	18	2	10	8	74	

SQB: Strukturierte Qualitätsberichte, AD: Abrechnungsdaten

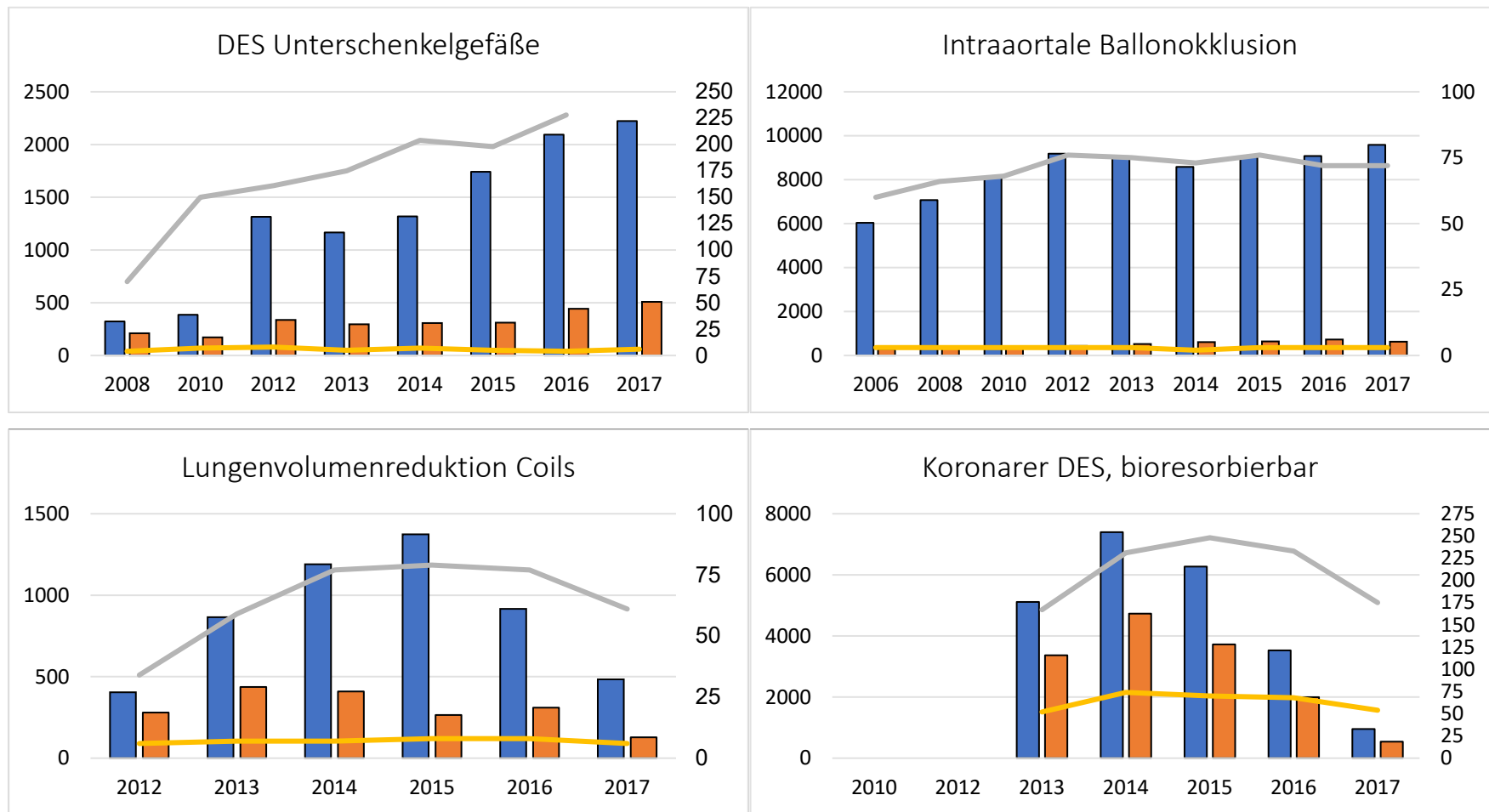
ABBILDUNG C 1: FALLZAHLEN SOWIE ANZAHL ANWENDENDER UND AN STUDIEN BETEILIGTER KRANKENHÄUSER, 2006-2017



Legende:

- Fälle gemäß SQB
- Fälle in an Studien beteiligten Krankenhäusern
- Krankenhäuser gemäß SQB
- An Studien beteiligte Krankenhäuser

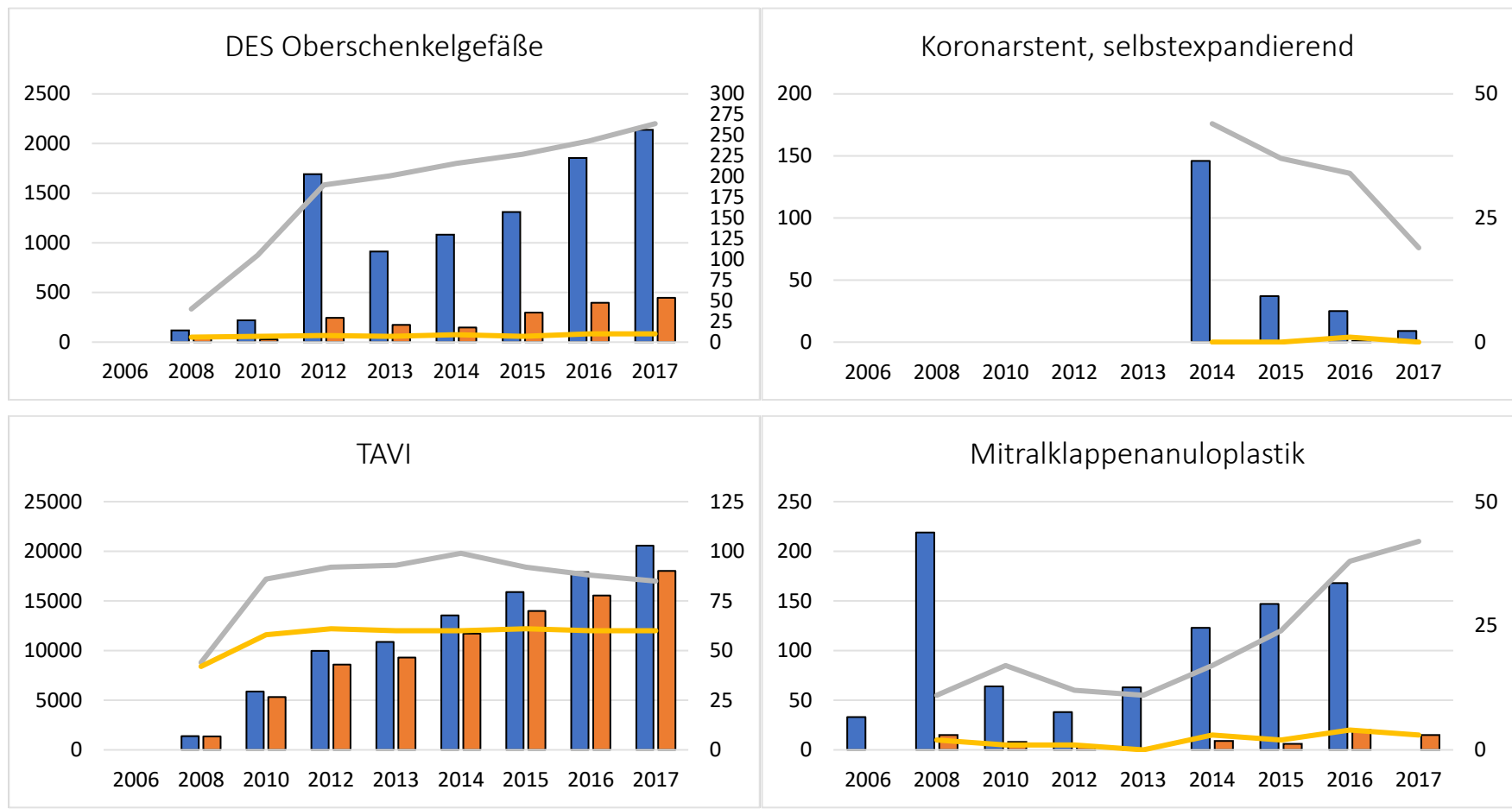
ABBILDUNG C 1 (FORTSETZUNG): FALLZAHLEN SOWIE ANZAHL AN ANWENDENDEN UND AN STUDIEN BETEILIGTEN KRANKENHÄUSERN, 2006-2017



Legende:

- Fälle gemäß SQB
- Fälle in an Studien beteiligten Krankenhäusern
- Krankenhäuser gemäß SQB
- An Studien beteiligte Krankenhäuser

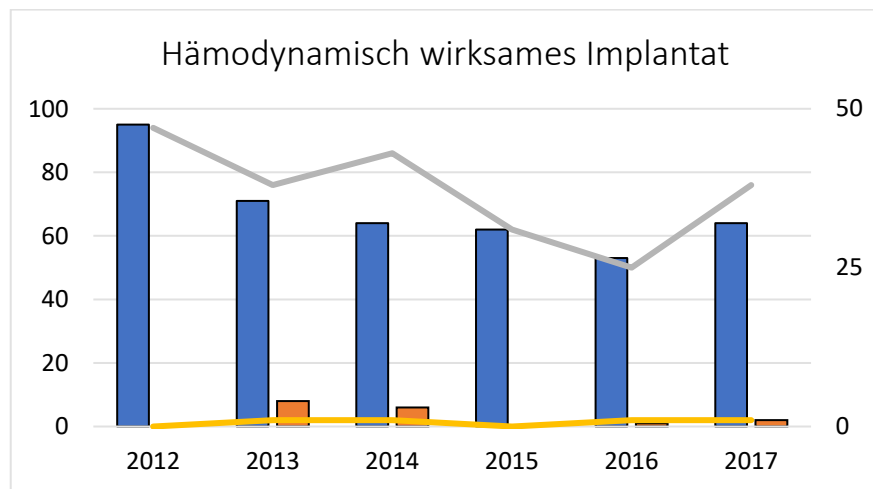
ABBILDUNG C 1 (FORTSETZUNG): FALLZAHLEN SOWIE ANZAHL AN ANWENDENDEN UND AN STUDIEN BETEILIGTEN KRANKENHÄUSERN, 2006-2017



Legende:

- Fälle gemäß SQB
- Fälle in an Studien beteiligten Krankenhäusern
- Krankenhäuser gemäß SQB
- An Studien beteiligte Krankenhäuser

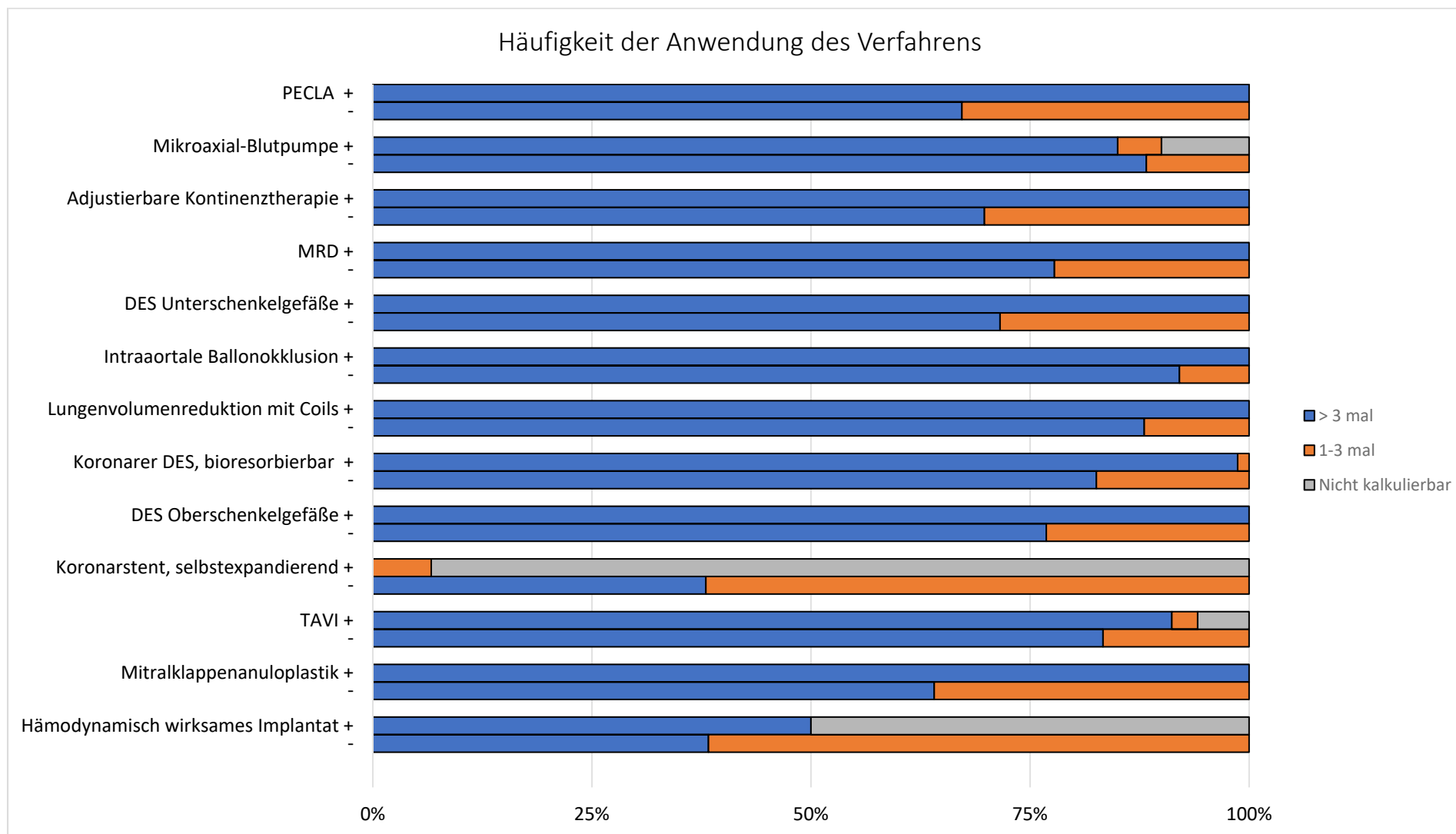
ABBILDUNG C 1 (FORTSETZUNG): FALLZAHLEN SOWIE ANZAHL AN ANWENDENDEN UND AN STUDIEN BETEILIGTEN KRANKENHÄUSERN, 2006-2017



Legende:

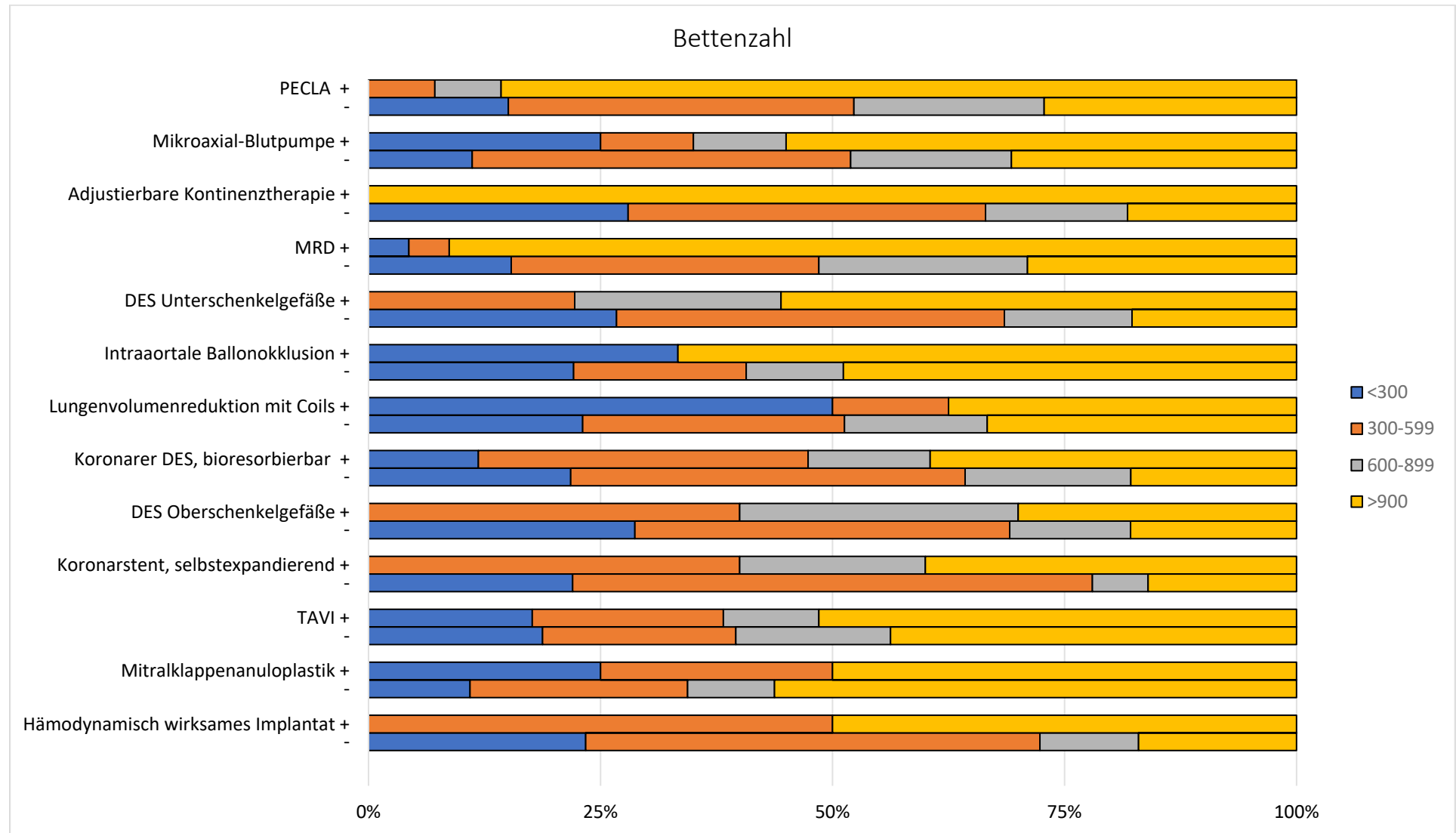
- Fälle gemäß SQB
- Fälle in an Studien beteiligten Krankenhäusern
- Krankenhäuser gemäß SQB
- An Studien beteiligte Krankenhäuser

ABBILDUNG C 2: ANTEIL (NICHT) AN STUDIEN BETEILIGTER KRANKENHÄUSER NACH HÄUFIGKEIT DER ANWENDUNG NEUER METHODEN



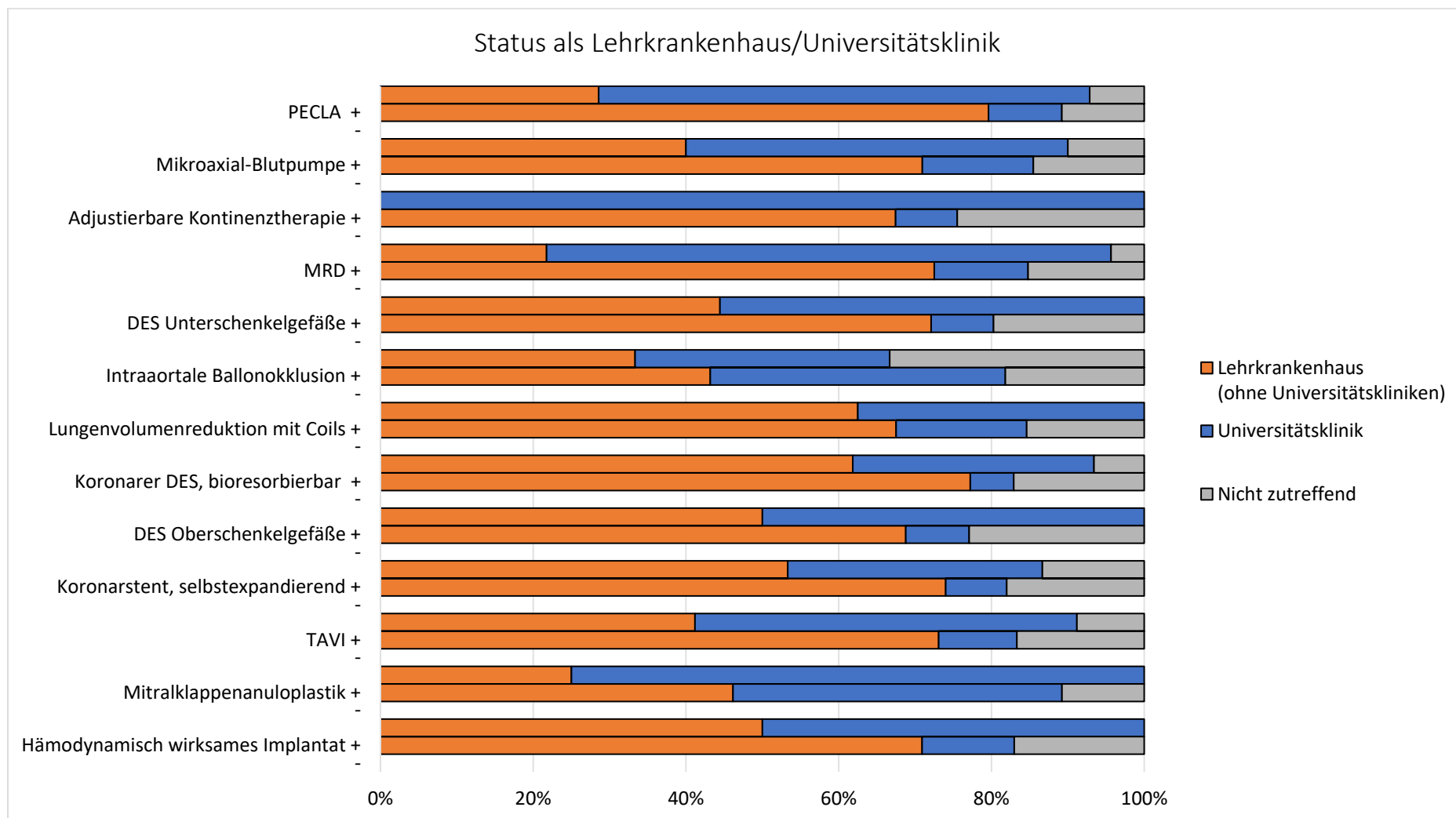
Legende: „+“, an Studien beteiligte Krankenhäuser; „-“, nicht an Studien beteiligte Krankenhäuser.

ABBILDUNG C 3: ANTEIL (NICHT) AN STUDIEN BETEILIGTER KRANKENHÄUSER NACH BETTENZAHL



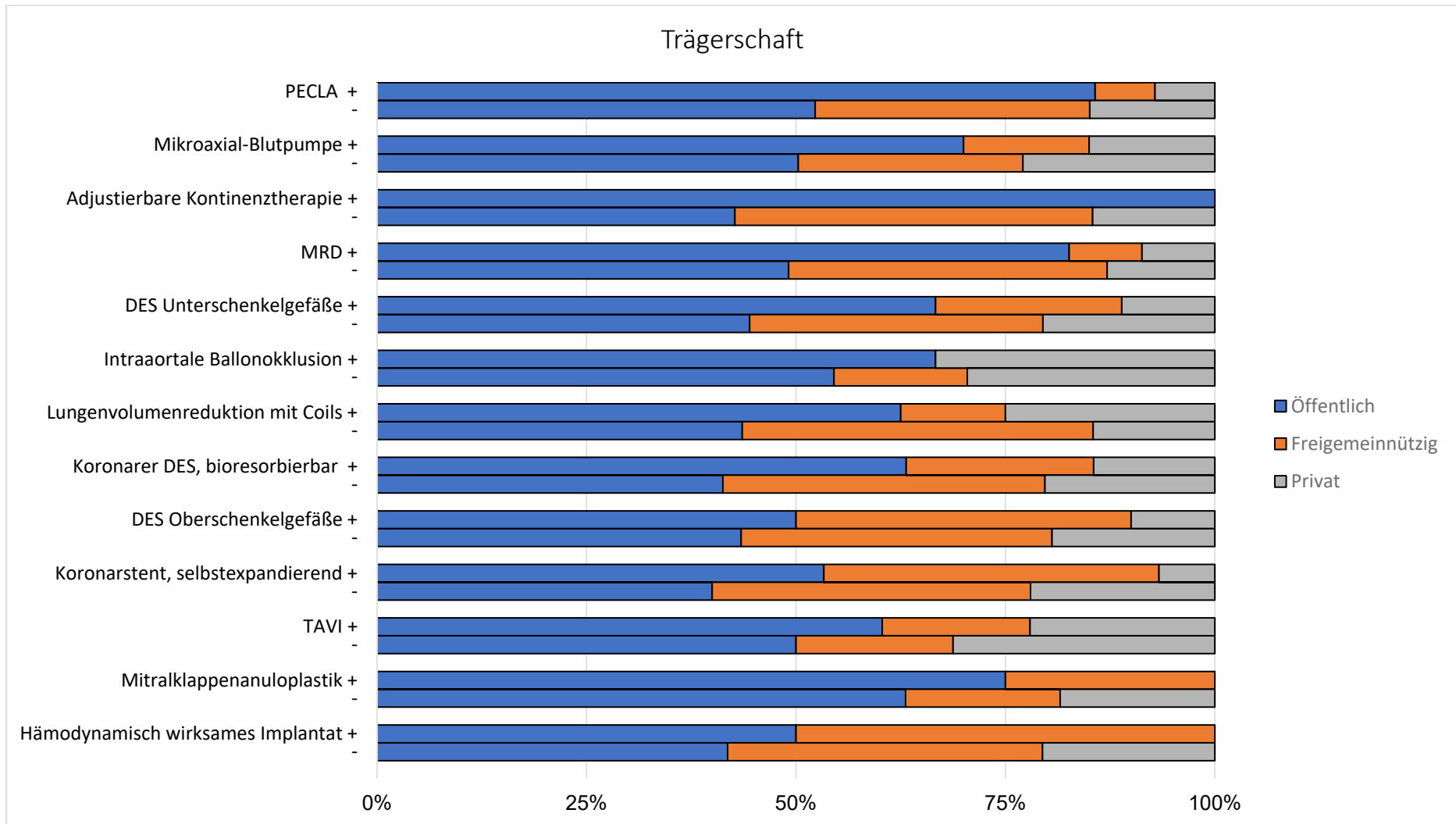
Legende: „+“, an Studien beteiligte Krankenhäuser; „-“, nicht an Studien beteiligte Krankenhäuser.

ABBILDUNG C 4: ANTEIL (NICHT) AN STUDIEN BETEILIGTER KRANKENHÄUSER NACH STATUS LEHRKRANKENHAUS/UNIVERSITÄTSKLINIK



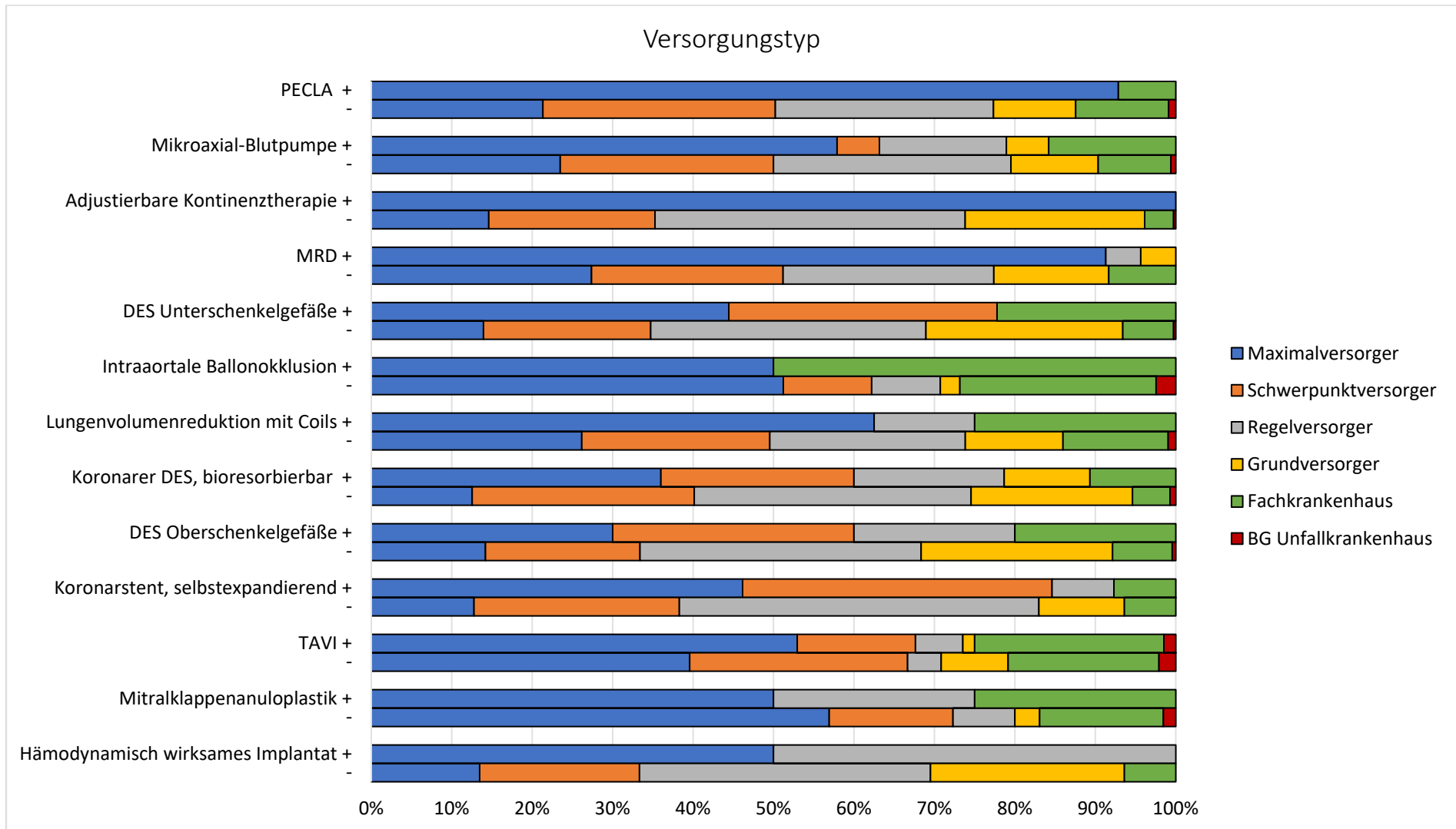
Legende: „+“, an Studien beteiligte Krankenhäuser; „-“, nicht an Studien beteiligte Krankenhäuser.

ABBILDUNG C 5: ANTEIL (NICHT) AN STUDIEN BETEILIGTER KRANKENHÄUSER NACH TRÄGERSCHAFT



Legende: „+“, an Studien beteiligte Krankenhäuser; „-“, nicht an Studien beteiligte Krankenhäuser.

ABBILDUNG C 6: ANTEIL (NICHT) AN STUDIEN BETEILIGTER KRANKENHÄUSER NACH VERSORGUNGSTYP/-STUFE

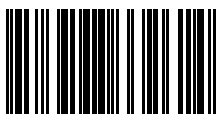


Legende: „+“, an Studien beteiligte Krankenhäuser; „-“, nicht an Studien beteiligte Krankenhäuser.

Einführung von medizintechnischen Innovationen im Krankenhaus

Bei der Anwendung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) gilt es eine Balance zwischen dem Zugang zu innovativen Methoden, der Sicherstellung des Nutzens sowie der Finanzierbarkeit durch die gesetzliche Krankenversicherung zu finden. Die Studie untersucht die Bedeutung wissenschaftlicher Evidenz hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit bei der Einführung und Anwendung von 27 NUB in deutschen Krankenhäusern. Diese erhielten am Anfang der Betrachtungsperiode ein Innovationsentgelt für NUB. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von NUB in deutschen Krankenhäusern und der Evidenzentwicklung nur für ca. die Hälfte der untersuchten NUB vermutet werden kann. Ein robuster Evidenzkörper liegt für die Mehrheit der NUB erst nach mehreren Jahren der Anwendung vor oder entsteht im betrachteten Zeitraum überhaupt nicht. Die Fallzahlen der Anwendungen in an Studien beteiligten Krankenhäusern (i. d. R. große Häuser oder Universitätskliniken) sind im Vergleich zu den übrigen anwendenden Krankenhäusern i. d. R. höher. Insgesamt bleibt die evidenzbasierte Anwendung von NUB eine grundsätzliche Herausforderung, die es zu lösen gilt.

ISBN 978-3-7983-3261-4 (online)



ISBN 978-3-7983-3261-4



<https://verlag.tu-berlin.de>