

Health Technology Assessment

Schriftenreihe des Deutschen Instituts für
Medizinische Dokumentation und Information
im Auftrag des Bundesministeriums für
Gesundheit und Soziale Sicherung

Reihenherausgeber:

Friedrich Wilhelm Schwartz

Ansgar Gerhardus

Johannes Köbberling

Heiner Raspe

J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Band 27

Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen

Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht

Uwe Siebert, MPH, MSc^{1,2,3}; Dr. Pamela Aidelsburger, MPH^{4,8}; Joanna Peeters, MPH³; Dr. Evelyn Regar^{5,9}; Dr. Nikolai Mühlberger, MPH^{6,10}; Dr. Volker Krauss⁵; Dr. Johannes Rieber⁵; Dr. Michael Corzilius, MPH⁷; Prof. Dr. Jürgen Wasem⁸

¹ Arbeitsgruppe Health Technology Assessment and Decision Sciences, Bayerische Forschungs- und Koordinierungsstelle Public Health, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

² Institute for Technology Assessment and Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

³ Program on the Economic Evaluation of Medical Technology (PEEMT), Harvard Center for Risk Analysis, Harvard School of Public Health, Boston, USA

⁴ Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

⁵ Kardiologie, Medizinische Poliklinik – Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

⁶ GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Medizinische Informatik und Systemforschung, Neuherberg

⁷ II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Christian-Albrechts-Universität Kiel

⁸ Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen, Standort Essen

⁸ Thoraxcentre, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

¹⁰ Institut für Tropenmedizin, Humboldt Universität, Berlin



Asgard-Verlag · Sankt Augustin

In der Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung werden Forschungsergebnisse, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt der jeweiligen Autorin bzw. dem jeweiligen Autor.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

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

Alle Rechte vorbehalten.

© 2003 by Asgard-Verlag Dr. Werner Hippe GmbH,

Einsteinstraße 10 · 53757 Sankt Augustin

Telefon (0 22 41) 31 64-0

Telefax (0 22 41) 31 64 36

Internet: www.asgard.de

E-Mail: Info@asgard.de

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme.

Titel-Nummer 270027

ISBN 3-537-27027-5

Druck: ICS Kommunikations-Service GmbH, Bergisch Gladbach

Gedruckt auf säurefreiem, alterungsbeständigem und chlorfreiem Papier.

Inhaltsverzeichnis

A Abstract	1
B Executive Summary.....	3
C Hauptdokument	9
C.1 Policy Question	9
C.2 Hintergrund der untersuchten Technologie	12
C.2.1 Beschreibung des IVUS als zu untersuchende Technologie	12
C.2.1.1 Technik und Durchführung des IVUS.....	12
C.2.1.2 Komplikationen und Sicherheit des IVUS.....	15
C.2.1.3 Medizinische Einsatzgebiete des IVUS.....	15
C.2.1.4 Sozioökonomische Gesichtspunkte.....	18
C.2.2 Alternativverfahren	19
C.2.3 Lebenszyklus der Technologie	20
C.3 Forschungsfragen.....	23
C.4 Methodik	24
C.4.1 Grundlagen gesundheitsökonomische Evaluationen.....	24
C.4.1.1 Kosten.....	24
C.4.1.2 Medizinische Effektivität.....	25
C.4.1.3 Diskontierung.....	26
C.4.1.4 Gesundheitsökonomische Studientypen und Analyseverfahren.....	26
C.4.2 Datenquellen und Recherche	28
C.4.2.1 Literaturdatenbanken.....	29
C.4.2.2 HTA Datenbanken.....	30
C.4.2.3 Internetsuche.....	30
C.4.2.4 Unveröffentlichte Literatur.....	30
C.4.3 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien	30
C.4.4 Bewertung der Studienqualität	33
C.4.5 Berücksichtigte Kosten	33
C.4.6 Datenextraktion ökonomischer Parameter	35
C.4.7 Qualitative Informationssynthese	35
C.4.8 Quantitative Informationssynthese	36
C.4.8.1 Metaanalysen.....	36
C.4.8.2 Währungskonversion und Inflationsbereinigung.....	37
C.4.8.3 Kosten-Effektivitäts-Relation.....	37

C.5 Ergebnisse	39
C.5.1 Literaturrecherche	39
C.5.2 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien	40
C.5.3 Bewertung der Studienqualität	60
C.5.4 Berücksichtigte Kosten	64
C.5.5 Datenextraktion ökonomischer Parameter	64
C.5.6 Qualitative Informationssynthese	69
C.5.7 Quantitative Informationssynthese	70
C.5.7.1 Metaanalyse.....	70
C.5.7.2 Währungskonversion und Inflationsbereinigung	72
C.5.7.3 Kosten-Effektivitäts-Relation	72
C.6 Diskussion	76
C.6.1 Interpretation der Ergebnisse	76
C.6.2 Limitationen	77
C.6.3 Übertragbarkeit auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems und Generalisierbarkeit der Ergebnisse	80
C.6.4 Entscheidungsanalyse.....	83
C.6.5 Forschungsbedarf	83
C.6.6 Weitere Entwicklungen.....	84
C.7 Publikationen nach Abschluss des Erhebungszeitraumes	85
C.8 Schlussfolgerungen	86
Glossar	88
C.9 Literatur	89
Anhang	99

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: IVUS, Darstellung der Plaquemorphologie	13
Abbildung 2: Ultraschallkatheter – Design: elektronisches und mechanisches System.....	14
Abbildung 3: IVUS mit motorisiertem Katheterrückzug, Darstellungsmöglichkeiten.	15
Abbildung 4: Medizinische Einsatzgebiete des IVUS.....	18
Abbildung 5: Lebenszyklus der Technologie.....	21
Abbildung 6: Forest Plot zur Darstellung der studienspezifischen und der gepoolten MACE-Risikodifferenzen mit 95%-Konfidenzintervallen für Ereignisse periprozedural und während des Krankenhausaufenthaltes.	71
Abbildung 7: Inkrementelle Kosten für IVUS-geführte versus angiographiegeführte Interventionen nach Währungskonversion in den evaluierten Studien.	73

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Internetseiten der berücksichtigten Institutionen	31
Tabelle 2 :	Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)	32
Tabelle 3:	Kostenarten im Einsatz invasiver bildgebender Verfahren zur Diagnostik und Intervention bei koronaren Herzerkrankungen	34
Tabelle 4:	Auflistung der ausgeschlossenen Publikationen zu Kosten unter Angabe des Ausschlussgrundes.....	39
Tabelle 5:	Beurteilung der Kostenstudien beim Einsatz von IVUS in der Intervention nach dem Erfüllungsgrad der Studienqualität.....	60
Tabelle 6:	Beurteilung der Kostenstudien beim Einsatz von IVUS in der Intervention nach dem Erfüllungsgrad der Dimensionen der Studienqualität	63
Tabelle 7:	Kostenarten im Einsatz invasiver bildgebender Verfahren zur Diagnostik und Intervention bei koronaren Herzerkrankungen. Darstellung der eingeschlossenen ökonomischen Studien.....	65
Tabelle 8:	Datenbank für Studienmethodik und -ergebnisse der berücksichtigten Publikationen für Kostenaspekte.....	66
Tabelle 9:	Vergleichende Darstellung der Kosten und Effekte als wichtigste Ergebnisparameter	69
Tabelle 10:	Metaanalyse zum Risiko akuter kardialer Ereignisse bei IVUS- und angiographisch geführter Intervention. Darstellung der interventionsspezifischen MACE-Risiken, Risikodifferenzen, Gewichten und der gepoolten Risikodifferenz mit 95%-Konfidenzintervallen (95%KI).....	71
Tabelle 11:	Durchführung der Währungskonversionen über Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten für die in den evaluierten Studien angegebenen Kosten auf DM.	72
Tabelle 12:	Darstellung der verwendeten Studiendaten und den inkrementellen Effekten bzw. Kosten zur Ermittlung einer Kosten-Effektivitäts-Relation, nach Frey 1999	74
Tabelle 13:	Berechnung der Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse für die Basisfall-Analyse und die konservative Analyse. Klinische Effektschätzer aus Metaanalyse (periprozedural und während des stationären Aufenthaltes), Kosten aus den evaluierten gesundheitsökonomischen Studien.	75

Verzeichnis der Abkürzungen

95%KI	95% Konfidenzintervall
BIP KKP	Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparität
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
FEM	Fixed Effects Modell
HRQL	Health-Related Quality of Life / Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HSRPROJ	Health Services Research Projects in Progress
HSTAT	Health Services/Technology Assessment Text
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
ICUS	Intrakoronarer Ultraschall
IKER	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHE	Koronare Herzerkrankung
Min. LCSA	Minimal Lumen Cross-Sectional Area / Minimale Lumenquerschnittsfläche
MACE	Major Adverse Cardiac Event / Schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis (Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation oder erneute Angioplastie)
MLA	Minimal Lumen Area / Minimale Lumenfläche
MLD	Minimal Lumen Diameter / Minimaler Lumendiameter
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
QALY	Quality-Adjusted Life Years / Qualitätsadjustiertes Lebensjahre
RCT	Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie
REM	Random Effects Modell
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation / Standardabweichung
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SIPS	Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting
TVP	Transplantatvaskulopathie
TVR	Target Vessel Revascularization / Zielgefäßrevaskularisierung

English Abstract

Value of intravascular ultrasound (IVUS) in diagnostic and therapeutic heart catheterisation in patients with coronary heart disease

Economic Health Technology Assessment

U. Siebert, P. Aidelsburger, J. Peeters, E. Regar, N. Mühlberger, V. Klauss, J. Rieber, M. Corzillius, J. Wasem

Introduction: As the leading cause of morbidity and mortality in Germany, cardiovascular disease has an important impact on health care costs. Coronary angiography is the current standard technique for diagnosing coronary artery disease (CAD). However, this method can only depict changes in the lumen of the coronary artery. It cannot identify pathologic morphology in the coronary wall itself. Intravascular ultrasound (IVUS) provides detailed information of both the lumen and the vessel wall, but it is time consuming and costly.

Objective: The objective of this health technology assessment was to review and summarise evidence regarding the cost-effectiveness of IVUS for the diagnosis of CAD or for the choice of the specific intervention among patients with CAD or after heart transplantation.

Methods: A systematic literature search in medical, economic, and health technology assessment databases was performed and additional information was obtained from national and international medical centres and scientific societies. The assessment of study quality, data extraction, and presentation of results was performed using standardised instruments of the "Economic Panel of the German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care." Evidence regarding major adverse cardiac events (MACE) were synthesised in a meta-analysis using a random effects model. Currency conversion was performed using purchasing power parities. Incremental cost-effectiveness ratios (ICER) were calculated for MACE prevented and other clinical outcomes.

Results: Three of 33 identified studies were primary economic evaluations among randomised clinical trials that evaluated pre- and post-interventional IVUS, and thus fulfilled the inclusion criteria. None of the included studies considered costs for long-term complications or rehabilitation. In the meta-analysis for MACE, data from two randomised clinical trials could be used. The incremental costs of IVUS-guided intervention with pre- and post-interventional IVUS compared to angiography-guided intervention ranged from € 230 to € 2055. Costs for intervention guided by post-interventional IVUS alone versus angiography-guided intervention varied between € 339 and € 1599. Data from a German study showed a 4.6% reduction in acute MACE with additional costs of € 230 per patient which translates to an ICER of € 5000 per acute MACE prevented. Using data from the meta-analysis, the ICER was € 7700 per MACE prevented.

Conclusion: Based on the actual data, no final conclusion on cost-effectiveness of IVUS can be made. A British health technology assessment, which was conducted at the same time as this assessment, evaluated IVUS-guided intervention in patients with CAD and confirmed the lack of data. However, cost-effective use of IVUS cannot be excluded. A major part of IVUS-related costs may be offset by savings from reductions in early and late complications. For IVUS as a diagnostic method or for monitoring after transplantation, adequate economic data were not currently available, thus no conclusions about its cost-effectiveness can be made.

More research is needed regarding clinical and economic long-term impact of IVUS. Economic evaluations among randomised clinical trials should provide some of these data. Furthermore, a Markov model with life-long time horizon combining epidemiological, clinical, and economic data should be developed and applied to evaluate the cost-effectiveness of IVUS. This approach is especially recommended in the context of evaluations of new technologies in interventional cardiology, such as drug-eluting coronary stents.

A Abstract

Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen.

Gesundheitsökonomisches Health Technology Assessment

U. Siebert, P. Aidelsburger, J. Peeters, E. Regar, N. Mühlberger, V. Klauss, J. Rieber, M. Corzillius, J. Wasem

Hintergrund: Die Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität in Deutschland dar und spielen eine große gesundheitsökonomische Rolle. Die Koronarangiographie ist derzeit die Standardmethode zur Diagnostik der Herzkranzgefäße, allerdings beschränkt in ihrer Aussagekraft bezüglich Veränderungen von Gefäßlumen und -wand. Die intravaskuläre Ultraschallbildgebung (IVUS) liefert zusätzliche Informationen zur Morphologie von Gefäßwand und -lumen, ist allerdings mit erhöhtem Zeit- und Kostenaufwand verbunden.

Ziele: Ziel dieses Health Technology Assessment war die Bestimmung der Kosten-Effektivitäts-Relation für den diagnostischen und interventionellen IVUS-Einsatz sowohl bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung als auch in der Nachsorge bei Patienten nach Herztransplantation.

Methoden: Zur Erschließung des gesundheitsökonomischen Datenmaterials wurde eine systematische Literaturrecherche in den gängigen medizinischen, ökonomischen und HTA-Datenbanken durchgeführt und national und international relevante medizinische Zentren und Fachgesellschaften kontaktiert. Die systematische Berichterstattung, Datenextraktion und Bewertung der Studienqualität erfolgte anhand des vom ökonomischen Panel der "German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care" entwickelten Standardinstrumentariums für deutsche HTA-Berichte. Zur Synthese von Risikodifferenzen schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) wurde unter Verwendung des Random Effects Modells eine Metaanalyse durchgeführt. Währungskonversionen wurden über Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten durchgeführt. Es wurden inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse für die Outcomes MACE und minimaler Lumendiameter (MLD) errechnet.

Ergebnisse: Von insgesamt 33 identifizierten Studien erfüllten drei ökonomische Primärstudien zu randomisierten klinischen Studien zur Untersuchung des prä- und postinterventionellen IVUS-Einsatzes die Einschlusskriterien. Keine der eingeschlossenen ökonomischen Studien schloss Folgekosten durch Spätkomplikationen oder

Rehabilitationskosten ein. Für die Metaanalyse der MACE-Risikodifferenzen wurden Daten aus zwei randomisierten klinischen Studien verwendet.

Die inkrementellen Kosten für die IVUS-geführte Intervention mit prä- und postinterventionellem IVUS versus angiographisch geführter Intervention lagen zwischen 449 DM (230 €) und 4019 DM (2055 €). Für die Intervention mit postinterventionellem IVUS lagen die inkrementellen Kosten versus angiographisch geführter Intervention zwischen 664 DM (339 €) und 3127 DM (1599 €). Aus den Einzeldaten einer deutschen Studie ergab sich eine absolute Reduktion von 4,6% der akuten MACE-Fälle unter zusätzlichen Kosten von 450 DM (230 €) pro Patient, was einem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von 9800 DM pro verhindertem akuten MACE (5000 €/MACE) entspricht. Unter Verwendung der metaanalytischen Ergebnisse ergab sich ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von 15.000 DM/MACE (7700 €/MACE).

Schlussfolgerungen: Aufgrund der vorliegenden Daten lassen sich derzeit keine abschließenden Aussagen zur Kosten-Effektivität der intravaskulären Ultraschallbildgebung machen. Die mangelhafte Datenlage wird durch ein zeitlich parallel durchgeführtes, britisches Health Technology Assessment zum Einsatz von IVUS-geführten Interventionen bei koronarer Herzerkrankung bestätigt. Basierend auf der limitierten Evidenz lässt sich jedoch ein kosten-effektiver Einsatz der IVUS-geführten Intervention nicht ausschließen. Es ist zu erwarten, dass ein Teil der initial höheren IVUS-bedingten Kosten im weiteren Verlauf durch eine Reduktion der Früh- und Spätkomplikationen eingespart werden können. Zum diagnostischen IVUS-Einsatz oder bei der Nachsorge von Patienten nach Herztransplantation lassen sich derzeit aufgrund fehlender gesundheitsökonomischer Daten keine Aussagen zur Kosten-Effektivität machen.

Es besteht weiterer Forschungsbedarf bezüglich klinischer und ökonomischer Daten im Langzeitverlauf, der Gegenstand randomisierter klinischer Studien mit parallelen ökonomischen Erhebungen sein sollte. Ferner sollte für die Beurteilung der Kosten-Effektivität von IVUS in den verschiedenen Einsatzgebieten ein Markov-Modell mit lebenslangem Zeithorizont entwickelt werden, welches die Synthese aller relevanten klinischen, epidemiologischen und ökonomischen Parameter erlaubt. Dies gilt insbesondere im Zusammenhang mit neuen Entwicklungen in der interventionellen Kardiologie, wie beispielsweise den medikamentbeschichteten Stents.

B Executive Summary

Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen.

Gesundheitsökonomisches Health Technology Assessment

U. Siebert, P. Aidelsburger, J. Peeters, E. Regar, N. Mühlberger, V. Klauss, J. Rieber, M. Corzillius, J. Wasem

Hintergrund: Die Erkrankungen des kardiovaskulären Systems stellen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität in der Bundesrepublik Deutschland und den übrigen Industrienationen dar. Die Zahl der aufgrund von ischämischen Herzerkrankungen (ICD 9-Nr. 410-414) im Krankenhaus behandelten Patienten lag 1997 bei 688.160 Fällen, 18,6% davon betrafen Patienten mit akutem Myokardinfarkt (127.724 Fälle, ICD 9-Nr. 410). Im Jahr 2000 wurden in Deutschland ca. 5,4 Mrd. DM von den Krankenkassen für Linksherzkatheteruntersuchungen, perkutane transluminale Koronarangioplastien (PTCA), Stentimplantationen, Herzoperationen und damit verbundene Anschlußheilbehandlungen ausgegeben.¹ Im Durchschnitt wurden pro 1 Million Einwohner 2.204 koronare Interventionen durchgeführt.² Nach dem Gesundheitsbericht des Statistischen Bundesamtes waren 4,9% der im Jahre 1995 durchgeführten stationären Rehabilitationsmaßnahmen durch ischämische Herzerkrankungen bedingt und 7,9% der Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit bei Männern wurden mit ischämischen Herzkrankheiten begründet.³ 1993 waren etwa 10 Millionen Arbeitsunfähigkeitstage für die Pflichtversicherten der GKV und etwa 8 Millionen Krankenhaustage auf diese Krankheitsgruppe zurückzuführen.

Die Koronarangiographie ist derzeit die Standardmethode zur Diagnose pathologischer Veränderungen der Herzkranzgefäße. Diese treten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und bei herztransplantierten Patienten im Rahmen der Transplantatvaskulopathie auf. Die Koronarangiographie ist jedoch in ihrer Aussagekraft auf Veränderungen des Gefäßlumens beschränkt und die ursächlichen Veränderungen der Gefäßwand können angiographisch nicht erfasst werden.

Die intravaskuläre Ultraschallbildgebung (IVUS) ist eine Methode, mit der in Ergänzung zur Koronarangiographie Informationen über die Morphologie von Gefäßwand und -lumen in Form von sonographischen Querschnittsbildern in vivo gewonnen werden können. Diese zusätzlichen Informationen stellen den klinischen Wert der Technologie gegenüber der Angiographie dar. Wegen der hohen Sensitivität und des hohen Detailerkennungsgrades von IVUS wird dieser oft als der in-vivo-Goldstandard betrachtet.⁴⁻⁹ Aus Gründen des zusätzlichen Zeit- und Kostenaufwandes wird er vor-

wiegend für wissenschaftliche Fragestellungen eingesetzt, während es bezüglich des Einsatzes in der klinischen Routine noch keine abschließenden Aussagen gibt.

Der Gesetzgeber hat im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (§ 12 Ziffer 1 SGB V)¹⁰ Vorgaben zur Wirtschaftlichkeit von medizinischen Verfahren gemacht und der Sachverständigenrat weist in seinem Gutachten des Jahres 2001 zur Über-, Unter-, und Fehlversorgung auf die Relevanz der Effizienz im wirtschaftlichen Sinne hin und legt den Begriff der Wirtschaftlichkeit anhand der "Nutzen-Kosten-Relation" aus.¹¹

Aus diesen Gründen besteht die Notwendigkeit, die Kosten-Effektivität des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung in einem systematischen Review festzustellen.¹²

Ziele: Im vorliegenden Health Technology Assessment Bericht wird der Einsatz des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) in Diagnostik und Intervention ischämischer Herzkrankungen und bei Patienten nach Herztransplantation als Technologie unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten bewertet. Konkret wird die folgende Forschungsfrage gestellt:

In welcher Relation stehen die durch den Einsatz von IVUS bedingten zusätzlichen Kosten zu der zusätzlich erzielten medizinischen Effektivität sowohl in der Diagnostik als auch bei der Intervention der koronaren Herzerkrankung bzw. der Transplantatvaskulopathie?

Methoden: Zur Erschließung des gesundheitsökonomischen Datenmaterials wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline/PreMedline, Embase, Cancerlit, Health-Star, Health Services Research Projects in Progress (HSRPROJ), Health Services/Technology Assessment (HSTAT), Catline, SOMED, Econlit Health, Technology Assessment (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), INAHTA-Projektdatenbank, Cochrane-Library sowie Economic Evaluation Database (NHS) durchgeführt. Dabei lag der Suche eine Eingrenzung bezüglich des Zeitraumes (1994 – August 1999) und der Sprache (Englisch und Deutsch) zugrunde. Die klinisch relevanten Schlagwörter wurden mit dem Schlagwort "cost*" kombiniert, um Publikationen zu Kostenaspekten von IVUS zu identifizieren. Die Recherche wurde vervollständigt durch die Durchsicht der Referenzlisten von Reviews und zur Ermittlung unveröffentlichter Dokumente und "grauer" Literatur wurden national und international relevante medizinische Zentren sowie die einschlägigen Fachgesellschaften kontaktiert.

In den systematischen Bewertungsprozess wurden HTA-Berichte, Reviews und randomisierte klinische Studien eingeschlossen, sofern sie ökonomische Komponenten enthielten.

Die systematische Berichterstattung, Datenextraktion und Bewertung der Studienqualität erfolgte standardgemäß anhand des vom ökonomischen Panel der "German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care" entwickelten systematischen Instrumentariums.¹³⁻¹⁵

Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse wurden für die Outcomes schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE) und minimaler Lumendiameter (MLD) bestimmt. Im Rahmen der Berechnung des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses wurde in einer Metaanalyse randomisierter klinischer Studien unter Verwendung des Random Effects Modells (REM)¹⁶ die gepoolte Risikodifferenz für MACE-Risiken berechnet und den Kosten gegenübergestellt. Die Auswertung der Metaanalyse erfolgte mit der Software ReviewManager (Version 4.1.1, 2000) der Cochrane Collaboration.¹⁷

Währungskonversionen wurden, den deutschen Empfehlungen¹² entsprechend, über Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten (BIP KKP) des jeweiligen Jahres durchgeführt.¹⁸ Auf eine zusätzliche Inflationsbereinigung wurde aufgrund des engen Intervalls der Studienzeiträume verzichtet.

Ergebnisse: Von insgesamt 33 im Rahmen der systematischen Recherche identifizierten Studien erfüllten drei Studien die Einschlusskriterien.¹⁹⁻²¹ Es handelte sich um ökonomische Primärstudien zu randomisierten klinischen Studien zur Untersuchung des prä- und postinterventionellen IVUS-Einsatzes, darunter zwei unveröffentlichte Dokumente. Für die Metaanalyse der medizinischen Effektivitätskomponente wurden Daten aus zwei weiteren Studien verwendet.^{22,23} Zu den Kostenaspekten beim Einsatz des IVUS in der Diagnostik oder in der Routinekontrolle bei Patienten nach Herztransplantation konnten keine Publikationen gefunden werden, so dass hierzu im Weiteren keine Angaben gemacht werden konnten.

Keine der drei Studien erfüllte mehr als die Hälfte der vorgegebenen Kriterien für eine vollständige Kosten-Effektivitätsanalyse mit Langzeithorizont. In allen drei Studien erstreckte sich die ökonomische Evaluation ausschließlich auf die direkten medizinischen Kosten. Nur die deutsche Studie von Frey et al. berücksichtigte auch Fixkosten. Keine der Studien schloss Folgekosten durch Spätkomplikationen oder Rehabilitationskosten ein.

Beim Vergleich der konvertierten Kosten in DM zeigte sich eine relativ große Heterogenität. Die inkrementellen Kosten für die IVUS-geführte Intervention mit prä- und postinterventionellem IVUS versus angiographisch geführter Intervention lagen zwischen 450 DM (230 €) und 4019 DM (2055 €). Für die Intervention mit postinterventionellem IVUS lagen die inkrementellen Kosten versus angiographisch geführter Intervention zwischen 664 DM (339 €) und 3127 DM (1599 €).

Für die Studie mit dem längsten Zeithorizont und der höchsten Studienqualität (Frey 1999), die gleichzeitig am besten den deutschen Versorgungskontext widerspiegelte, wurde von den Autoren im Rahmen dieses HTA-Berichtes nachträglich das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis berechnet. Daraus ergab sich, dass sich durch den IVUS-Einsatz mit zusätzlichen Kosten von ca. 450 DM (= 230 €) pro Patient eine Reduktion von 4,6% der akuten MACE-Fälle erreichen ließe. Dies entspricht einem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von ca. 9800 DM pro verhindertem akuten MACE (entspricht etwa 5000 €/MACE). Nach Ersetzen der medizinischen Effektivitätsparameter aus dieser Analyse durch die gepoolten Risikodifferenzen aus der Me-

taanalyse ergab sich als inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis ca. 15.000 DM/MACE (entspricht etwa 7700 €/MACE).

Limitationen: In der Literaturrecherche zur gegebenen Policy Question konnten nur drei Studien identifiziert werden, die primär die Kostenaspekte bei IVUS-geführten Interventionen untersuchten. Alle drei Studien befassten sich mit dem Einsatz des IVUS zur Intervention bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit. Deshalb lassen sich keine Aussagen zu Kostenaspekten beim diagnostischen Einsatz des IVUS für Patienten mit unauffälligem oder nicht eindeutigen Befund in der Koronarangiographie oder für Patienten nach Herztransplantation ableiten.

Dieser HTA-Bericht ist in seiner Aussagekraft erheblich limitiert durch die eingeschränkte Studienqualität der evaluierten Studien und das Fehlen von für Deutschland relevanten Daten zu Langzeitkosten und Kosten-Effektivität. Obwohl eine unveröffentlichte deutsche Kostenerhebung relevante Daten enthält, sind die Ergebnisse bis zur endgültigen Veröffentlichung mit der entsprechenden Zurückhaltung zu interpretieren.

Die ebenfalls wesentliche Limitation des fehlenden Bezuges von inkrementellen Kosten zur inkrementellen medizinischen Effektivität konnte durch eigene Kosten-Effektivitäts-Berechnungen im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts überwunden werden.

Bezüglich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse und deren Übertragbarkeit auf den Routinekontext ist zu berücksichtigen, dass die an allen berücksichtigten Studien beteiligten Kardiologen langjährige Expertise in der Anwendung und Interpretation des IVUS besitzen. Es ist davon auszugehen, dass die klinischen Erfahrungen mit IVUS-geführten Interventionen auf das Prozedere bei allein angiographisch geführten Interventionen übertragen wurden, d.h. man hat das Erzielen eines guten postprozeduralen Ergebnisses bezüglich der Vermeidung von Restenosen nach IVUS-Einsatz in ein aggressiveres angiographisch geführtes Vorgehen umgesetzt und beispielsweise bereits vorab Ballons bzw. Stents mit entsprechend höherem Diameter gewählt. Dadurch wird im Hinblick auf die Routineanwendung durch weniger spezialisierte Kardiologen der Effekt von IVUS systematisch unterschätzt.

Während der Reviewphase des vorliegenden HTA-Reports wurde ein britisches Health Technology Assessment zum Einsatz von IVUS-geführten Interventionen bei koronarer Herzerkrankung veröffentlicht, in dem neben randomisierten auch Beobachtungsstudien eingeschlossen wurden.²⁴ Auch wenn die Relevanz dieses Berichts für den deutschen Kontext aufgrund der Verwendung lokaler Kosten aus dem sich deutlich von Deutschland unterscheidenden englischen Versorgungssystem nur eingeschränkt ist, so bestätigt dieser Bericht die mangelhafte Datenlage bezüglich verlässlicher Implikationen für die klinische Praxis.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen: Aufgrund der vorliegenden Daten lassen sich derzeit keine abschließenden Aussagen zur Kosten-Effektivität der intravaskulä-

ren Ultraschallbildgebung (IVUS) für Diagnostik und Intervention bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung machen.

Basierend auf der limitierten Evidenz lässt sich ein kosten-effektiver Einsatz von IVUS nicht ausschließen. Es ist zu erwarten, dass ein Teil der initial höheren IVUS-bedingten Kosten im weiteren Verlauf durch eine Reduktion der Früh- und Spät komplikationen eingespart werden kann.

Zum diagnostischen Einsatz bei Patienten mit nicht eindeutig nachgewiesener ischämischer Herzerkrankung oder bei der Nachsorge von Patienten nach Herztransplantation lassen sich keine Aussagen zur Kosten-Effektivität machen, da hierzu keine gesundheitsökonomischen Daten vorliegen.

Um die Evidenzlücken zur IVUS-gestützten Interventionswahl und -durchführung zu schließen und die klinischen Effekte im Langzeitverlauf abschätzen zu können, sind randomisierte klinische Studien mit entsprechend großer Fallzahl bzw. Power und ausreichend langem Studienzeitraum durchzuführen. Im Rahmen dieser Studien sind ferner Kostenerhebungen notwendig, die neben den initialen Kosten sowohl Kosten für den initialen Krankenhausaufenthalt als auch für die Spätfolgen der verglichenen Interventionsstrategien berücksichtigen.

Bezüglich des diagnostischen IVUS-Einsatzes bei Patienten mit nicht eindeutig nachgewiesener ischämischer Herzerkrankung und im Bereich der Nachsorge von herztransplantierten Patienten sind Kostenerhebungen notwendig, um die erforderliche Datenbasis für gesundheitsökonomische Evaluationen zu schaffen.

Um abschließende Aussagen zur Kosten-Effektivität des diagnostischen und therapeutischen IVUS-Einsatzes machen zu können, ist die Entwicklung eines Markov Modelles für einen lebenslangen Zeithorizont unerlässlich. Mit einem solchen entscheidungsanalytischen Modell könnten die (qualitätsadjustierte) Lebenserwartung und die lebenslangen Kosten für die zu vergleichenden Strategien abgeschätzt und die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation ermittelt werden. Die Kosten-Effektivitäts-Relation gilt -neben ethischen und politischen Prämissen- als ein gesundheitsökonomisch motiviertes Entscheidungskriterium zur effizienten Ressourcenallokation und zur Vermeidung von Über- oder Unterversorgung im deutschen Gesundheitssystem.

Schließlich ist bei zukünftigen Evaluationen der Fortschritt in der interventionellen Kardiologie zu berücksichtigen. So ist zu erwarten, dass weitere Innovationen wie beispielsweise medikamentbeschichtete Stents²⁵ das Patientenspektrum erweitern werden, was zu einer Veränderung der Kosten-Effektivität führen kann.

C Hauptdokument

C.1 Policy Question

Die Erkrankungen des kardiovaskulären Systems stellen heutzutage immer noch die mit Abstand häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität in der Bundesrepublik Deutschland und den übrigen Industrienationen dar. So lag die Zahl der aufgrund von ischämischen Herzerkrankungen (ICD 9-Nr. 410-414) im Krankenhaus behandelten Patienten im Jahre 1997 bei 688.160 Fällen, 18,6% davon betrafen Patienten mit akutem Myokardinfarkt (127.724 Fälle, ICD 9-Nr. 410). Entsprechend wurden 2000 ca. 5,4 Mrd. DM von den Krankenkassen für Linksherzkatheteruntersuchungen, perkutane transluminale Koronarangioplastien (PTCA), Stentimplantationen, Herzoperationen und damit verbundene Anschlußheilbehandlungen ausgegeben.¹ Im selben Jahr wurden 594.898 Linksherzkatheteruntersuchungen und 180.336 PTCAs in Deutschland durchgeführt. Dies sind im Durchschnitt für die Bundesrepublik pro 1 Million Einwohner 2.204 koronare Interventionen.² Diese Zahlen belegen, dass eine wissenschaftliche Aufarbeitung der medizinischen Effektivität und der Wirtschaftlichkeit in hohem Maße relevant ist.

Bei den derzeit knappen finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen darf sich die Beurteilung einer medizinischen Technologie nicht nur auf die medizinische Effektivität beschränken, sondern muss zusätzlich ökonomische Aspekte zur Evaluation ihrer Wirtschaftlichkeit erfassen. Da durch den Gesetzgeber im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (§ 12 Ziffer 1 SGB V)¹⁰ Vorgaben zur Finanzierung medizinischer Leistungen formuliert wurden und danach Leistungen, die nicht wirtschaftlich sind, weder von Versicherten beansprucht werden können noch von Leistungserbringern bewirkt oder von Krankenkassen bewilligt werden dürfen, besteht die Notwendigkeit, die Wirtschaftlichkeit einer Leistung festzustellen.¹²

Auch der Sachverständigenrat weist in seinem Gutachten zur Über-, Unter-, und Fehlversorgung auf den Zusammenhang zwischen Unterversorgung und Effizienz im wirtschaftlichen Sinne hin:

"Die teilweise oder gänzliche Verweigerung einer Versorgung trotz individuellen, professionell, wissenschaftlich und gesellschaftlich anerkannten Bedarfs, obwohl an sich Leistungen mit hinreichend gesichertem Netto-Nutzen und – bei medizinisch gleichwertigen Leistungsalternativen – in effizienter Form, also i.e.S. 'wirtschaftlich', zur Verfügung stehen, ist eine 'Unterversorgung'." (Seite 31 des Gutachtens)¹¹

In diesem Gutachten wird insbesondere auch der Begriff der ökonomischen Überversorgung anhand der Kosten-Effektivitäts-Relation definiert:

"Eine Versorgung über die Bedarfsdeckung hinaus ist 'Überversorgung', d.h. eine Versorgung mit nicht indizierten Leistungen, oder mit Leistungen ohne hinreichend gesichertem Netto-Nutzen (medizinische Überversorgung) oder mit Leistungen mit nur geringem Nutzen, der die Kosten nicht mehr rechtfertigt, oder in ineffizienter, also 'unwirtschaftlicher' Form erbracht werden ('ökonomische Überversorgung')." (Seite 31f des Gutachtens)¹¹

Ferner wird der Begriff Wirtschaftlichkeit anhand der "Nutzen-Kosten-Relation" ausgelegt:

"Wird bei Leistungen oder Versorgungsformen gleichen Nutzens diejenige mit der besten oder einer akzeptablen Nutzen-Kosten-Relation eingesetzt, sprechen wir (gemäß § 106 Ziffer 5 SGB V) von einer 'wirtschaftlichen' Versorgung." (Seite 32 des Gutachtens)¹¹

Die wissenschaftliche Aufarbeitung zur Beantwortung der Frage der Wirtschaftlichkeit einer Technologie ist Aufgabe von gesundheitsökonomischen Evaluationen. Dabei geht es bei der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit nicht allein um die Erhebung der anfallenden Kosten, sondern auch um die beim Einsatz der Technologie gewonnenen medizinischen Effekte und das daraus resultierende Verhältnis aus Kosten und medizinischer Effektivität. Vielfach wird dabei die zu beurteilende Technologie mit einer Alternativtechnologie, die in der Regel die bislang etablierte Technologie darstellt, verglichen.²⁶

Im vorliegenden Health Technology Assessment Bericht wird der Einsatz des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) in Diagnostik, Intervention ischämischer Herzerkrankungen und bei Patienten nach Herztransplantation als Technologie unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten bewertet. Die Beurteilung der medizinischen Effektivität erfolgte in einem getrennten Bericht²⁷ und ist im Weiteren nicht Bestandteil dieses Berichtes, der sich mit der Wirtschaftlichkeit des IVUS in den obengenannten Anwendungsgebieten befasst. Der medizinische Hintergrund zur Zielerkrankung ist detailliert im genannten medizinischen Teil dieses Health Technology Assessments beschrieben. Dasselbe gilt für die Methodik der Technologie IVUS, für die im vorliegenden Band nur die wesentlichen Grundzüge und Sachverhalte angesprochen werden.

Zur Diagnostik einer ischämischen Herzerkrankung oder einer Transplantatvaskulopathie (TVP) bei Patienten nach Herztransplantation galt bislang die Koronarangiographie zur Intervention bei ischämischen Herzerkrankungen die angiographisch geführten Interventionen als Standardverfahren. Dabei sind der Angiographie systembedingte Limitationen inhärent:

- Die Angiographie beurteilt das Gefäßlumen, nicht aber Veränderungen der Gefäßwand selbst;

- Die Einschätzung von Stenosen sind bei irregulärer, komplexer Lumenmorphologie projektionsbedingt nicht immer exakt erfassbar;
- Die Beurteilung des stenosierten Gefäßsegmentes erfolgt in Abhängigkeit von einer als gesund eingestuften Referenz, mit der stenotische Areale vergleichend beurteilt und z.B. als prozentuale Diameterreduktion quantifiziert werden. Bei diffusen Formen der koronaren Atherosklerose ist eine derartige Beurteilung häufig problematisch oder fehlerhaft.

Die intravaskuläre Ultraschallbildgebung ist eine Methode, mit der in Ergänzung zur Koronarangiographie Informationen über die Morphologie von Gefäßwand und -lumen in Form von sonographischen Querschnittsbildern erhalten werden kann. Diese zusätzlichen Informationen stellen den klinischen Wert der Technologie gegenüber der Angiographie dar. Sie können an verschiedenen Stellen innerhalb des klinischen Ablaufes von Bedeutung für den behandelnden Arzt sein: als diagnostischer Test zur Identifikation von Patienten mit KHE, präinterventionell zur Therapiewahl und Feindeterminierung der Interventionsdurchführung, postinterventionell zur Ergebniskontrolle der Intervention und in der Nachsorge, d.h. der Tertiärprävention der koronaren Herzerkrankung (KHE).

Nach der Evaluation der medizinischen Effektivität (s. getrennter Bericht²⁷) bleibt zu untersuchen, in welcher Relation die durch IVUS erzielte zusätzliche medizinische Effektivität zu den zusätzlichen Kosten steht. Dabei muss zwischen drei Patientengruppen unterschieden werden:

- Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose: hier wird IVUS eingesetzt zur Diagnostik und Interventionswahl und Interventionsführung.
- Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung (KHK) und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koronarangiographie, d.h. mit nicht eindeutig nachgewiesener ischämischer Herzerkrankung: hier wird IVUS eingesetzt, um weitere Information im Rahmen der Diagnostik zu erhalten.
- Patienten nach Herztransplantation: hier wird IVUS eingesetzt im Rahmen der Diagnostik und Intervention.

C.2 Hintergrund der untersuchten Technologie

C.2.1 Beschreibung des IVUS als zu untersuchende Technologie

Der intravaskuläre Ultraschall hat seit der ersten klinischen Anwendung 1972 im Verlauf der Zeit mehr und mehr Eingang in die Katheterlabors gefunden. In Deutschland wurde im Bereich der Kardiologie die intravaskuläre Ultraschallbildgebung 1998 ca. 4500 mal eingesetzt (Boston Scientific; Endosonics Corp.). Die Anwendung dieser Methode konzentriert sich derzeit auf eine Anzahl von ca. 60-80 spezialisierten Zentren in Deutschland. Obwohl der IVUS in vielen Studien auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie gegenüber der konventionellen Angiographie als Referenzmethode gilt, wird nur bei ca. 0,4% aller jährlich durchgeführten 594.898 diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen und 180.336 Koronarinterventionen in den 431 Katheterlabors Deutschlands auf den zusätzlichen Informationsgewinn durch den IVUS zurückgegriffen.²

Die Beschreibung des intravaskulären Ultraschalls als zu untersuchende Technologie in ihren medizinischen Aspekten sowie die Darstellung der zugrundeliegenden Ziel-erkrankung erfolgte bereits ausführlich innerhalb des Berichtes zur Evaluation der medizinischen Effektivität des diagnostischen und therapeutischen Einsatzes von IVUS.²⁷ An dieser Stelle soll deshalb nur kurz eine zusammenfassende Beschreibung der Technologie hinsichtlich ihrer Durchführung, Sicherheit und ihrer Einsatzgebiete erfolgen.

C.2.1.1 Technik und Durchführung des IVUS

Die koronare Herzerkrankung (KHE) stellt eine Erkrankung der Koronargefäßwand dar. Die Angiographie kann als Silhouetten-Technik lediglich ein Luminogramm des Koronarsystems abbilden. Nichtstenosierende atherosklerotische Wandveränderungen können nicht erfasst werden, da noch keine Lumeneinschränkung vorliegt. Zu Fehleinschätzungen des Stenosegrades und der Referenzdimensionen kommt es vor allem bei exzentrischen, diffusen und langstreckigen Koronarveränderungen. Gefäßüberlagerungen oder ungenügende Kontrastmittelfüllung können die Interpretation und Stenose-lokalisation erschweren. IVUS als ergänzendes, invasives, bildgebendes Verfahren hingegen liefert Querschnittsbilder des Gefäßes, die eine direkte Darstellung der Gefäßwand erlauben und damit eine Beurteilung der Atherosklerose, d.h. der Plaquemorphologie und -ausdehnung (s. Abbildung 1).

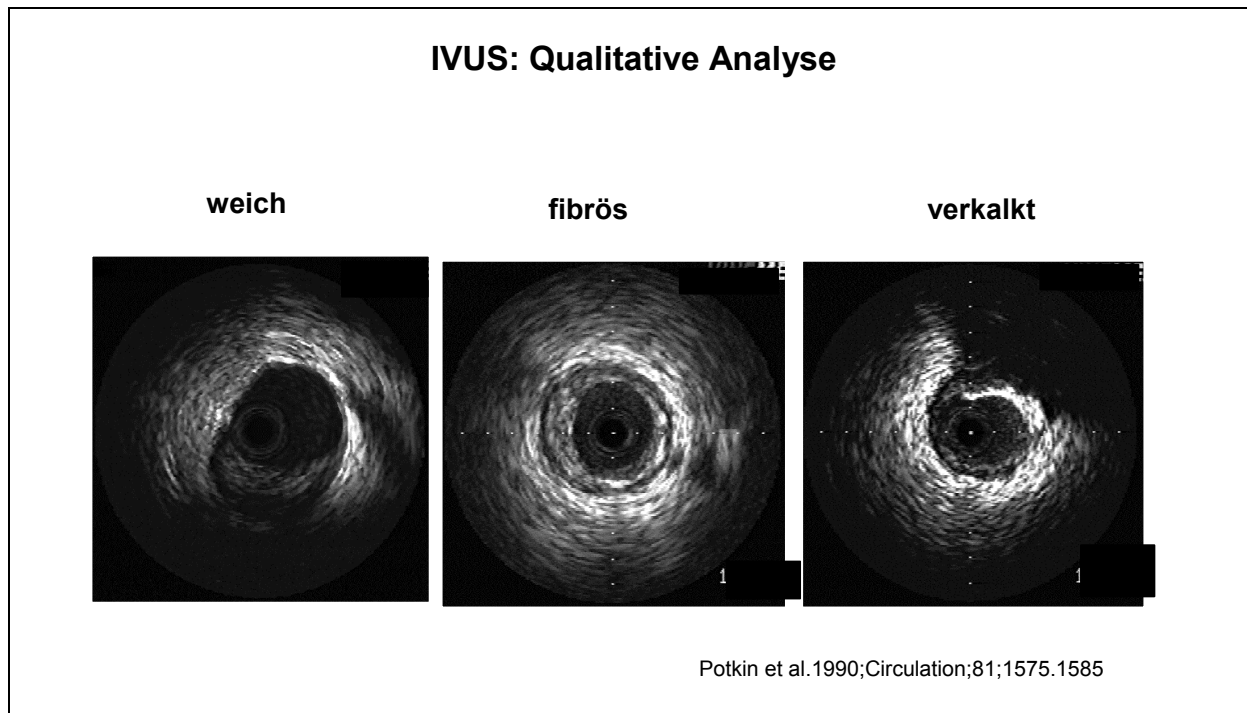


Abbildung 1: IVUS, Darstellung der Plaquemorphologie

Dementsprechend wird IVUS angewandt bei Patienten mit typischer Angina pectoris und nicht eindeutigem angiographischem Befund, zur Interventionsplanung bei komplexen Läsionen, zur postinterventionellen Kontrolle sowie bei der Nachsorge von Patienten nach Herztransplantation.

Technik

Bildgebung durch Ultraschallverfahren beruht auf dem piezoelektrischen Effekt: Anlegen einer elektrischen Wechselspannung verursacht eine Dickenänderung eines Kristalls und führt dadurch zur Aussendung von Schallwellen. Die von angrenzenden Strukturen reflektierten Schallwellen wiederum können empfangen und in elektrische Energie umgewandelt werden. Die Zeitdifferenz zwischen Aussendung und Empfang der Ultraschallwelle dient als Grundlage des räumlichen Bildaufbaus, die Intensität der reflektierten Wellen als Information für die Umsetzung in unterschiedliche Grauwerte. Das Grundkonzept der intravaskulären Sonographie besteht in der vollständigen Darstellung des Gefäßquerschnittes über die zeitlich differenzierte sektorielle Erfassung einzelner Abschnitte. Dabei dient der Schallwandler jeweils als Sender und Empfänger des Signals.

Abbildung 2 zeigt ein elektronisches und ein mechanisches System eines intravaskulären Ultraschallkatheters. Beim mechanischen System tastet ein über eine Welle angetriebener, piezoelektrischer Kristall im Zentrum des Katheters während einer Umdrehung die gesamte Gefäßzirkumferenz ab und erlaubt so ihre rechnergestützte tomographische Darstellung.^{7,28} Elektronische Ultraschallkatheter arbeiten mit zirkulär angeordneten piezoelektrischen Einzelkristallen an der distalen Katheterspitze,

die einzeln oder in Gruppen einen definierten Sektor abtasten, so dass aus allen Einzelinformationen 360°-Schnittbilder in Echtzeit errechnet und aufgebaut werden können.²⁹

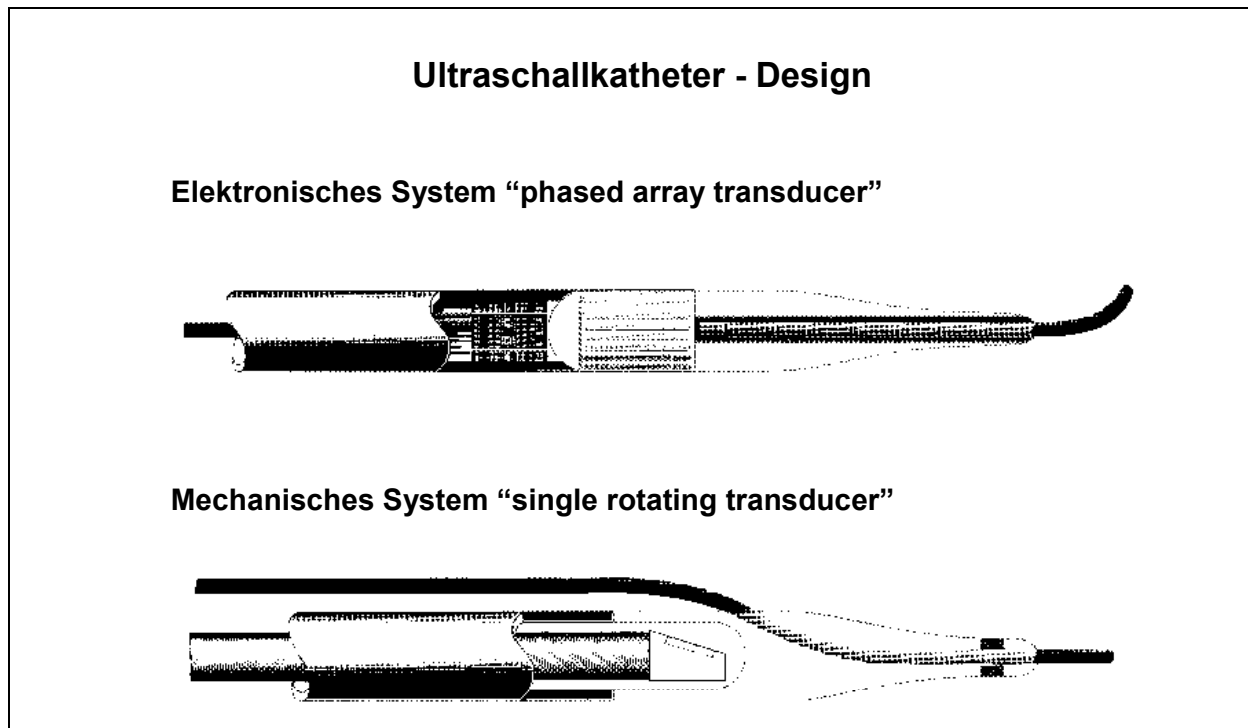


Abbildung 2: Ultraschallkatheter – Design: elektronisches und mechanisches System

Praktische Durchführung

Die intrakoronare Bildgebung erfolgt in unmittelbarem Anschluss an die Routine-Angiographie. Zunächst wird in konventioneller Technik ein Führungskatheter über die Aorta in das Koronarostium platziert, dann erfolgt die Sondierung des Gefäßes mit einem PTCA-Führungsdraht. Nach intrakoronarer Applikation von Nitroglyzerin zur Vermeidung von Koronarspasmen wird der Bildgebungskatheter über den Führungsdraht unter Durchleuchtungskontrolle in die Peripherie der Koronararterie eingebracht. Die Schallwandlerposition wird anhand seiner röntgendichten Markierung und ggf. Kontrastmittelgabe bestimmt. Nach sorgfältiger koaxialer, zentraler Positionierung des Ultraschallkatheters erfolgt die Bildgebung unter kontinuierlicher Audio- und Videodokumentation auf Super-VHS-Videoband während des motorisierten Katheterrückzugs von distal nach proximal. Anschließend können die IVUS Bilddaten mit Hilfe unterschiedlicher Software und Algorithmen longitudinal oder dreidimensional rekonstruiert werden (s. Abbildung 3). Die quantitative Auswertung erfolgt Online oder Offline manuell oder mittels Verfahren zur automatischen Konturerkennung.

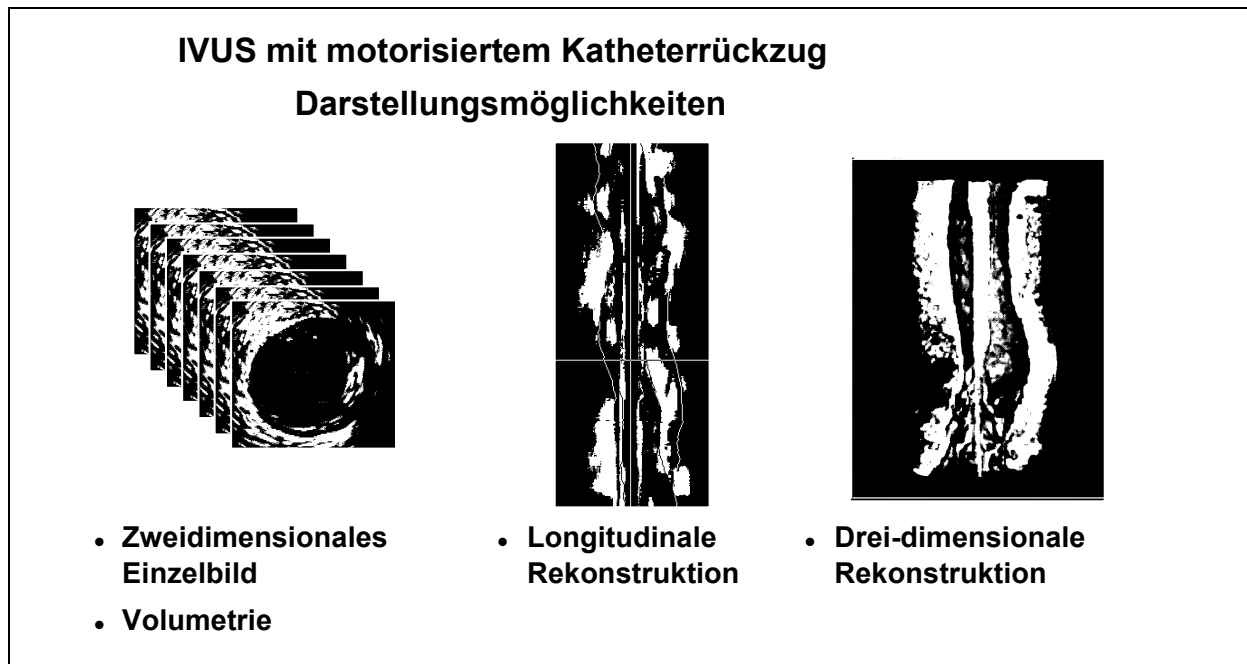


Abbildung 3: IVUS mit motorisiertem Katheterrückzug, Darstellungsmöglichkeiten.

C.2.1.2 Komplikationen und Sicherheit des IVUS

Da der intravaskuläre Ultraschall im Rahmen der Koronarangiographie bzw. -angioplastie durchgeführt wird, können alle Komplikationen, die der Koronarangiographie inhärent sind, auch beim Einsatz des IVUS auftreten. Dies sind Dissektionen, akute Gefäßverschlüsse, Koronarspasmen, Koronarembolien, Gefäßperforationen, Gefäßrupturen und periphere vaskuläre Komplikationen. Als IVUS-spezifische Komplikationen sind zu nennen: Schädigung durch Ultraschallenergie, Myokardischämie, Koronarspasmen, Dissektionen und der akute Gefäßverschluss. In zwei großen Studien zur Sicherheit des IVUS wird von Komplikationsraten von 1,1% und 3,3% berichtet. Insgesamt kann der IVUS als komplikationsarm eingestuft werden.^{30,31}

C.2.1.3 Medizinische Einsatzgebiete des IVUS

Die intravaskuläre Ultraschallbildgebung (IVUS) ist die derzeit einzige gut etablierte Methode zur in-vivo Beurteilung der Gefäßwand. Vergleichende experimentelle Untersuchungen mit dem histologischen Präparat konnten eine ausgezeichnete Sensitivität und Detailerkennung nachweisen.⁴⁻⁸ Aus diesen Gründen wird der IVUS oft als der in-vivo Goldstandard betrachtet.⁹ Wegen des zusätzlichen Zeit- und Kostenaufwandes zur Koronarangiographie wird der IVUS bevorzugt für wissenschaftliche Fragestellungen eingesetzt, während die Frage der medizinischen Effektivität unter Routinebedingungen noch nicht abschließend geklärt ist.

IVUS wird derzeit am häufigsten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eingesetzt. Innerhalb des klinischen Ablaufes kann IVUS an verschiedenen Punkten zum Einsatz kommen (s. Abbildung 4):

1. **Diagnosesicherung der koronaren Herzerkrankung:** IVUS wird insbesondere bei Patienten mit typischer Angina pectoris und unklarer Angiographie zur Diagnosesicherung herangezogen. Die IVUS-spezifische Information bezüglich der Gefäßwandarchitektur erlaubt beim Nachweis atherosklerotischer Veränderungen der Gefäßwand eine sichere Diagnosestellung bzw. beim Nachweis eines normalen Wandaufbaus den sicheren Ausschluss einer Koronarstenose. Dies ist von wesentlicher medizinischer und ökonomischer Bedeutung, da die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung wegen der Schwere der Erkrankung in jedem Fall Therapiekonsequenzen und sekundärpräventive Maßnahmen nach sich zieht. Bei sicherer Ausschlussdiagnostik aufgrund des IVUS-Befundes können invasive und mit Risiko verbundene Therapiemaßnahmen eingespart werden, d.h. es besteht das Potenzial, Komplikationen, deren Folgerisiken und Kosten zu vermeiden.
2. **Interventionswahl:** Heute haben eine Reihe ergänzender Angioplastieverfahren (z.B. Stentimplantation, direktionale und Rotablationsatherektomie) das Spektrum der Interventionsmöglichkeiten neben der klassischen Ballondilatation erweitert, so dass zunehmend komplexe Läsionen katheterinterventionell angegangen werden können. Gerade bei komplexen Läsionen ist der Einsatz von IVUS notwendig, da diese Läsionen aufgrund ihrer irregulären Lumenstruktur, ihrer Ausdehnung und Lokalisation häufig problematisch für eine angiographische Beurteilung sind. Der differenzierte Einsatz der unterschiedlichen Verfahren erfordert jedoch detaillierte Informationen über die Läsionsmorphologie, einschließlich Plaqueausdehnung und -struktur (z.B. Verkalkung), Gefäßdimensionen und der anatomischen Verhältnisse (z.B. Seitastbeteiligung), welche die Angiographie nicht liefern kann.
3. **Interventionsdurchführung:** Während der kathetergestützten Intervention kann IVUS wichtige qualitative und quantitative Informationen liefern, die es ermöglichen, die medizinische Effektivität zu maximieren und den Materialeinsatz zu minimieren. So kann die präinterventionell gewonnene Information über die Läsionslänge und den tatsächlichen Gefäßdurchmesser direkt in eine adäquate Ballon- und/oder Stentwahl übersetzt werden. Eine schrittweise Selektion verschiedener Ballons und/oder Stents mit jeweils höherem Diameter und/oder Länge, wie es bei rein angiographisch geführten Interventionen häufig der Fall ist, kann so vermieden werden.
4. **Postinterventionelle Kontrolle:** Im unmittelbaren Anschluss an die erfolgte Intervention erlaubt IVUS eine detaillierte Ergebniskontrolle. So konnte mittels IVUS die Hauptursache der (sub)akuten Stentthrombose, nämlich die angiographisch nicht erfaßbare inkomplette Stentexpansion erstmals identifiziert werden.³² Durch die auf diesen Ergebnissen beruhenden Modifikationen der Implantationstechnik konnte die (sub)akute Stentthromboserate von ca. 10%^{33,34} auf ca. 0,3%³⁵ reduziert werden. Weitere relevante Informationen sind Ausdehnung und Tiefe der

Dissektion sowie die Analyse der absoluten Lumenfläche und –geometrie. Die Optimierung des Akutergebnisses kann möglicherweise auch den Langzeitverlauf im Sinne einer Reduktion der Restenoserate beeinflussen.

5. Nachsorge: Bei Hochrisikogruppen oder Patienten mit bekannter Koronaropathie kann IVUS im Verlauf sekundär- oder tertiärpräventiv eingesetzt werden. Hier sind insbesondere die Analyse von (Neo-)Intimaproliferation, Plaqueprogression und Remodeling zu nennen. IVUS kann zur Vermeidung und Früherkennung weiterer kardialer Ereignisse, z.B. durch Ruptur sogenannter instabiler Plaques, bedeutsam sein. Derzeit stehen zwei Patientengruppen im Vordergrund: Patienten nach orthotoper Herztransplantation und Patienten nach intrakoronarer Bestrahlungstherapie.

Patienten nach Herztransplantation entwickeln häufig eine als Transplantatvaskulopathie (TVP) bezeichnete, besonders rasch verlaufende Form der Atherosklerose der Herzkranzgefäße, die sich in pathophysiologischer und morphologischer Sicht von der konventionellen Atherosklerose unterscheidet. Pathogenetisch konnten bisher neben den klassischen Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung inflammatorische (z.B. virale Infektionen), immunogene (z.B. Abstoßungsreaktionen) und pharmakologische Faktoren (z.B. Immunsuppressiva) identifiziert werden. Morphologisch ist eine konzentrische Intimaverdickung, ein diffuser Befall und die Obliteration von Seitästen typisch. In diesen Fällen stellt IVUS bei der Analyse der Transplantatvaskulopathie prädiktive Informationen bezüglich weiterer kardialer Ereignisse bereit.²⁷ Es wurde nachgewiesen, dass IVUS auch bei Patienten mit negativer Angiographie signifikante prädiktive Wertigkeit besitzt.³⁶

Bei Patienten nach intrakoronarer Bestrahlungstherapie wird IVUS zur Analyse der Wundheilung angewandt. Nach tierexperimentellen Daten verzögert sich die Wundheilung und/oder setzt nur eingeschränkt ein. Erste Daten bestätigten den verzögerten Heilungsprozess und daraus erwachsende Komplikationen wie Thrombose und Gefäßverschluss auch beim Menschen.³⁷ Diese Tatsache wurde bereits klinisch umgesetzt in einer modifizierten postinterventionellen Pharmakotherapie.

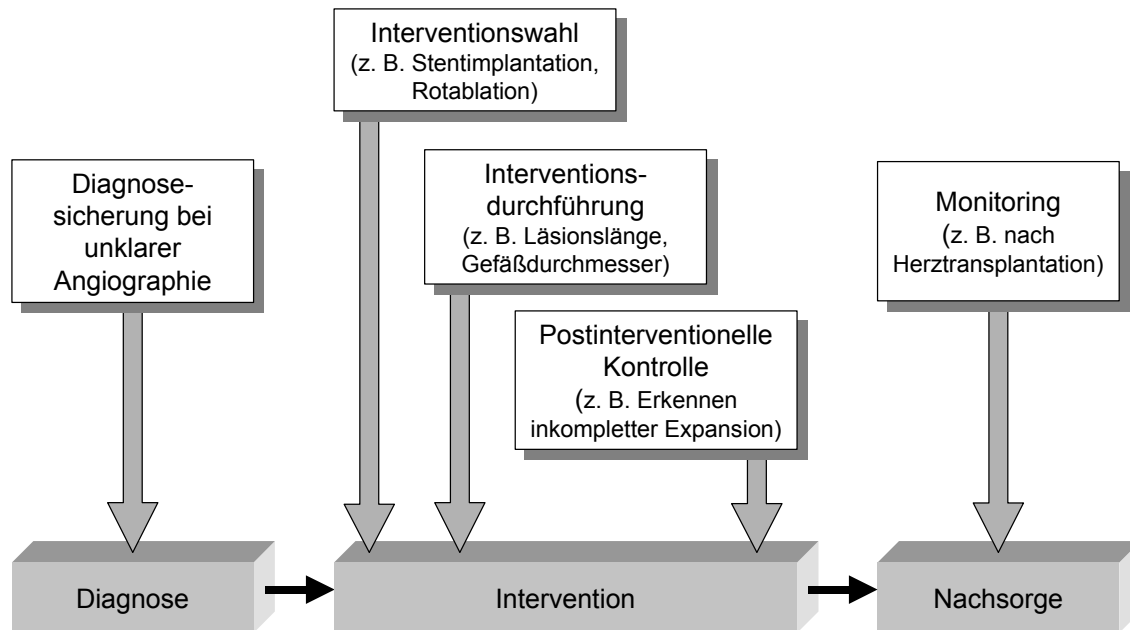


Abbildung 4: Medizinische Einsatzgebiete des IVUS

C.2.1.4 Sozioökonomische Gesichtspunkte

Ischämische Herzerkrankungen spielen in Deutschland sowohl unter Public Health Aspekten als auch unter rein gesundheitsökonomischen Aspekten eine große Rolle. Die Gesundheitsausgaben für ischämische Herzerkrankungen (ICD 9-Nr. 410-414) betragen in Deutschland für das Jahr 1994 14,9 Mrd. DM, wobei die meisten Kosten durch Krankenhauskosten und Medikamente (8,8 Mrd. DM) entstanden.³⁸ Einer neueren Erhebung zufolge wurden 2000 etwa DM 5,4 Mrd. von den Krankenkassen für Linksherzkatheteruntersuchungen, PTCA, Stentimplantationen, Herzoperationen und damit verbundene Anschlussheilbehandlungen ausgegeben.¹

Nach dem Gesundheitsbericht des Statistischen Bundesamtes wurden 1995 insgesamt 900.973 stationäre Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt, 54,5% davon bei Männern. Rehabilitationen aufgrund ischämischer Herzerkrankungen hatten einen Anteil von 4,9% an den im Jahre 1995 in Deutschland insgesamt 900.973 durchgeführten stationären Rehabilitationsmaßnahmen, Rehabilitationen aufgrund eines Herzinfarktes (ICD 9-Nr. 410, 412) hatten einen Anteil von 1,3%.³

Auch volkswirtschaftlich spielen die ischämische Herzerkrankungen eine herausragende Rolle: 1993 waren etwa 10 Millionen Arbeitsunfähigkeitstage für die Pflichtversicherten der GKV und etwa 8 Millionen Krankenhaustage auf diese Krankheitsgruppe zurückzuführen (Statistisches Bundesamt 1997).

14.807 der 186.368 Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit bei Männern wurden 1995 mit ischämischen Herzkrankheiten begründet, davon 3086 mit einem aku-

ten oder alten Myokardinfarkt. Von den wegen Myokardinfarkt vorzeitig berenteten Männern waren 1,6% jünger als 40 Jahre und 11,7% zwischen 40 und 49 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der Männer bei Rentenbeginn betrug 54,9 Jahre. 2,5% von den 110.796 im Jahr 1995 frühberenteten Frauen hatten eine ischämische Herzkrankheit, davon 463 einen Myokardinfarkt. Die Frauen wurden im Mittel mit 53,9 Jahren vorzeitig berentet.³

Den im Rahmen der Diagnostik und Therapie der ischämischen Herzerkrankungen indizierten Herzkatheteruntersuchungen kommt eine große gesundheitsökonomische Bedeutung zu. Im Jahr 2000 wurden in Deutschland insgesamt 594.898 Linksherzkatheteruntersuchungen und 180.336 PTCA durchgeföhrt; davon wurden in 123.265 Fällen (68,3%) Stents implantiert. Dies sind im Durchschnitt für die Bundesrepublik pro 1 Million Einwohner 2.204 koronare Interventionen. Dabei schwankten diese Zahlen stark in Abhängigkeit vom untersuchten Bundesland, von 5.016 PTCA pro 1 Mio. Einwohner in Hamburg bis 1.120 PTCA pro 1 Mio. Einwohner in Thüringen.^{1,2}

Insgesamt hat die Zahl kardiologischer Interventionen wie Angiographie, PTCA und Bypassoperation (CABG = engl. Coronary Artery Bypass Graft), vor allem bei Patienten im Alter zwischen 50 und 59 Jahren, stark zugenommen.³⁹

C.2.2 Alternativverfahren

Der intravaskuläre Ultraschall ermöglicht als tomographische Schnittbildtechnik eine detaillierte Darstellung der Gefäßwand in vivo. Mit seiner Hilfe können die Dimensionen der untersuchten Herzkranzarterien genau vermessen und so z.B. im Rahmen von Interventionen Ballon- sowie Stentgrößen und Längen sicher abgeschätzt werden. Neben diesen Diameterbestimmungen gestattet der intravaskuläre Ultraschall als einzige Methode ebenfalls einen Blick unter die Gefäßoberfläche. Hierdurch können Rückschlüsse auf den histologischen Aufbau der Gefäßwand gezogen werden. Besonders in der Erkennung von Kalzifikationen besitzt der Ultraschall eine hohe Sensitivität.

Ebenfalls von großem klinischen Interesse ist die Erkennung von Dissektionen, vor allem im Rahmen von Interventionen. Hier hat der intravaskuläre Ultraschall in zahlreichen Studien seine Überlegenheit gegenüber der konventionellen Angiographie dokumentiert. Klinisch relevant ist auch die Erkennung von Thromben. Hier besitzt der intravaskuläre Ultraschall eine zwar deutlich geringere Sensitivität als in der Erkennung von Kalzifikationen oder Dissektionen, dennoch liegt diese deutlich höher als bei der Angiographie.⁴⁰

Eine Untersuchungsmethode, die bei Dissektionen Verbesserungen erreichen kann, ist die sog. Angioskopie. Bei dieser Technik wird im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung eine kleine Glasfaseroptik in die Herzkranzarterien vorgeschoben. Mit Hilfe dieser Glasfaseroptik kann dann die Oberfläche des Gefäßes abgebildet werden. Besonders gut eignet sich diese Methode deshalb zur Darstellung von ober-

flächlichen Veränderungen der Gefäßinnenhaut wie z.B. Dissektionen oder adhären-te Strukturen wie beispielsweise Thromben.⁴¹ Veränderungen, die unterhalb der oberflächlichen Schichten der Gefäßinnenhaut stattfinden, bleiben dieser Untersuchungsmethode jedoch verborgen. Ein weiterer Nachteil dieses Systems ist die Notwendigkeit einer Unterbrechung des Blutflusses sowie einer nachfolgenden Spülung in dem zu untersuchenden Gefäßabschnitt. Dies limitiert die Anwendung dieser Methode auf ein sehr umschriebenes Patientengut.

Neben diesen invasiven Untersuchungsmethoden wird sehr intensiv an der Entwicklung von Verfahren gearbeitet, die einen arteriellen Zugang zum Herzen für rein diagnostische Zwecke entbehrlich machen. Als vielversprechend gelten hier die Elektronenstrahl-Computer-Tomographie sowie die ultraschnelle Magnet-Resonanz-Tomographie. Für diese beiden Verfahren wird derzeit die Wertigkeit als Screeningmethode für die koronare Herzkrankheit untersucht.^{42,43} Aufgrund der nach heutigem Stand der Technik noch nicht ausreichenden örtlichen Auflösung werden diese Methoden die invasiven Untersuchungsmethoden in absehbarer Zeit jedoch noch nicht ersetzen können.

Allen bisher genannten Untersuchungsmethoden ist gemein, dass sie basierend auf unterschiedlichen Grundprinzipien nur mehr oder minder genau ein rein morphologisches Bild der Koronaranatomie erbringen können. Hinweise auf eine mögliche hämodynamische Relevanz von atherosklerotischen Veränderungen sind jedoch nur indirekt möglich.

Eine direkte Messung der hämodynamischen Verhältnisse in den Koronararterien ermöglichen die intrakoronare Flußgeschwindigkeitsmessung sowie die intrakoronare Druckmessung.^{44,45} Mit beiden Methoden können nach Einführen von speziellen Drucksensoren oder Dopplerkristallen im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung invasive Funktionsuntersuchungen durchgeführt werden. Zur Quantifizierung wird nach Hyperämieinduktion entweder die Steigerung der koronaren Flussgeschwindigkeit oder ein möglicher transstenotischer Druckgradient gemessen. Diese Parameter sind etablierte, sensitive und leicht zu ermittelnde Indikatoren für eine hämodynamische Wirksamkeit und damit vorliegende Interventionsbedürftigkeit von atherosklerotischen Veränderungen.

C.2.3 Lebenszyklus der Technologie

Die Entwicklung einer medizinischen Technologie kann in verschiedene Phasen eingeteilt werden (Abbildung 5). Diese erstrecken sich von einem experimentellen Stadium über eine Phase der Einführung einer Technologie, einer Phase der Akzeptanz der Technologie und ihres Einsatzes hin zu einer Phase des Niedergangs.²⁶

Bei der Beurteilung einer Technologie hinsichtlich medizinischer Aspekte spielt der aktuelle Stand im Lebenszyklus eine bedeutende Rolle, da mit zunehmenden Voran-

schreiten zum einen die verfügbaren Daten, die Qualität der Daten sowie durch die zunehmende Routine und Erfahrung der Anwender die Stabilität der Daten zunimmt.

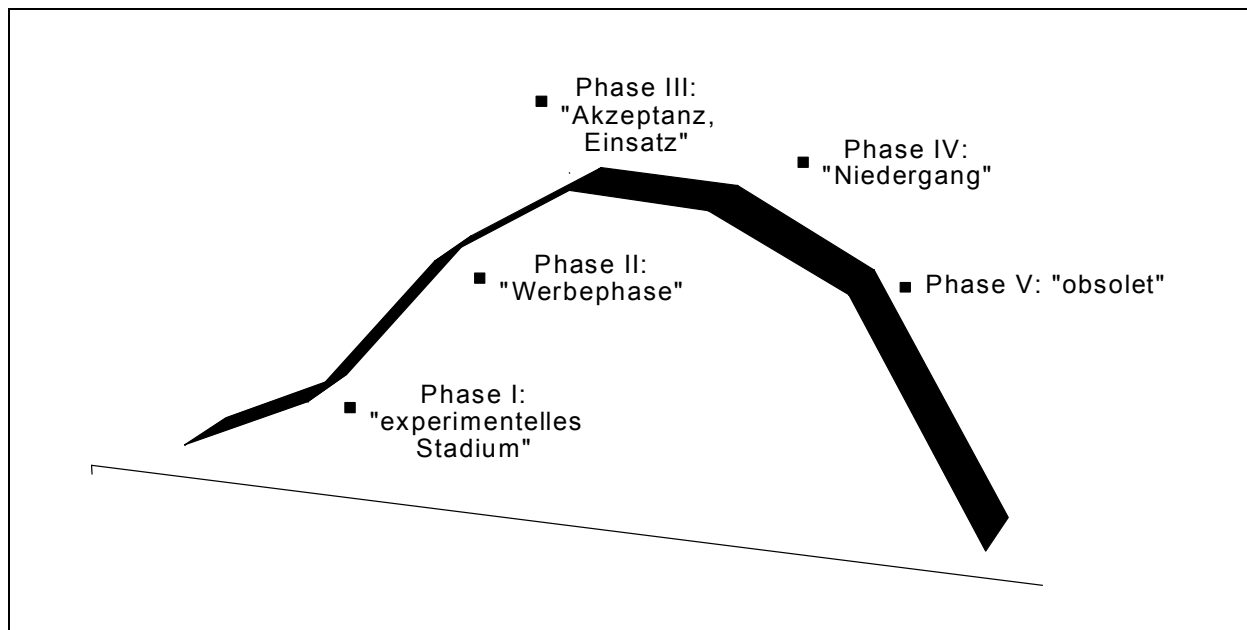


Abbildung 5: Lebenszyklus der Technologie

Die intravaskuläre Ultraschallbildgebung entwickelte sich aus der experimentellen Anwendung kleiner Schallwandler, die bereits in den 50er Jahren zur Darstellung und Quantifizierung direkt in die Herzkammern eingebracht wurden.^{46,47} Zehn Jahre später erfolgte die Entwicklung eines zylindrischen Schallwandlers zur zirkumferentiellen Darstellung der Gefäßwand.^{48,49} Das Prinzip eines kathetergestützten rotierenden Schallwandlers wurde bereits auf verschiedenen Gebieten eingesetzt.⁵⁰⁻⁵² Die praktische Anwendung blieb jedoch durch mangelnde Katheterflexibilität, eingeschränkte Bildqualität und lange Aquisitionsdauer zur Bildrekonstruktion eingeschränkt.^{53,54} Deshalb initiierten Bom und Mitarbeiter bereits 1969 ein Forschungsprogramm zur Entwicklung eines invasiven Ultraschallbildgebungsverfahrens, welches in der Lage ist, Querschnittsbilder in Echtzeit zu erstellen. Es erfolgte die Konstruktion eines Bildgebungskatheters, der mit Einzelkristallen nach dem Prinzip der "dynamischen Apertur" arbeitete. Tierexperimentell gelang 1975 damit die intraluminale Darstellung des linken Ventrikels in Echtzeit. Die Kombination des Schallwandlers mit einem Prozessor zur initialen Verarbeitung der Echodaten an der Spitze des Katheters reduzierte die Zahl der benötigten elektrischen Leitungen und ermöglichte so mit weiterer Miniaturisierung die Anwendung des Systems auch in kleinen Gefäßen wie den Koronararterien.^{54,55}

Derzeitig befindet sich IVUS im Übergang von Phase III zu Phase IV. IVUS ist in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung und bei Patienten nach Herztransplantation etabliert und spielt eine bedeutende Rolle in der Intervention dieser Erkrankungen. Dafür spricht die Existenz von Guidelines und die Fertigstellung mehrerer randomi-

sierter klinischer Studien im Jahr 1999, die qualitativ hochwertige Daten zur Rolle des IVUS in der Intervention liefern.^{22,23}

Durch die Erweiterung des interventionellen Spektrums durch ergänzende Angioplastieverfahren, wie beispielsweise der Stentimplantation oder der direktionalen und Rotablationsatherektomie, können zunehmend komplexe Läsionen katheterinterventionell angegangen werden. Da komplexe Läsionen aufgrund ihrer irregulären Lumenstruktur, ihrer Ausdehnung und Lokalisation häufig schwer angiographisch zu beurteilen sind, ist für den differenzierten Einsatz der verschiedenen, ergänzenden Angioplastieverfahren der Einsatz von IVUS notwendig, da die Angiographie die erforderlichen Informationen nicht liefern kann. Ein zunehmender erfolgreicher Einsatz ergänzender Angioplastieverfahren könnte zu einer Ausdehnung des Einsatzes von IVUS führen.

Durch zahlreiche Beobachtungsstudien wurden wichtige Erkenntnisse insbesondere auf dem Gebiet der Interventionen (Stentimplantation) durch die Anwendung von IVUS erzielt. Insbesondere wurde erst durch den Einsatz von IVUS erkannt, dass die zur Beginn der Stent-Ära verwendeten Implantationsdrucke nicht ausreichten, um eine optimale Stentausdehnung zu erzielen. Die suboptimale Stentexpansion wurde daraufhin als mitverantwortlich für die damals hohe Rate an akuten Verschlüssen erkannt. Diese Erkenntnisse führten in der Folgezeit dazu, dass Stentimplantationen auch bei allein angiographisch geführter Intervention mit sehr viel höheren Ballondrücken durchgeführt wurden. Die Übertragung der durch IVUS gewonnenen Erkenntnisse in die Routine hat dazu geführt, dass die Anwendung dieser Technologie selbst wieder zurückgedrängt wurde. Nachdem die bis jetzt durchgeführten RCTs den Einsatz von IVUS bei der Routineintervention nicht unterstützen, ist mit einer weiteren Steigerung der Routineanwendungen von IVUS bei Koronarangioplastien nicht zu rechnen.

Auch hinsichtlich ökonomischer Aspekte unterliegt der Lebenszyklus einer Technologie Veränderungen. Dabei sind die Gesamtkosten einer Technologie für die Gesellschaft und die Einzelkosten (pro einzelner Intervention) zu unterscheiden. Die Entwicklung dieser Kosten verläuft nicht gleichartig. So nehmen sowohl die Gesamtkosten als auch die Einzelkosten bis zu einem gewissen Grad aufgrund der technischen Entwicklung und während der Einführung als neue Technologie beständig zu. Bei Etablierung der Methode stabilisieren sich die Gesamtkosten. Dies ist dadurch bedingt, dass der Bedarf des Einsatzes der Technologie durch das Angebot gedeckt wird. Die Einzelkosten der Intervention steigen durch Verbesserung der Technologie, bis der Kostenanstieg durch den Wettbewerb der Materialanbieter egalisiert wird. Die verminderten Materialkosten spiegeln sich in den Gesamtkosten kaum wieder, da bei geringen Einzelkosten die Bereitschaft zum Einsatz einer Technologie steigt und dies wiederum Einfluss auf die Gesamtkosten nimmt. Parallel zum Niedergang der Technologie werden die Gesamtausgaben sinken, die Einzelkosten werden sich unwesentlich ändern.

C.3 Forschungsfragen

Nach Abklärung der medizinischen Effektivität des IVUS in Diagnostik und Intervention in einem separaten Bericht soll im weiteren geklärt werden, in welcher Relation die zusätzlichen Kosten des IVUS zur zusätzlich erzielten medizinischen Effektivität stehen. Analog zu den Fragestellungen der medizinischen Effektivität wurden auch bei der Untersuchung zu Kosten folgende klinisch relevante Patientenpopulationen definiert:

- Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose (d.h. Patienten mit bereits gestellter Indikation zur Intervention)
- Patienten mit Verdacht auf KHE und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koronarangiographie (d.h. Patienten mit Einsatz von IVUS für die Diagnostik)
- Patienten nach Herztransplantation (Patienten in der Routinekontrolle mit IVUS-Einsatz für Diagnostik/Monitoring)

Somit ergibt sich folgende zusammenfassende Fragestellung:

In welcher Relation stehen die durch den Einsatz von IVUS bedingten zusätzlichen Kosten zur zusätzlich erzielten medizinischen Effektivität sowohl in der Diagnostik, als auch bei der Intervention der koronaren Herzerkrankung bzw. der Transplantatvaskulopathie?

C.4 Methodik

Im folgenden Kapitel werden zunächst grundlegende Begriffe und Methoden gesundheitsökonomischer Evaluationen dargestellt. Im Weiteren erfolgt dann eine detaillierte Beschreibung der in der Erstellung des Berichts angewendeten Verfahren und Methoden.

C.4.1 Grundlagen gesundheitsökonomischer Evaluationen

Anders als bei der Beurteilung einer technischen Effizienz, die besagt, dass eine Leistung mit dem geringstmöglichen Mitteleinsatz erstellt wurde, wird bei der Beurteilung der Kosten-Effektivität untersucht, ob eine Versorgung mit einem Minimum an Kosten erreicht wird bzw. ob ein gegebenes Budget ein Maximum an Versorgung sicherstellt.²⁶

Gesundheitsökonomische Evaluationen befassen sich in erster Linie mit der Beurteilung ökonomischer Aspekte bei Technologieanwendungen. Dies bezieht sich gleichermaßen auf die Bereiche Screening, diagnostische Tests, therapeutische Verfahren und Nachsorge. Ergebnisse von gesundheitsökonomischen Evaluationen können die Entscheidungsfindung an verschiedenen Stellen des Gesundheitssystems unterstützen. Diese erstrecken sich vom behandelnden Arzt über Krankenkassen bis hin zu höchsten politischen Entscheidungsträgern.

Aufgrund der Komplexität der untersuchten Technologie hinsichtlich der Einsatzmöglichkeiten (Diagnostik und Intervention), der Durchführung sowie der daraus entstehenden Folgen der Intervention ist eine enge Zusammenarbeit von Gesundheitsökonomien und klinischen Experten der Kardiologie unabdingbar.

C.4.1.1 Kosten

Kosten und medizinische Effektivität bilden die beiden wesentlichen Endpunkte gesundheitsökonomischer Studien.

Unter Kosten versteht man den Verbrauch von Ressourcen, die in Geldeinheiten bewertet und ausgedrückt werden. Primär nicht in Geldeinheiten ausgedrückte Ressourcen (z.B. Menge an verbrauchtem Material) müssen gegebenenfalls monetär bewertet werden. Auf die Beurteilung von Kosten nimmt die jeweils zugrunde liegende Perspektive Einfluss. So wird eine Technologie aus der Perspektive eines Patienten hinsichtlich der Kosten anders bewertet als z.B. vom Kostenträger, für den die zu zahlenden Gebühren entscheidend sind.¹² Dabei wird von den einschlägigen gesundheitsökonomischen Guidelines gefordert, immer auch die gesellschaftliche Perspektive einzunehmen, bei der der gesamte Ressourcenverbrauch und alle relevan-

ten Gesundheitseffekte erfasst werden.^{12,56} Häufig werden in ökonomischen Studien jedoch keine Angaben zur gewählten Perspektive gemacht.²⁶

Allgemein können direkte, indirekte und intangible Kosten berücksichtigt werden. Dabei ist eine monetäre Bewertung intangibler Kosten wie Schmerzen, Lebensqualität o.ä. häufig nicht zufriedenstellend möglich. Hier bleibt nur eine Aufzählung der intangiblen Kosten oder eine Berücksichtigung auf der Effektseite einer gesundheitsökonomischen Studie im Rahmen von Lebensqualitätsmessungen.²⁶

Direkte Kosten beschreiben den Ressourcenverbrauch bei der Durchführung einer Intervention; indirekte Kosten den Ressourcenverbrauch, der in der Folge von Krankheit oder Tod durch Veränderung der Produktivität entsteht.^{12,26}

Beim Einsatz des IVUS fallen neben direkten medizinischen Kosten (z.B. Personal- und Sachkosten, Kosten für den Unterhalt eines Katheterlabors), direkte nichtmedizinische Kosten (Transportkosten) und indirekte Kosten (Produktionsausfallkosten während des Eingriffs oder bei Früh-, bzw. Spätkomplikationen) an.

Bezüglich der Komplikationskosten ist zu differenzieren, beispielsweise verursachen akute Reinterventionen oder Bypass-Operationen wesentlich höhere Kosten als Koronarspasmen, da letztere durch intrakoronare Nitroglyceringabe behandelt werden können.

Bei der Interpretation erhobener Kosten in der Beurteilung einer Technologie muss der Tatsache Rechnung getragen werden, dass die Kosten häufig mit einer unterschiedlichen Zielsetzung und Untersuchungsmethode bestimmt wurden. Auch stammen die Angaben in der Regel aus unterschiedlichen Ländern mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Gesundheitssystemen und wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Diesen Tatsachen muss bei einer Interpretation Rechnung getragen werden, ggf. muss eine Anpassung z.B. durch Diskontierung oder Währungskonversion an eigene Verhältnisse erfolgen.^{12,26}

C.4.1.2 Medizinische Effektivität

Die untersuchten Effekte beim Einsatz einer medizinischen Technologie können abhängig von der zugrundeliegenden Fragestellung vielgestaltig sein. Dabei können klinische bzw. medizinische Konsequenzen oder deren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ("health-related quality of life", HRQL) als Beurteilungsmaß herangezogen werden.

Klinische Effekte sind patientennahe Parameter, die bei paralleler Durchführung medizinischer und ökonomischer Teilstudien leicht erhoben werden können. Neben intermediären Outcomes (bei KHE z.B. Restenosen oder major cardiac events MACEs), die in kurzen Zeithorizonten evaluiert werden, sollten finale Outcomes über einen langen Zeithorizont wie Langzeitmorbidity und Mortalität evaluiert werden. Li-

mitationen bei der Verwendung klinischer Effekte liegt in der häufig mangelnden Vergleichbarkeit der Parameter verschiedener Studien.²⁶

Neuerdings wird über den Ansatz einer Beurteilung der Lebensqualität als Ausdruck von Gesundheit versucht, ein vergleichbares Maß zur Beurteilung der Effekte einer Technologie zu schaffen. Dabei versteht man unter generischen Gesundheitsmaßen diejenigen Lebensqualitätsmaße, die Gesundheitsaspekte übergreifend über Krankheitsprobleme und Bevölkerungsgruppen abbilden.²⁶ Erfolgt eine quantitative präferenzbasierte Zusammenfassung der Gesamtheit der Effektivität ohne eine monetäre Bewertung, dann bezeichnet man die Gesamteffektivität als Nutzwert (Utility).²⁶

Das vorherrschende Ergebnismaß in der Kosten-Nutzwert-Analyse von Gesundheitsleistungen sind die qualitätsadjustierten Lebensjahre (quality-adjusted life years; QALYs), die den in einem bestimmten Krankheitszustand verbrachten Zeitraum auf eine Skala des in vollständiger Gesundheit verbrachten Zeitraums umrechnen. Diese Umrechnung ist möglich, wenn die Lebensqualität mit sogenannten Indexinstrumenten ermittelt wurde. Die Indexinstrumente erlauben die Quantifizierung eines Gesundheitszustandes mittels einer einzigen Zahl auf einer Skala von 0 (entspricht dem Tod) und 1 (entspricht vollständiger Gesundheit). Ein Beispiel für ein Indexinstrument ist der in Europa häufig eingesetzte EuroQoL.⁵⁷

C.4.1.3 Diskontierung

Ein häufiges Problem gesundheitsökonomischer Evaluationen liegt darin, dass Kosten und medizinische Effektivität der untersuchten Technologie und der Vergleichstechnologie zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben wurden und deshalb primär nur begrenzt vergleichbar sind. In einer als Diskontierung bezeichneten Umrechnung werden zukünftig anfallende Kosten und medizinische Effektivität in Gegenwartswerte umgerechnet und so einem direkten Vergleich zugänglich gemacht.²⁶ Oft hat die Diskontierungsrate einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Ergebnisse einer ökonomischen Studie.¹²

C.4.1.4 Gesundheitsökonomische Studientypen und Analyseverfahren

Abhängig davon, inwieweit neben den Kosten auch die medizinische Effektivität untersucht wird und die Kosten in Beziehung zur medizinischen Effektivität gebracht werden, kann man fünf Evaluationstypen unterscheiden.²⁶

Krankheitskostenstudien: Bei diesen Studien erfolgt alleine eine Beschreibung der Kosten der untersuchten Intervention. Der Studientyp findet Anwendung in gesundheitspolitischen Entscheidungsprozessen, zum Vergleich verschiedener Interventionen ist dieser Studientyp nicht geeignet.

Kosten-Minimierungs-Studien: Auch bei diesem Studientyp werden nur Kosten erhoben, jedoch im Vergleich mit alternativen Interventionen. Schwachpunkt dieses Studiendesigns ist die Annahme, dass den untersuchten Interventionen die gleiche medizinische Effektivität zugrunde liegt, diese Annahme häufig jedoch nicht berechtigt bzw. belegt ist.

Kosten-Wirksamkeits-Analyse: Die Kosten und die Wirksamkeit einer Intervention werden im Vergleich zu einer alternativen Intervention erhoben. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in den Studien gleiche Wirksamkeitsparameter (medizinische Effekte) untersucht werden. Das Verhältnis der im Vergleich zu einer Basisalternative zusätzlich anfallenden Kosten und Effekte wird als (inkrementelle) Kosten-Wirksamkeits-Relation ("cost-effectiveness ratio") bezeichnet.

Kosten-Nutzwert-Analysen: Entsprechen in ihrem Design den Kosten-Wirksamkeits-Analysen. Dabei wird die untersuchte medizinische Effektivität in Nutzwerten angegeben. Damit können die Ergebnisse z.B. in Kosten je zusätzliches qualitätsadjustiertes Lebensjahr (Kosten/QALY) angegeben werden.

Kosten-Nutzen-Analysen: In diesen Studien werden sowohl die Kosten als auch der medizinische Effekt auf die Gesundheit in monetären Einheiten bewertet, um eine Vergleichbarkeit im gesamten Gesundheitsbereich zu schaffen.

Wichtige zu berücksichtigende Punkte in der Methodik von ökonomischen Evaluationsstudien liegen in der Wahl der Perspektive, der alternativen Vergleichsintervention und der Verwendung einer durchschnittlichen oder inkrementellen Analyse.²⁶

Im Rahmen von Health Technology Assessments sollte die gesellschaftliche Perspektive zugrunde gelegt werden, da hier der gesamte Ressourcenverbrauch und alle relevanten Effekte erfasst werden.^{26,56} Ebenso wichtig ist die Wahl der richtigen Vergleichsalternative. Meist wird hier die bislang etablierte Methode gewählt. Grundsätzlich kann in ökonomischen Evaluationsstudien die Beschreibung der durchschnittlich entstehenden Kosten und medizinischen Effektivität erfolgen. Um Aussagen über zusätzliche Kosten oder Effektivität im Vergleich zur Alternativintervention machen zu können, führt man eine inkrementelle Analyse durch. Die Relation zwischen Kosten und medizinischer Effektivität wird standardmäßig als Quotient zwischen inkrementellen Kosten und inkrementellen medizinischen Effekten wiedergegeben (Kosten-Wirksamkeits-Relation oder Kosten-Nutzwert-Relation).⁵⁸ Dieser Report verwendet, dem englischen Sprachgebrauch folgend,⁵⁶ übergreifend den Begriff Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) für Kosten-Wirksamkeits-Relationen und Kosten-Nutzwert-Relationen.

Eine gesundheitsökonomische Evaluation wird häufig unter ausschließlicher Verwendung von ökonomischen und klinischen Daten aus kontrollierten klinischen Studien durchgeführt. In vielen Fällen aber ist zusätzlich der Einsatz entscheidungsanalytischer Methoden erforderlich.^{12,56,58-62} Dies wird beispielsweise erforderlich, wenn die

Langzeiteffektivität und die Langzeitkosten zu evaluieren sind. Dann sind meist Ergebnisse aus mehreren Studien, die verschiedene Parameter bereitstellen, zusammenzuführen oder auf den gegebenen Kontext zu übertragen. Diese Situation liegt bei der Evaluation von interventionskardiologischen Technologien vor. Aufgrund der insgesamt relativ geringen Mortalitätsraten und der begrenzten Studienzeiträume sind die Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien bezüglich dieses finalen Endpunkts nicht robust genug, um signifikante Ergebnisse ableiten zu können. In den meisten randomisierten klinischen Studien wird aufgrund des klinischen Verlaufes ein Zeithorizont von 6 Monaten bis ca. 3 Jahren gewählt und als Endpunkt wird "schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis" (MACE) verwendet, welches Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation und Restenosen bzw. Revaskularisationen umfasst. Da das häufigste Ereignis dieses kombinierten Endpunkts die Restenose bzw. die Revaskularisation ist, triggert die Restenose stark den kombinierten Endpunkt MACE. Dies hat zur Folge, dass im gegebenen Zeithorizont einer randomisierten klinischen Studie vorwiegend die zusätzlichen Kosten einer Technologie den vermiedenen Restenosen gegenübergestellt werden. Ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis mit der Einheit Kosten pro vermiedene Restenose kann allerdings nicht ohne weiteres für den Entscheidungsprozess im Rahmen einer krankheitsübergreifenden Ressourcenallokation verwendet werden. Hierfür ist die Kosten-Effektivität in Kosten pro gewonnenem QALY oder zumindest in Kosten pro gewonnenem Lebensjahr zu berechnen.^{12,56,58} Ferner bleibt auch innerhalb des rein klinischen Kontextes unklar, welchen Effekt eine vermiedene Restenose auf die finalen Endpunkte Langzeitmortalität und Lebensqualität hat, die letztlich die im Interesse der behandelten Patienten stehenden Endpunkte darstellen.

Randomisierte klinische Studien mit einem primären Endpunkt Gesamtmortalität würden aufgrund der geringen Ereignisraten einen sehr langen Zeithorizont und extrem hohe Fallzahlen erfordern. Ein langer Zeithorizont ist aufgrund der sich rasch fortentwickelnden Technologie nicht unbedingt sinnvoll und extrem hohe Fallzahlen sind aufgrund der vorgegebenen Patientenpopulation, der erhöhten Interventionskosten in klinischen Studien und der ethischen Aspekte unrealistisch. Um den aufgeführten Problemen dennoch zu begegnen, wurden beispielsweise bei der klinischen und ökonomischen Evaluation des koronaren Stentings von verschiedenen Autoren entscheidungsanalytische Methoden eingesetzt, die es erlauben, mit Hilfe von mathematischen Modellen unter spezifizierten Annahmen Berechnungen zu Langzeitmorbidity und -mortality bzw. Langzeitkosten anzustellen.⁶³⁻⁶⁹

C.4.2 Datenquellen und Recherche

Um einen möglichst vollständigen Überblick über ökonomische Studien zur intravaskulären Ultraschallbildgebung zu erhalten, wurde eine breitangelegte systematische Literatursuche durchgeführt, die den Vorgaben der "German Scientific Group Technology Assessment for Health Care" folgte.¹⁴

Die Literaturrecherche für die ökonomische Fragestellung beim Einsatz des intravaskulären Ultraschalls erfolgte in Abstimmung bezüglich der Recherche zu den medizinischen Fragestellungen unter Berücksichtigung ökonomischer Datenbanken. Dabei wurden als ökonomische Datenbanken Econlit, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) und NHS (Economic Evaluation Database) einbezogen. Eine Auflistung der durchsuchten Literaturdatenbanken, HTA-Datenbanken, der Internetrecherche und der Expertenkontakte erfolgte wie im Folgenden beschrieben.

Eine Zusammenstellung der verwendeten Suchstrategien und der jeweiligen Ergebnisse erfolgte im Anhang (Dokument 2 in Anhang 1: Dokumente der Literaturrecherche). Hieraus sind auch die Ergebnisse der Suchwortkombinationen mit dem Schlagwort "cost*" zu entnehmen.

C.4.2.1 Literaturdatenbanken

Es wurden die Literaturdatenbanken Medline/PreMedline, Embase, Cancerlit, Health-Star, Health Services Research Projects in Progress (HSRPROJ), Health Services/Technology Assessment (HSTAT), Catline, SOMED sowie Econlit systematisch auf wissenschaftliche Literatur zum Thema intravaskuläre Ultraschallbildgebung überprüft. Die genutzten Datenbanken sowie die berücksichtigten Jahrgänge sind im Anhang aufgeführt (Dokument 1 in Anhang 1: Dokumente der Literaturrecherche). Die Recherche erfolgte über eine reine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND/OR/NOT-Operatoren. Dabei lag der Suche eine Eingrenzung bezüglich des Zeitraumes (1994 – August 1999) und der Sprache (Englisch und Deutsch) zugrunde. Die Suchstrategie wurde a priori in Absprache mit den klinischen Experten festgelegt. Dabei wurden als Publikationsart "letters", "editorials", "comments", "case-reports" sowie, als Studienart, Studien zur Grundlagenforschung, Studien an Tieren, "In vitro Ex-vivo Studien" ausgeschlossen. Um die Präzision der Suche zu erhöhen, wurde nach den Begriffen von Studiendesigns (z.B. "RCT") oder Zielkriterien ("sensitivity", "specificity") bzw. relevanten klinischen/ angiographischen Outcome-Parametern (z.B. "acute lumen gain", "restenosis rate", "myocard infarction", etc.) gesucht. Eine Kombination mit dem Schlagwort "cost*" wurde zur Identifikation von Publikationen zu Kostenaspekten von IVUS durchgeführt.

Die Aktualisierung der Literaturrecherche erfolgte über die Online-Dienste Reuters Health Online und Oncolink.

C.4.2.2 HTA Datenbanken

Die HTA-Datenbanken Health Technology Assessment (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), INAHTA-Projektdatenbank, Cochrane-Library und Economic Evaluation Database (NHS) wurden nach relevanten HTA-Berichten

und Reviews zum Thema durchsucht. Die genauen Suchstrategien sind im Anhang aufgeführt (Dokument 2 in Anhang 1: Dokumente der Literaturrecherche). Dokument 3 in diesem Anhang stellt die Auflistung der Datenbanken mit den entsprechenden Internetadressen dar.

C.4.2.3 Internetsuche

Die in Tabelle 1 aufgeführten Internetseiten wurden nach themenrelevanten aktuellen Projekten und Publikationen durchsucht.

C.4.2.4 Unveröffentlichte Literatur

Zur Ermittlung unveröffentlichter Dokumente und "grauer" Literatur wurden national und international relevante medizinische Zentren, die sich mit der intravaskulären Ultraschallbildgebung befassen, angeschrieben sowie die einschlägigen Fachgesellschaften kontaktiert. Eine Auflistung der entsprechenden Kliniken und Institutionen ist dem Anhang zu entnehmen (Anhang 1: Dokumente der Literaturrecherche).

C.4.3 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien

Zur Darstellung der Ziele, des Studiendesigns und der ermittelten Ergebnisse jeder gesundheitsökonomischen Studie erfolgte eine Kurzbeschreibung analog der "Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien" festgelegt von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care.^{13,14} Diese Dokumentationsstruktur umfasst die zur Beschreibung einer ökonomischen Studie relevanten Punkte (Tabelle 2).

Tabelle 1: *Internetseiten der berücksichtigten Institutionen*

Institution	Internet-Adresse
AETS-Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias	http://www.isciii.es/aets
AHCPR-Agency for Health Care Policy and Research	http://www.ahcpr.gov
AHFMR-Alberta Heritage Foundation for Medical Research	http://www.AHFMR.ab.ca
BCOHTA-British Columbia Office of Health Technology Assessment	http://www.chspr.ubc.ca/bcohta
BCCCPG-British Columbia Council on Clinical Practice Guidelines	http://www.hlth.gov.bc.ca/msp
CCOHTA-Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment	http://www.ccohta.ca
CETS-Conseil d'évaluation des technologies de la sante du Quebec, Kanada	http://www.msss.gouv.qc.ca/cets
DIHTA-Danish Institute for Health Technology Assessment	http://www.dihta.dk
Department of Economics, University of York	http://www.york.ac.uk/depts/econ
Department of Epidemiology and Biostatistics/McGill University	http://www.epi.mcgill.ca
Dutch Fund for Investigative Medicine, ZiekenfondsRaad Dutch Health Insurance	http://www.ziekenfondsraad.nl/inv-med
FINOHTA-Finnish Office for Health Care Technology	http://www.stakes.fi/finohta/e
ISTAHC -International Society of Technology in Health Care	http://www.istahc.org
Manitoba Health, CA-Winnipeg, Manitoba	http://www.umanitoba.ca/centres/mchpe/1mchpe.htm
Medical Technology and Practice Patterns Institute, INC.(MTPPI), USA-Washington,DC	http://www.mtppi.org
CAHTA-Catalan Agency for Health Technology Assessment	http://www.aatm.es
NZHTA-New Zealand Health Technology Assessment	http://nzhta.chmeds.ac.nz
SHPIC-Scottish Health Purchasing Information Centre	http://www.nhsconfed.net/shpic/doc03.htm
SBU-The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	http://www.sbu.se
Reuters Health Information	http://www.reutershealth.com
Oncolink	http://www.oncolink.com

Tabelle 2 : *Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)^{13,14}*

1 Fragestellung und Evaluationsrahmen	
1.1 Technologie	
1.2 Fragestellung	
1.3 Perspektive	
1.4 Zeithorizont	
1.5 Art der ökonomischen Evaluation	
2 Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation	
2.1 Studientyp	
2.2 Datierung der zugrundeliegenden Daten	
2.3 Studienpopulation/Zielpopulation	
2.4 Setting	
2.5 Spezifikation der Technologie	
3 Gesundheitseffekte <i>(1) Primärstudie</i>	3 Gesundheitseffekte <i>(2) Synthese von Primärstudien</i>
3.1 Untersuchte Zielgrößen	3.1 In der Synthese untersuchte klinische Parameter
3.2 Ein-/Ausschlusskriterien	3.2 Annahmen
3.3 Rekrutierungsmodus	3.3 Berücksichtigung von Primärstudien: Studiendesigns und Ein-/Ausschlusskriterien
3.4 Teilnehmerate	3.4 Quellen und Suchstrategie bei der Literaturrecherche
3.5 Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse	3.5 Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung der Primärstudien
3.6 Auswertung der Studie	3.6 Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien
3.7 Drop-Outs	3.7 Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien
3.8 Ergebnisse der Studie	3.8 Anzahl berücksichtigter Primärstudien
3.9 Effektmaße für die ökonomische Analyse	3.9 Methode der Synthese der gesundheitsbezogenen Parameter
	3.10 Untersuchung der Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter
	3.11 Ergebnisse der Synthese
	3.12 Effektmaße für die ökonomische Analyse
4 Kosten	
4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen	
4.2 Beschreibung des Mengengerüsts	
4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts	
4.4 Währung	
5 Diskontierung	
6 Ergebnisse	
6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte	
6.2 Ermittelte Kosten	
6.3 Synthese von Kosten und Effekten	
7 Behandlung von Unsicherheiten	
8. Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren	
8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse	
8.2 Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)	
8.3 Schlussfolgerungen	
9 Kommentar	
10 Ähnliche Publikationen/Originalpublikationen/Technische Reports (wenn vorhanden)	

C.4.4 Bewertung der Studienqualität

Die in der systematischen Literaturrecherche ermittelten Publikationen wurden anhand der Abstracts und des Volltextes unabhängig von zwei Experten bewertet und nach den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt.

Die verbliebenen Studien wurden unabhängig von zwei Experten anhand des 56 Punkte umfassenden Kriterienkatalogs zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien bewertet. Dieser Kriterienkatalog wurde im Konsensusverfahren von dem gesundheitsökonomischen Panel der "German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care" erstellt und dient den HTA-Projektgruppen als methodisches Standardwerkzeug bei der Erstellung von HTA-Berichten.^{13,15,70}

Der Kriterienkatalog umfasst Fragengruppen zu Fragestellung der Studie, Evaluationsrahmen, Analysemethoden und Modellierungen, Gesundheitseffekten, Kosten, Diskontierung, Ergebnispräsentation, Behandlung von Unsicherheiten, Diskussion und Schlussfolgerung. Dabei untersucht der Kriterienkatalog zur Studienqualität die Frage, ob das entsprechende Kriterium in der Primärpublikation behandelt und angegeben und inwieweit das Kriterium korrekt und methodisch adäquat erfüllt wurde. Bei Diskrepanzen in der Beurteilung der Publikationen wurde in einer Diskussion der beiden Bewerter ein Konsens erreicht.

Die ausgefüllten Kriterienkataloge der berücksichtigten Publikationen finden sich als Dokument 1 im Anhang (Anhang 2: Checklisten).

C.4.5 Berücksichtigte Kosten

In Absprache mit den klinischen Experten wurde eine Kostenartentabelle entwickelt, in der die möglichen Kosten invasiver bildgebender Verfahren (Angiographie und IVUS) bei Diagnostik und Intervention aufgeführt sind. Eine Auflistung der dabei festgelegten Kostenarten ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: *Kostenarten im Einsatz invasiver bildgebender Verfahren zur Diagnostik und Intervention bei koronaren Herzerkrankungen*

Kostenarten
Direkte medizinische Kosten
<p>Grundkosten für den Unterhalt eines Herzkatheterlabors</p> <p>Verwaltungskosten</p> <p>Kosten zur Vorbereitung des Eingriffes (Labor, EKG, Thorax-Röntgenaufnahme)</p> <p>Kosten im Herzkatheterlabor</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fixe Kosten: technische Ausstattung, Personal – Variable Kosten: Einwegmaterial, spezielle Medikation für den Eingriff (z.B. Heparin, Kontrastmittel), Personal <p>Kosten für den stationären Aufenthalt (evtl. nach Pflegestufe) inkl. Medikation, Personalkosten und Laboruntersuchungen</p> <p>Folgekosten</p> <ul style="list-style-type: none"> – Folgekosten nach Diagnostik im nichtkathetergestützten therapeutischen Bereich (Medikation, Bypassoperation) – Folgekosten durch Kontrolluntersuchungen – Folgekosten durch Frühkomplikationen (z.B. Re-Intervention nach akutem Gefäßverschluss) – Folgekosten durch Spätkomplikationen (z.B. Re-Intervention bei Restenose) <p>Kosten der Anschlußheilbehandlung</p> <p>Kosten zur Rehabilitation der Patienten (z.B. Herzsportgruppe)</p> <p>Kosten für die Behandlung anderer Krankheiten aufgrund gewonnener Lebensjahre</p>
Direkte nichtmedizinische Kosten
<p>Transportkosten zum Herzkatheterlabor</p> <p>Haushaltshilfe/Pflege</p>
Indirekte Kosten (Produktionsausfallskosten)
<p>Während der Behandlung im Herzkatheterlabor</p> <p>Durch Frühkomplikationen (verlängerter Krankenhausaufenthalt, evtl. bleibende Schäden)</p> <p>Durch Spätkomplikationen (erneuter Krankenhausaufenthalt z.B. bei Restenose, evtl. bleibende Schäden)</p> <p>Während der Anschlußheilbehandlung</p>

C.4.6 Datenextraktion ökonomischer Parameter

Aus den eingeschlossenen Studien wurden die relevanten qualitativen und quantitativen Merkmale extrahiert und im Sinne einer Datenbank standardisiert wiedergegeben. Die Struktur der Datenbank entspricht dem von der German Scientific Working Group Technology for Health Care entwickelten Raster zur standardisierten Berichterstattung der wesentlichen methodischen Merkmale und Ergebnisparameter in den Einzelstudien.^{13,14} Die qualitativen Merkmale umfassten die Identifikation (Autor, Jahr, Land), den Evaluationstyp und die Perspektive der gesundheitsökonomischen Evaluation, das Alter der Zielpopulation, das Setting, die zu vergleichenden Technologien, die Wirkungsdimension bzw. den Zeithorizont, den Ursprung der klinischen Effektdaten (Originalstudie, Literaturstudie, mit bzw. ohne entscheidungsanalytische Modellierung), die Berücksichtigung von Nutzwerten (z.B. QALYs), die berücksichtigten Kostenarten, Art und Erhebung des Mengengerüsts, Art und Quelle der Preise, Währung und Bezugsjahr, Diskontierungsraten, Behandlung von Unsicherheiten (Variablen der Sensitivitätsanalysen) und die Autorenschlussfolgerungen.

Als quantitative Ergebnisparameter wurden systematisch extrahiert und berichtet: Kosten (individuell oder populationsaggregiert), medizinische Effektivität und Kosten-Effektivitäts-Relation. Je nach Bericht in der Publikation wurden durchschnittliche und/oder inkrementelle Werte für jede der in den einzelnen Studien untersuchten Vergleichstechnologien angegeben.

Ferner wurden die in den Publikationen diskutierten oder im Rahmen der Bewertung der Studienqualität aufgefallenen Bias-Typen systematisch dokumentiert.

Die qualitativen Studienmerkmale und die quantitativen Ergebnisparameter wurden systematisch in Tabellenform zusammengestellt.

C.4.7 Qualitative Informationssynthese

Die relevanten ökonomischen Parameter der berücksichtigten Studien wurden zum Vergleich in einer Tabelle gegenübergestellt. Dabei wurden die wichtigsten Ergebnisse der Studien zusammengefasst. Neben dem zugrundeliegenden ökonomischen Studientyp sind dies die Art der eingeschlossenen Kosten, die inkrementellen Kosten, der inkrementelle medizinische Nutzen (Effektivität) und die Kosten-Effektivitäts-Relation.

C.4.8 Quantitative Informationssynthese

C.4.8.1 Metaanalysen

Bezüglich der klinischen Effekte wurden im medizinischen Teil des Health Technology Assessments verschiedene Metaanalysen zu verschiedenen Outcomes durchgeführt. Für dichotome Outcomes wurden dort wie üblich die relativen Risiken gepoolt.

In eine gesundheitsökonomische Evaluation gehen inkrementelle Effekte ein, Differenzen von interventionsspezifischen Erwartungswerten. Die adäquate epidemiologische Maßzahl hierfür ist die Risikodifferenz. Aus diesem Grunde wurden – wo erforderlich – für den ökonomischen Teil des Berichtes zusätzlich Metaanalysen für Risikodifferenzen durchgeführt.

Es wurden ausschließlich randomisierte klinische Studien (RCTs) einbezogen. Aus den entsprechenden Studien wurden die relevanten Parameter und methodischen Merkmale extrahiert und tabellarisch zusammengestellt. Diese sind detailliert im medizinischen Teil des Assessments dargestellt.

In allen Metaanalysen wurde das Random Effects Modell (REM) verwendet,¹⁶ um auch eine Aussage über heterogene Effekte zu erhalten. Das in den meisten Fällen konservativere Random Effects Modell (REM) approximiert für homogene Effekte das Fixed Effects Modell (FEM). Im Rahmen der Metaanalysen wurde der gepoolte Schätzer als Risikodifferenz errechnet und die Ergebnisse mit 95%-Konfidenzintervallen (95%KI) dargestellt und interpretiert. Es wurde a-priori ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt. Alle Risikodifferenzen beziehen sich auf den Vergleich IVUS-geführte Intervention versus angiographisch geführte Intervention. Die Auswertung der Metaanalyse und die Erstellung von Graphiken erfolgte mit der Software ReviewManager (Version 4.1.1, 2000) der Cochrane Collaboration.¹⁷

Wo erforderlich, wurden aus Literaturangaben relative Häufigkeiten und deren 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Hierzu wurde die Software EpiCalc 2000 (Version 1.02, 1998)⁷¹ eingesetzt, welche die Berechnungsmethode nach Fleiss⁷² verwendet.

Eine quantitative Informationssynthese der Kosten im Rahmen einer Metaanalyse war aus den herangezogenen ökonomischen Primärpublikationen aufgrund der qualitativ schlechten Datenlage nicht möglich. Nur eine der Studien wies ein randomisiertes Studiendesign auf, darüber hinaus waren die Studien bzgl. der untersuchten Kostenarten und der benutzen Mengengerüste nicht vergleichbar.

Zur quantitativen Informationssynthese der medizinischen Effektivität in Bezug auf verschiedene Zielgrößen, für die unter anderem die Methoden der Metaanalyse eingesetzt wurden, sei auf den medizinischen Teil dieses Health Technology Assessments verwiesen.

C.4.8.2 Währungskonversion und Inflationsbereinigung

Da die Ergebnisse in unterschiedlichen Währungen vorlagen, wurden Währungskonversionen durchgeführt. Die Umrechnung in DM erfolgte entsprechend den Empfehlungen für deutsche HTA-Berichte¹² über Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten (BIP KKP) des jeweiligen Jahres.¹⁸ Kaufkraftparitäten sind Umrechnungsraten zur Währungskonversion und berücksichtigen die Kaufkraft der verschiedenen Währungen. Dies bedeutet, dass mit einem gegebenen monetären Betrag, der anhand der jeweiligen Kaufkraftparitäten in die Währung anderer Länder umgerechnet wird, in allen Ländern derselbe Waren- und Leistungskorb erworben werden kann. Die Kaufkraftparitäten dienen damit zur Eliminierung von Unterschieden in den Preislevels in den verschiedenen Ländern.¹⁸

Für eine der drei selektierten Studien lag das Bezugsjahr vor (Frey 1999, Bezugsjahr 1996). In einer weiteren Studie wurde zwar kein explizites Bezugsjahr genannt, jedoch wurde der Zeitraum der Ressourcenerhebung angegeben, der als Bezugsjahr angenommen wird (Moussa et al. 1999, Ressourcenerhebung 9/96 bis 10/97). Für die dritte Studie wurden keinerlei Angaben zum zeitlichen Bezug gemacht. Für diese Studie wurde das Bezugsjahr 1993 angenommen, da dies etwa der zeitlichen Differenz zwischen Bezugsjahr und Veröffentlichung in den beiden ersten Studien entspricht.

Von einer Umrechnung über sektorale Kaufkraftparitäten wurde abgesehen, da sich die sektoralen Kaufkraftparitäten für die verschiedenen Sektoren relativ stark unterscheiden und eine Umrechnung der einzelnen Kostenkomponenten aufgrund der in den einzelnen Studien nicht durchgängig berichteten Kostenfaktoren nicht möglich war. Ferner wurden in den Empfehlungen von Leidl et al.¹² von der Anwendung der sektorspezifischen Kaufkraftparitäten abgeraten, u.a. weil diese teils nur auf einem kleinen Teil des interessierenden Ressourcenverbrauchs des jeweiligen Sektors basieren und nicht ausreichend standardisiert sind.

Auf zusätzliche Inflationsbereinigung anhand von Preisindizes wurde verzichtet, da sämtliche Studien in einem relativ engen Zeitraum mit geringen Schwankungen der Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten und geringer Inflationsrate durchgeführt wurden.⁷³

C.4.8.3 Kosten-Effektivitäts-Relation

Im Anschluss an die qualitative Informationssynthese erfolgte, soweit dies anhand der Datenlage möglich war, eine quantitative Synthese der Kosten und der medizini-

schen Effektivität. Dies geschah in Form der Berechnung von Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen, bei der, neben den Kosten, die Häufigkeit der MACEs und der minimalen Lumendiameter (engl. final MLD) herangezogen wurden.

Neben der Berechnung von Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen -allein auf der Basis der gesundheitsökonomischen Studien- wurden in einem zweiten Schritt die gepoolten medizinischen Effektparameter aus dem medizinischen Teil mit den im ökonomischen Teil ermittelten Kostendaten in der Berechnung eines Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses zusammengeführt. Dabei wurde neben der Basisfall-Analyse für den deutschen Kontext eine Sensitivitätsanalyse zur konservativen Abschätzung der oberen Grenze der Kosten-Effektivitäts-Relation durchgeführt. Letztere basierte auf dem gepoolten klinischen Effektschätzer aus den im medizinischen Teil evaluierten Studien und dem Maximalwert der Kosten in den evaluierten ökonomischen Studien.

C.5 Ergebnisse

C.5.1 Literaturrecherche

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 30 Publikationen mit den verwendeten Suchwortkombinationen und Kosten identifiziert. Ferner stellten zwei der kontaktierten Experten bislang unveröffentlichte Studien zur Verfügung^{20,21}, eine weitere Publikation zu Kosten wurde in der Handsuche gefunden. Die insgesamt 33 Publikationen wurden unabhängig von einem klinischen und einem methodischen Experten gelesen, bewertet und gegebenenfalls ausgeschlossen. Tabelle 4 stellt die Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund dar. Alle in Tabelle 4 aufgelisteten Publikationen gaben keinerlei Auskunft zu Kostenaspekten des IVUS in Diagnostik und Intervention. Die Referenzen der ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang nochmals getrennt aufgeführt.

Tabelle 4: Auflistung der ausgeschlossenen Publikationen zu Kosten unter Angabe des Ausschlussgrundes

Ausschlussgrund	Anzahl	Publikation (Referenzen)
Rein methodische Beschreibungen	4	74-77
Primärliteratur ohne Angaben zu Kosten ¹	11	32,78-87
Review ohne Angaben zu Kosten ²	6	78,88-92
Ökonomische Studien zum Einsatz der Angiographie	1	63
Pharmakologische Studien	1	93
Studien zu Interventionen ohne IVUS-Führung	1	94
Publikationen einer Studie mit identischen Ergebnissen von zwei unterschiedlichen Autoren veröffentlicht	1	95
Keine Beurteilung von IVUS	2	96,97
Publikation konnte nicht geliefert werden	1	98
Studie zum 3D-IVUs	1	99
Kosten zu IVUS nur als Randbemerkung	1	100
Insgesamt	30	

¹Diese Publikationen wurden anhand der Checklisten 2a und 2b¹⁴ im medizinischen Teil des Assessments bewertet und ggf. bei den medizinischen Fragestellungen berücksichtigt.

²Diese Publikationen wurden anhand der Checklisten 1a und 1b¹⁴ im medizinischen Teil des Assessments bewertet und ggf. bei den medizinischen Fragestellungen berücksichtigt.

Drei Publikationen zu Kostenaspekten wurden im weiteren berücksichtigt¹⁹⁻²¹:

1. Talley JD, Mauldin PD, Becker ER, Stikovac M, Leesar MA. Cost and therapeutic modification of intracoronary ultrasound-assisted coronary angioplasty. *American Journal of Cardiology* 1996;77(15):1278-1282
2. Moussa I, Colombo A, Moses J. Intra-procedural resource utilization and cost associated with coronary stenting: A comparison between angiographic guidance and various intravascular ultrasound guidance strategies. Unveröffentlicht 1999.
3. Frey A. Quantifying the additional costs of intracoronary ultrasound imaging for elective coronary interventions - Economic analysis of a randomized clinical trial. Unveröffentlicht 1999.

Die drei berücksichtigten Publikationen untersuchten die anfallenden Kosten bei unterschiedlicher Interventionsstrategie. Es konnten keine Publikationen zu Kostenaspekten beim Einsatz des IVUS in der Diagnostik oder in der Routinekontrolle bei Patienten nach Herztransplantation gefunden werden.

Aus diesem Grund beschränkt sich die weitere Bearbeitung innerhalb der vorliegenden Evaluation auf die folgende Teilkomponente der eingangs formulierten Fragestellung:

In welcher Relation stehen die durch den Einsatz von IVUS bedingten zusätzlichen Kosten zur zusätzlich erzielten medizinischen Effektivität bei der Intervention der koronaren Herzerkrankung?

C.5.2 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien

Im folgenden Abschnitt erfolgt eine kurze Beschreibung der drei relevanten ökonomischen Publikationen unter Nutzung der Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien, mit dem Ziel, die wesentlichen Punkte der einzelnen Studien wie Fragestellung, Methodik und Ergebnisse knapp und präzise darzustellen.

**Talley JD, Mauldin PD, Becker ER, Stikovac M, Leesar M:
Cost and Therapeutic Modification of Intracoronary Ultrasound-Assisted Coronary Angioplasty.
American Journal of Cardiology, 1996; 77: 1278-1282.**

1 Fragestellung und Evaluationsrahmen

1.1 Technologie

Die IVUS-geführte Stentimplantation wird als zu untersuchende Technologie der angiographisch geführten Stentimplantation als etablierter Alternativtechnologie gegenübergestellt. Dabei wird bei der IVUS-geführten Stentimplantation zwischen zwei Varianten unterschieden: (a) der rein postinterventionellen Verwendung von IVUS und (b) der prä- und postinterventionellen Verwendung von IVUS.

1.2 Fragestellung

Es wurden zwei Fragestellungen formuliert:

- Vergleich der Kosten IVUS-geführter Angioplastien mit den Kosten der Standard-Angioplastie.
- Abschätzung der Häufigkeit von Therapiewechseln nach IVUS-Bildgebung und der dadurch entstehenden Kosten.

1.3 Perspektive

Es wurde die Perspektive des Krankenhauses eingenommen.

1.4 Zeithorizont

Es wurden keine Angaben zum Rekrutierungszeitraum gemacht. Der Studienzeitraum bezog sich ausschließlich auf den Krankenhausaufenthalt, der mit der Index-Intervention verbunden war und postprozedurale Arztbesuche im Follow-Up. Der Follow-Up-Zeitraum wurde nicht angegeben.

1.5 Art der ökonomischen Evaluation

Der gesundheitsökonomische Studientyp wird nicht explizit genannt. Fragestellung und durchgeführte Analyse entsprechen einer Kosten-Minimierungs-Analyse für die drei potentiellen Strategien.

2 Studiendesign und Studienpopulation

2.1 Studientyp

Es liegt eine Primärstudie vor. Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie mit konsekutiven Patienten.

Datenquelle für Preise: Arztkosten wurden berechnet aus einer ressourcen-basierten relativen Werteskala und anschließender Umrechnung mit dem Medicare-Umwandlungsfaktors in absolute Beträge in US\$. Die Krankenhauskosten wurden im Bottom-Up Ansatz ermittelt.

2.2 Datierung der zugrundeliegenden Daten

Es liegen keine Angaben bezüglich des Zeitpunktes bzw. des Zeitraumes der Datenerhebung vor.

2.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst 100 konsekutive Patienten. Ausgeschlossen wurden 13 Patienten wegen einer Mehrgefäß-Angioplastie. Die Einteilung der Patienten erfolgte in drei Gruppen gemäß vorher definierter anatomischer Eigenschaften*.

Gruppe A:	Angiographisch geführte Angioplastie.	mit ≥ 1 der definierten Kriterien (37 Patienten)
Gruppe B:	Angioplastie mit postinterventioneller IVUS-Untersuchung	mit keinem der definierten Kriterien, aber die Stenose war zu eng um sicher passiert werden zu können (23 Patienten)
Gruppe C:	Angioplastie mit prä- und postinterventioneller IVUS-Untersuchung	mit keinem der definierten Kriterien (27 Patienten)

**Proximale Gefäßgröße $\geq 2\text{mm}$, Windung des proximalen Gefäßsegmentes $<45^\circ$, Abknickung im Bereich der Stenose $<45^\circ$, Schwere der Stenose $<90\%$ Diameterstenose*

Das mittlere Alter betrug in Gruppe A: 52 ± 13 Jahre, in Gruppe B: 54 ± 10 Jahre, in Gruppe C: 58 ± 10 Jahre, der Anteil an Männern in Gruppe A: 65%, Gruppe B: 60%, Gruppe C: 75%.

2.4 Setting

Tangierte Versorgungsstrukturen waren das Herzkatheterlabor sowie Strukturen der stationären Versorgung.

Der klinische wie auch der ökonomische Teil der Studie wurden in den USA durchgeführt.

2.5 Spezifikation der Technologie

Es wurde folgender Katheter für die IVUS-Untersuchung verwendet: 3,5 French, elektronischer Ultraschallkatheter mit 20 MHz (Endosonics Inc., Pleasanton, CA, USA).

Zur Erhebung der Häufigkeit der Therapiewechsel aufgrund der IVUS-Bildgebung erfolgte der Vergleich der durchgeführten Therapie mit dem Therapievorschlag eines unabhängigen Arztes, basierend auf dem letzten präinterventionellen Angiographiebild.

Detaillierte Kriterien zur Erfolgsbeurteilung der Angioplastie wurden nicht angegeben.

3 Gesundheitseffekte

Retrospektive Kohortenstudie

Es wurden keine Gesundheitseffekte definiert. Damit entfällt die Sektion "Gesundheitseffekte".

4 Kosten

4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen

Berücksichtigt wurden die Krankenhaus- und Arztkosten als direkte medizinische Kosten.

4.2 Beschreibung des Mengengerüsts

Die Erstellung des Mengengerüsts erfolgte durch Aufteilung in Kosten im Katheterlabor und postprozedurale Kosten. Es erfolgte eine separate Spezifikation der einzelnen Mengen:

Kosten für Herzkatheterlabor: Ausstattung, Material, Personal (Krankenschwestern, radiologisch-technische Assistenten, Ärzte).

Kosten post-prozedural: Kosten für das Krankenhausbett (Intensivstation oder Allgemeinstation), ärztliches Personal, Medikation, Laborkosten, radiologische Untersuchungen

4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts

Das Bezugsjahr für die Kosten der Behandlung wurde nicht genannt. Es wurden administrative Preise verwendet. Der Medicare-Umrechnungsfaktor von \$31,92 pro Punkteinheit wurde angesetzt, um prozedurspezifische Punktwerte in Kosten umzurechnen.

4.4 Währung

Die bei der Angabe der Preise zugrundeliegende Währung waren Amerikanische Dollar (US\$).

5 Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

6 Ergebnisse

6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte

Entfällt.

6.2 Ermittelte Kosten

Die Gesamtkosten des Eingriffes betrugen in Gruppe A: $\$5326 \pm 1135$, Gruppe B: $\$6815 \pm 1276$, Gruppe C: $\$7240 \pm 1494$. Ein globaler Test (Varianzanalyse) ergab einen signifikanten Unterschied der drei Gruppen ($p < 0,0001$). Die Gesamtkosten der Gruppe A unterschieden sich signifikant von den Gesamtkosten der Gruppe B und C (jeweils $p < 0,05$). Signifikanzwerte für den Vergleich der Gesamtkosten von Gruppe B und C wurden nicht berichtet.

Inkrementelle Kosten: Der präinterventionelle IVUS erhöht die Kosten der Koronarangiographie um ca. 30% ($\$1500$), der prä- und postinterventionelle IVUS erhöht die Kosten der Koronarangiographie um etwa $\$1900$.

Eine Therapieumstellung nach IVUS-Bildgebung erfolgte bei 18 Patienten (36%). Die Kosten der modifizierten Therapie lagen im Vergleich zur geplanten Therapie bei $\$6184 \pm 1254$ vs. $\$6130 \pm 1157$.

6.3 Synthese von Kosten und Effekten

Entfällt.

7 Behandlung von Unsicherheiten

Es lagen keine Ausführungen zur Behandlung von Unsicherheiten vor.

8 Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse

Die Autoren sahen Schwächen der Arbeit in der kleinen Fallzahl, der fehlenden Randomisierung und dem kurzem Follow-Up.

8.2 Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist limitiert durch die Patientenselektion (keine komplexe Stenosemorphologie, Ballondilatation als Interventionsmethode).

8.3 Schlussfolgerungen

Trotz höherer Kosten kann der IVUS angiographisch und klinisch sichtbare Vorteile bieten. Er ist in der Diagnostik komplexer Gefäßläsionen und Optimierung der Interventionsergebnisse wertvoll.

9 Kommentar

Die Studie beschränkt sich auf die Erhebung der Kosten für den Eingriff und den dadurch bedingten Krankenhausaufenthalt. Wesentliche Kostenaspekte durch Folgekosten nach Frühkomplikationen oder Spätkomplikationen (z.B. Restenose und sich daraus ergebende Re-Interventionen) werden dabei nicht berücksichtigt und Sensitivitätsanalysen zu den Kosten wurden nicht durchgeführt. Durch die fehlende Erhebung der medizinischen Effektivität können die errechneten Kosten nicht in Bezug zur Effektivität gestellt werden. Die Gesamtkosten der drei untersuchten Gruppen sind nur unter der Annahme vergleichbar, dass die klinischen und angiographischen Ergebnisse bei den drei Interventionsschemata gleich sind, was aber in der Studie nicht nachgewiesen wurde. Ferner ist auf die von den Autoren genannte Limitation der geringen Fallzahl, der fehlenden Randomisierung und des kurzen Follow-Up hinzuweisen. Wegen der genannten Limitationen und der fehlenden Transparenz in der Erhebung der Kosten (fehlende Angaben zum Zeitrahmen und der Art der Preise) können die Kostendaten nicht ohne Weiteres für weitere Kosten-Effektivitäts-Berechnungen oder Modellierungen übernommen werden.

Moussa I, Colombo A, Moses J:
Intra-Procedural Resource Utilization and Cost Associated with Coronary Stenting: A Comparison Between Angiographic Guidance and Various Intravascular Ultrasound Guidance Strategies.
Unveröffentlicht.

1 Fragestellung und Evaluationsrahmen

1.1 Technologie

Die IVUS-geführte Stentimplantation wird als zu untersuchende Technologie der angiographisch geführten Stentimplantation als etablierter Alternativtechnologie gegenübergestellt. Dabei wird bei der IVUS-geführten Stentimplantation zwischen zwei Varianten unterschieden: (a) der rein postinterventionellen Verwendung von IVUS und (b) der prä- und postinterventionellen Verwendung von IVUS.

1.2 Fragestellung

Folgende Hypothese soll überprüft werden:

Die IVUS-Bildgebung vor einer Intervention gleicht die dadurch entstandenen zusätzlichen Kosten aus, wenn die durch IVUS-Untersuchung gewonnenen Informationen gewinnbringend genutzt werden.

1.3 Perspektive

Es wurden keine Angaben zur Wahl der Perspektive gemacht.

1.4 Zeithorizont

Der Zeithorizont bezieht sich auf den Index-Krankenhausaufenthalt im Zusammenhang mit der Intervention.

1.5 Art der ökonomischen Evaluation

Der gesundheitsökonomische Studientyp wird nicht explizit genannt. Fragestellung und durchgeführte Analyse entsprechen einer Kosten-Minimierungs-Analyse für die drei potentiellen Strategien. Die Überlegenheit IVUS-geführter Interventionen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit wird explizit vorausgesetzt.

2 Studiendesign und Studienpopulation

2.1 Studientyp

Es liegt eine Primärstudie vor. Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit konsekutiven Patienten.

Die Daten zur medizinischen Effektivität entstammen der zugrunde liegenden retrospektiven Studie, weitere Angaben werden nicht gemacht. Zur Datenquelle der Preise wurden ebenfalls keine Angaben gemacht.

2.2 Datierung der zugrundeliegenden Daten

Die verbrauchten Ressourcen beziehen sich auf den Zeitraum 9/96 bis 10/97. Zur Datierung der Preise liegen keine weiteren Angaben vor.

2.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst 438 konsekutive Patienten mit Indikation zur Stentimplantation an einer Stenose. Es erfolgte die Einteilung der Patienten in drei Gruppen anhand der Art der durchgeführten Intervention:

Gruppe A: Prä- und postinterventionelle IVUS-Untersuchung bei Stentimplantation (123 Patienten)

Gruppe B: Nur postinterventionelle IVUS-Untersuchung bei Stentimplantation (82 Patienten)

Gruppe C: Angiographisch geführte Stentimplantation (223 Patienten)

Das mittlere Alter betrug in Gruppe A: 62 ± 11 Jahre, Gruppe B: 62 ± 12 Jahre, Gruppe C: 63 ± 12 Jahre, der prozentuale Anteil an Männern in Gruppe A: 73%, Gruppe B: 70%, Gruppe C: 70%.

2.4 Setting

Tangierte Versorgungsstrukturen waren das Herzkatheterlabor, sowie Strukturen der stationären Versorgung.

Der klinische wie auch der ökonomische Teil der Studie wurden in den USA durchgeführt.

2.5 Spezifikation der Technologie

Es wurde folgender Katheter für die IVUS-Untersuchung verwendet: 3,2 French-Monorail-System mit 30 MHz Ultraschallwandler (Ultracross 3.2, Boston Scientific Corporation, Sunnyvale, CA, USA).

Es liegen keine Angaben zur Verblindung bei der Vermessung der Angiographie- und IVUS-Untersuchungsergebnisse vor.

Das optimale Ergebnis einer angiographisch geführten Stentimplantation lag bei visueller Schätzung von $<10\%$ residualer Diameterstenose vor. IVUS-Kriterien für optimale Stentimplantation sind in der Arbeit nicht definiert.

3 Gesundheitseffekte

Retrospektive Kohortenstudie

3.1 Untersuchte Zielgrößen

Primäre Zielgrößen waren der MLD (Minimaler Lumendiameter) und die prozentuale Diameterstenose. Ferner erfolgte die Bestimmung folgender Parameter: Major Adverse Cardiac Events (MACE), Referenzdiameter, Stenosenlänge, Ballongröße, Inflationsdruck, Verhältnis Ballon/Gefäß und minimale Lumenquerschnittsfläche

3.2 Ein-/Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren der Gebrauch eines intrakoronaren Drahtes zur Doppler-Flussmessung (FloWire), Durchführung einer Atherektomie vor der Stentimplantation und der totale Gefäßverschluss.

3.3 Rekrutierungsmodus

Es wurden retrospektiv die Daten der konsekutiven Patienten zwischen 9/96 und 10/97 erhoben.

3.4 Teilnehmerate

Nicht relevant.

3.5 Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse

Das Interventionsschema Angiographie mit Stentimplantation wurde lediglich umrissen bzw. auf andere Quellen verwiesen. Die Beschreibung der Bildgebung mittels IVUS wurde detailliert beschrieben. Eine Definition der primären Zielgrößen (MLD, prozentuale Diameterstenose) sowie Angaben zur Vergleichbarkeit der Erhebung durch Angiographie bzw. IVUS erfolgte nicht. IVUS-Kriterien für optimale Stentimplantation wurden in der Arbeit nicht definiert. Ein optimales Ergebnis einer angiographisch geführten Stentimplantation lag bei visueller Schätzung von <10% residualer Diameterstenose vor. Patientencharakteristika wurden erhoben und dargestellt.

3.6 Auswertung der Studie

Es liegen keine Angaben zur Verblindung der Kriterienerfassung nach der Intervention vor.

3.7 Drop-Outs

Keine Angaben (nicht relevant, weil Follow-Up dem Krankenhausaufenthalt entspricht).

3.8 Ergebnisse der Studie

Die Präsentation der Ergebnisse erfolgte deskriptiv unter Anwendung statistischer Testverfahren (Angabe des p-Wertes, keine Konfidenzintervalle). Es wurden keine inkrementellen Effekte berechnet.

Wichtigste Ergebnisse:

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
MLD präinterventionell:	0,94±0,52	0,90±0,49	0,88±0,38
MLD postinterventionell:	3,15±0,56	3,26±0,58	3,19±0,59
Prozentuale Diameterstenose prä-interventionell:	69,39±13,08	70,85±11,33	70,67±11,00
Prozentuale Diameterstenose postinterventionell:	11,00±6,86	10,49±5,96	10,67±7,17
MACE-Rate	1,6%	3,7%	2,2%.

Der Unterschied bezüglich der MACE-Raten war nicht signifikant.

3.9 Effektmaße für die ökonomische Analyse

Nicht relevant.

4 Kosten*4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen*

Berücksichtigt wurden die Materialkosten als direkte medizinische Kosten.

4.2 Beschreibung des Mengengerüsts

Berücksichtigt wurde folgendes Material: Führungskatheter, Führungsdrähte, Ballons, Stents, Menge an Kontrastmittel, IVUS-Katheter.

4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts

Die Berechnung der Gesamtkosten erfolgte durch Multiplikation der Anzahl verbrauchten Materials mit dem Preis. Die Quelle der Preise ist nicht genannt; das Bezugsjahr für die Kosten der Behandlung wurde nicht genannt. Das folgende aufgelistete Material wurde mit den aufgeführten Preisen bewertet:

Führungskatheter:	je \$70
Führungsdraht:	je \$125
Ballon:	je \$325
Stent:	je \$1500
Menge an Kontrastmittel:	\$0,26 pro Einheit
IVUS-Katheter:	je \$625

4.4 Währung

Die bei der Angabe der Preise zugrunde liegende Währung waren Amerikanische Dollar (US\$).

5 Diskontierung

Eine Diskontierung wurde aufgrund des kurzen Zeithorizontes nicht durchgeführt.

6 Ergebnisse

6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte

Medizinische Effektivität nach eigener Berechnung:

Maß	Berechnung	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Bewertung des akut gewonnenen Lumendiameters	Veränderung des minimalen Lumendiameters (post minus prä)	2,21	2,36	2,31
Beurteilung der Abnahme der prozentualen Diame-terstenose	Veränderung der prozentualen Diameterstenose (prä minus post)	58,39	60,36	60,00

Die Autoren berichten allerdings, dass sich sowohl bezüglich des postprozeduralen Lumendiameters als auch bezüglich der postprozeduralen prozentualen Diame-terstenose keine signifikanten Unterschiede beim paarweisen Vergleich der drei Gruppen ergeben haben.

6.2 Ermittelte Kosten

Die Materialkosten betragen in Gruppe A: \$3537±996, in Gruppe B: \$4345±1592 und in Gruppe C: \$3210±1800.

Inkrementelle Kosten errechnen sich wie folgt:

Gruppe A vs. Gruppe C:	\$ 327	p >0,05
Gruppe A vs. Gruppe B:	\$ -808	p < 0,0001
Gruppe C vs. Gruppe B:	\$ -1135	p < 0,0001

Die reduzierten Kosten von Gruppe A (prä- und postinterventioneller IVUS) versus Gruppe B (nur postinterventioneller IVUS) sind auf den reduzierten Verbrauch an Bal-lons bzw. Stents bei Gruppe A zurückzuführen. Aufgrund des prainterventionellen IVUS konnte häufiger ein Ballon bzw. Stent optimaler Größe ausgewählt werden und somit die Anzahl weiterer Aufdehnungen nach der finalen IVUS-Untersuchung redu-ziert werden.

6.3 Synthese von Kosten und Effekten

Obwohl in der Studie sowohl Daten zu medizinischen Effekten als auch zu Kosten ermittelt und berichtet werden, wurde eine Zusammenführung im Sinne eines Kosteneffektivitätsverhältnisses nicht durchgeführt.

7 Behandlung von Unsicherheiten

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der IVUS-Katheter-Kosten durchgeführt. Diese resultierte in 10% geringeren Kosten in Gruppe A verglichen mit Gruppe C.

8 Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse

Die Autoren sahen die Grenzen ihrer Arbeit im retrospektiven Studiendesign mit damit verbundenem "Selektionsfehler" bezüglich der Anwendung der verschiedenen Strategien. Anmerkung zur Bezeichnung dieses Fehlers s. Kapitel "Kommentar" zu dieser Studie.

8.2 Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund eines potentiellen "Selektionsfehlers" limitiert.

Anmerkung zur Generalisierbarkeit s. Kapitel "Kommentar" zu dieser Studie.

8.3 Schlussfolgerungen

IVUS-Bildgebung vor und nach Stentimplantation erhöht nicht die Kosten der Intervention, verglichen zur angiographisch geführten Stentimplantation, während durch die postinterventionelle IVUS-Bildgebung allein die Kosten steigen können. Dies zeigt, dass dem präinterventionellem IVUS eine Schlüsselrolle in kosteneffektiven Überlegungen der klinischen Praxis zukommt.

9 Kommentar

Die Studie beschränkt sich auf die Erhebung der Materialkosten. Wesentliche Kosten entstehen aber insbesondere durch Personalkosten und die Kosten für den stationären Aufenthalt. Diese Kostenaspekte werden in dieser Studie nicht ermittelt, ebenso wenig wie die Kosten durch Früh- und Spätkomplikationen. Positiv hervorzuheben ist die Sensitivitätsanalyse, in der die IVUS-Katheter-Kosten auf Null gesetzt werden. Die gleichzeitige Erhebung der medizinischen Effektivität ist im Ansatz sinnvoll, jedoch ist für eine abschließende Entscheidung die Erfassung von medizinischen Langzeitkonsequenzen erforderlich.

Eine Zusammenführung der Ergebnisse zur medizinischen Effektivität und der Ergebnisse zu den Kosteneffekten fehlt. Dies mag auch angesichts dreier Gesichtspunkte nicht sinnvoll sein: (1) ein Kosteneffektivitätsmaß, Kosten pro mm gewonnener Lumendiameter oder Kosten pro Prozent reduzierte Diameterstenose, ergibt keine direkt verständliche und sinnvolle Maßzahl; (2) die Unterschiede der postprozeduralen Ergebnisse zur berichteten medizinischen Effektivität sind nicht signifikant, was den Ansatz einer Kostenminimierungsstudie nahe legt. Diese geht von der Annahme aus, dass keine Unterschiede bezüglich der medizinischen Effektivität bestehen und deshalb nur die Kosten verglichen werden müssen. Es bleibt allerdings unklar, aus welchem Grund die Autoren auf eine Zusammenführung der Ergebnisse zu medizinischer Effektivität und Kosten verzichten. Die Autoren dieses HTA-Reports sahen von eigenen post-hoc Berechnungen zur Kosten-Effektivität aus den beiden genannten Gründen ab.

Grundsätzlich sollten vor Erhebung klinischer Effektdaten diese definiert werden, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten (z.B. ist ein durch Angiographie erhobener MLD nicht mit einem mittels IVUS erhobenen MLD vergleichbar). Durch die fehlende Transparenz in der Erhebung der Kosten (Quelle und Art der Preise) sind die Kostendaten nicht für weitere Kosten-Effektivitäts-Berechnungen bzw. entscheidungsanalytische Modellierungen geeignet. Die formulierte Fragestellung kann aufgrund dieser Studie nicht abschließend beantwortet werden.

Die Autoren sahen die Grenzen ihrer Arbeit im retrospektiven Studiendesign mit dadurch bedingtem "Selektionsfehler" bezüglich der Anwendung der verschiedenen Strategien. Die korrekte epidemiologische Bezeichnung dieses Fehlers ist "Confounding", d.h. eine systematische Verzerrung der Ergebnisse durch in Design oder Analyse nicht berücksichtigte Störgrößen. Dieser Fehler wird als Grund für eine mangelnde Generalisierung angegeben. Dazu ist zu bemerken, dass Confounding im Gegensatz zu einem Selektionsfehler zunächst die interne Validität der Studienergebnisse limitiert. Da die interne Validität Voraussetzung für eine externe Validität (Generalisierbarkeit) darstellt, sind die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft auch für andere Studienpopulationen eingeschränkt.

Frey AW:**Quantifying the Additional Costs of Intracoronary Ultrasound Imaging for Elective Coronary Interventions-Economic Analysis of a Randomized Clinical Trial. Unveröffentlicht.****1 Fragestellung und Evaluationsrahmen***1.1 Technologie*

Die IVUS-geführte Angioplastie wird als zu untersuchende Technologie der angiographisch geführten Angioplastie als etablierter Alternativtechnologie gegenübergestellt.

1.2 Fragestellung

Kann die Strategie einer IVUS-geführten PTCA und Stenting (SIPS: Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting) die klinischen und angiographischen Ergebnisse ohne zusätzliche Kosten verbessern?

1.3 Perspektive

Es wurden keine Angaben zur Wahl der Perspektive gemacht.

1.4 Zeithorizont

Die Patientenrekrutierung erfolgte zwischen 2/96 und 5/96. Die Preise für Materialkosten wurden 4/96 erhoben. Der Studienzeitraum für medizinische Effektivität und Kosten bezog sich ausschließlich auf den Krankenhausaufenthalt, der mit der Index-Intervention und ggf. Komplikationen verbunden war. Die mittlere Hospitalisierungsdauer war für die IVUS-Gruppe 5,9 Tage ($\pm 2,9$) und für die Angiographie-Gruppe 6,3 Tage ($\pm 3,9$).

1.5 Art der ökonomischen Evaluation

Der gesundheitsökonomische Studientyp wird nicht explizit genannt. Kosten und medizinische Effektivität der IVUS-geführten Strategie und der angiographisch geführten Strategie werden gegenübergestellt. Die Analyse enthält damit Elemente einer Kosten-Effektivitäts-Analyse, jedoch wird kein Verhältnis zwischen Kosten und Effektivität errechnet.

2 Studiendesign und Studienpopulation*2.1 Studientyp*

Es liegt eine Primärstudie vor. Die medizinische Effektivität wurde im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ermittelt.

Die Daten zur medizinischen Effektivität stammen aus der zugrunde liegenden randomisierten klinischen Studie (SIPS). Zur Datenquelle der Preise wurden nur einge-

schränkt Angaben gemacht, sie beruhen teils auf krankenhausinternen Berechnungen.

2.2 Datierung der zugrundeliegenden Daten

Die medizinischen Effekte wurden bis zur Krankenhausentlassung der Patienten erfasst. Die Preise der Materialkosten beziehen sich auf April 1996.

2.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst 269 konsekutive Patienten mit 356 Stenosen, die in zwei Gruppen randomisiert wurden.

IVUS-Gruppe: 121 Patienten mit 166 Läsionen

Angiographie-Gruppe: 148 Patienten mit 190 Läsionen

Das mittlere Alter betrug in der IVUS-Gruppe: 61,2±8,1 Jahre, Angiographie-Gruppe: 60,7±9,6 Jahre. Der prozentuale Anteil an Männern in der IVUS-Gruppe lag bei 82% in der Angiographie-Gruppe bei 76%.

2.4 Setting

Tangierte Versorgungsstrukturen waren das Herzkatheterlabor sowie Strukturen der stationären Versorgung.

Der klinische wie auch der ökonomische Teil der Studie wurden in Bad Krozingen, Deutschland, durchgeführt.

2.5 Spezifikation der Technologie

Die IVUS-geführte Intervention erfolgte mittels eines kombinierten IVUS-Ballonkatheters mit variablen Durchmesser (Oracle Focus™, EndoSonics/Cordis, Pleasanton, USA).

Indikation zur Stentimplantation waren schwere Dissektionen (NHLBI Typ D, F, und instabile Typ C), ausgeprägter Recoil oder suboptimale PTCA-Ergebnisse.

Optimale Ergebnisse nach Intervention lagen bei Erfüllung folgender Kriterien vor: prozentuale Diameterstenose <25% bei visueller Schätzung des angiographischen Ergebnisses und minimale Lumenfläche (MLA) ≤ 65% der Referenzlumenfläche (bei IVUS-Führung). IVUS-Kriterien für optimale Stentimplantation wurden nach den MUSIC-Kriterien definiert (siehe Anhang 3: IVUS-Kriterien MUSIC-Studie).

3 Gesundheitseffekte

Interventionsstudie

3.1 Untersuchte Zielgrößen

Zielgrößen waren der MLD (minimaler Lumendiameter), Acute Gain (Differenz zwischen postinterventionellem MLD und präinterventionellem MLD) und die Major Adverse Cardiac Events (MACE).

3.2 Ein-/Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren akuter Myokardinfarkt und totaler Gefäßverschluss.

3.3 Rekrutierungsmodus

Die Patienten wurden zwischen 2/96 und 5/96 konsekutiv rekrutiert. Die Zuteilung zum Interventionsverfahren erfolgte randomisiert.

3.4 Teilnehmerate

Keine Angaben.

3.5 Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse

Es liegt keine methodische Beschreibung der IVUS- bzw. angiographisch geführten Intervention vor. Eine Definition der primären Zielgrößen (MLD, Acute Gain) sowie Angaben zur Vergleichbarkeit der Erhebung durch Angiographie bzw. IVUS erfolgte nicht. Kriterien für optimale Stentimplantation wurden formuliert. Patientencharakteristika wurden erhoben und dargestellt.

3.6 Auswertung der Studie

Keine Angaben über die Verblindung der bei der Bestimmung der Kriterienerfüllung nach der Intervention.

3.7 Drop-Outs

Keine Angaben (nicht relevant, weil Follow-Up dem Krankenhausaufenthalt entspricht).

3.8 Ergebnisse der Studie

Die Präsentation der Ergebnisse erfolgte deskriptiv unter Anwendung statistischer Testverfahren (Angabe des p-Wertes, keine Konfidenzintervalle). Es wurden keine inkrementellen Effekte berechnet.

Wichtigste Ergebnisse:

	IVUS-Gruppe	Angiographie-Gruppe	p-Wert
MLD postinterventionell	2,70±0,59	2,54±0,65	p<0,05
Acute Gain	2,05±0,66 mm	1,66±0,71 mm	p<0,0001
MACE-Rate	2,3%	6,9%	p=0,065
Dauer des stationären Aufenthaltes	5,9±2,9 Tage	6,3±3,9	p=0,40
Dauer des Eingriffs	65,2±3,1 min/Läsion	60,5±34,0 min/Läsion	p=0,18

3.9 Effektmaße für die ökonomische Analyse

Ein primäres Effektmaß, auf das die Kosten zu beziehen sind, wurde nicht angegeben.

4. Kosten*4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen*

Berücksichtigt wurden direkte medizinische Kosten.

4.2 Beschreibung des Mengengerüsts

Die Erstellung des Mengengerüsts erfolgte nach spezifizierten Kostengruppen (Patientenkosten, Personalkosten, Fixkosten, Einwegmaterial, Kosten durch Komplikationen). Medikamentenkosten wurden explizit ausgeschlossen.

4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts

Preisangaben fehlen weitgehend. Krankenhauskosten basierten auf internen Kalkulationen (Preise nicht angegeben). Personalkosten basierten auf Prozedurzeiten, multipliziert mit gemittelten Personalsätzen (keine Preisangaben). Für die Laborfixkosten wurde ein Betrag von 1000 DM/Stunde veranschlagt zuzüglich eines Pauschalbetrages von 200 DM/Fall für Personalkosten und Gerätekosten in der IVUS-Gruppe. Der Verbrauch von Einwegmaterial wurde mit den aktuellen Gebühren bewertet. Komplikationskosten basierten auf aktuellen Gebühren (keine Preisangaben).

4.4 Währung

Die bei der Angabe der Preise zugrunde liegende Währung war Deutsche Mark (DM).

5 Diskontierung

Entfällt aufgrund des kurzen Studienzeitraumes (Krankenhausaufenthalt).

6 Ergebnisse

6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte

MLD postinterventionell: IVUS-Gruppe: $2,70 \pm 0,59$ mm, Angiographie-Gruppe: $2,54 \pm 0,65$ mm

Acute Gain: IVUS-Gruppe: $2,05 \pm 0,66$, Angiographie-Gruppe: $1,66 \pm 0,71$

MACE: IVUS-Gruppe: 2,3%, Angiographie-Gruppe: 6,9%

Es wurden keine Angaben zu inkrementellen medizinischen Effektivität gemacht.

6.2 Ermittelte Kosten

Die Gesamtkosten betragen in der IVUS-Gruppe (Mittelwert \pm SD): 7748 ± 3137 DM/Läsion in der Angiographie-Gruppe: 7409 ± 5497 DM/Läsion. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,48$). Nach Bewertung des Mengengerüsts ergeben sich folgende aufgeschlüsselte Kosten für die IVUS-Gruppe: Krankenhauskosten: 3263 ± 1837 DM/Patient, Personalkosten: 435 ± 206 DM/Läsion, Fixkosten: 1245 ± 540 DM/Läsion, Einwegmaterial: 3504 ± 1547 DM/Läsion, Kosten durch Frühkomplikationen: 248 ± 1080 DM/Prozedur. Analog ergeben sich für die Angiographie-Gruppe: Krankenhauskosten: 3757 ± 2549 DM/Patient, Personalkosten: 403 ± 226 DM/Läsion, Fixkosten: 1175 ± 585 DM/Läsion, Einwegmaterial: 2440 ± 1564 DM/Läsion, Kosten durch Komplikationen: 742 ± 3399 DM/Prozedur.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fanden sich in den Kosten für Einwegmaterial ($p < 0,0001$) aufgrund der höheren Kosten für den kombinierten IVUS-Katheter und bei den Patientenkosten für Allgeminstationen (IVUS: 2709 ± 1467 DM vs. Angiographie: 3169 ± 2001 DM, $p=0,04$)

6.3 Synthese von Kosten und Effekten

Eine Zusammenführung der Kosten und medizinischer Effektivität als inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis wurde nicht durchgeführt.

7 Behandlung von Unsicherheiten

Zur Behandlung von Unsicherheiten wurde eine Sensitivitätsanalyse zur Testung des Einflusses der Kosten des kombinierten IVUS-Katheters auf die inkrementellen Gesamtkosten durchgeführt. Eine Reduktion um 10-15% des Preises für den kombinierten IVUS-Katheter erbrachte identische Gesamtkosten in beiden Gruppen.

8 Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse

Aufgrund des Studiendesigns konnten keine Kosten für das Follow-Up erhoben werden. Da nach sechs Monaten eine Kontrollangiographie geplant war, ist damit zu rechnen, dass aufgrund der Angiographieergebnisse auch bei klinisch unauffälligen Patienten bereits pathologische Befunde erhoben werden. Die Randomisierung in Angiographie- und IVUS-Gruppe hatte keinen Einfluss auf die Entscheidung zur Stentimplantation, d.h. die IVUS-Bildgebung hatte einen Einfluss auf die Entscheidung zur Stentimplantation.

8.2 Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)

Da es sich bei der Studienpopulation um eine konsekutive Patientengruppe handelt, kann von einer guten Übertragbarkeit auf Zentren mit ähnlicher Ausstattung und Expertise ausgegangen werden. Eine Übertragung der Ergebnisse auf den Einsatz der IVUS-geführten Intervention ist allgemein - auch nach Angaben der Autoren der Publikation - nicht zulässig, da die Verwendung eines kombinierten IVUS-Katheters Einfluss auf die Dauer des Eingriffs nimmt und bezüglich der reduzierten Revaskularisationsrate nicht zwischen den Effekten des speziellen Ballons und der IVUS-Bildgebung getrennt werden kann. Ferner ist die Übertragbarkeit auf Krankenhäuser derselben Versorgungsstufe beschränkt, da die Studie an einem Krankenhaus der III. Versorgungsstufe durchgeführt wurde, was zu häufigeren Eingriffen und damit verminderten Fixkosten führt.

Da das angewandte Setting ein typisches Setting innerhalb des deutschen Versorgungssystems darstellt, sind die Daten insbesondere für Deutschland relevant.

8.3 Schlussfolgerungen

Die IVUS-Bildgebung kann bei elektiven Interventionen mit nur minimalen zusätzlichen Kosten eingesetzt werden. Die höheren Kosten bei der Anschaffung eines kombinierten IVUS-Katheters werden weitgehend durch die Einsparungen durch reduzierte Revaskularisationsraten während des Krankenhausaufenthaltes kompensiert.

9 Kommentar

Teils wurden für Kosten tatsächliche Kosten zugrunde gelegt (Einwegmaterial), teils wurden versorgungsniveau-adjustierte, aktuelle Gebührensätze verwendet (z.B. Krankenhauskosten). Jeder dieser Ansätze hat Vor- und Nachteile. Der Vorteil der Verwendung von adjustierten Gebührensätzen liegt darin, dass diese unabhängig von den Herstellerpreisen sind, die individuell von Krankenhäusern verhandelt werden. Der Nachteil der Verwendung von Gebühren, statt aktuellen Kosten, liegt in der Tatsache, dass evtl. potentielle Risikofaktoren eliminiert werden, die Konsequenz der eigentlichen Therapie sind. Bei der Routineanwendung der in dieser Studie evaluier-

ten IVUS-geführten Intervention ist jedoch davon auszugehen, dass die Herstellerpreise durch den breiteren Einsatz eher niedriger anzusetzen sind. Ferner würden sich Fixkosten bis zur Auslastung zunächst reduzieren. Die Ergebnisse sind in diesem Sinne demnach als konservativ zu bewerten, d.h. bei einem Routineeinsatz dieser Technologie in diesem Setting wären geringere Kostenunterschiede zu erwarten.

Die IVUS-geführte Intervention erfolgt mit einem speziellen, nicht routinemäßig eingesetzten Katheter. Dadurch sind die Ergebnisse zunächst nur auf den Einsatz dieser speziellen Art der Technologie generalisierbar. Wie sich die inkrementellen Kosten in einem Routinekrankenhaus anderer Versorgungsstufe darstellen, bleibt in der Analyse unbeantwortet. Positiv hervorzuheben ist die Durchführung einer Sensitivitätsanalysen zu den Kosten des kombinierten IVUS-Katheters auf die inkrementellen Gesamtkosten.

Für eine abschließende Entscheidung bezüglich der Kosten-Effektivität sind insbesondere die Langzeitkonsequenzen (z.B. Restenosen und dadurch induzierte Folgekosten) zu berücksichtigen. Das Studiendesign dieser Studie war nicht auf die Evaluation von Langzeitkonsequenzen ausgerichtet, die Studie liefert jedoch wertvolle Hinweise auf die Ereignisse und Kosten, die unmittelbar in Zusammenhang mit der Indextherapie stehen.

C.5.3 Bewertung der Studienqualität

Die für jede Studie ausgefüllten Kriterienkataloge zur Beurteilung der Studienqualität sind als Dokument 1 im Anhang (Anhang 2: Checklisten) aufgeführt.

In Tabelle 5 sind die detaillierten Ergebnisse für die 56 Kriterien der Studienqualität für jede Studie aufgelistet, um einen direkten Vergleich der drei ökonomischen Primärpublikationen zu ermöglichen. Zeilenweise wurde der durchschnittliche prozentuale Erfüllungsgrad eines jeden Qualitätskriteriums ermittelt. Dabei wurden für die einzelnen Studien nicht relevante Items aus dem Nenner gestrichen.

Tabelle 5: Beurteilung der Kostenstudien beim Einsatz von IVUS in der Intervention nach dem Erfüllungsgrad der Studienqualität

Kriterien der Studienqualität	Talley et al., 1996	Moussa et al., 1999	Frey, 1999	% der max. Punktzahl
<i>Fragestellung</i>				
1.	1	1	1	100%
2.	1/2	1/2	1/2	50%
<i>Evaluationsrahmen</i>				
3.	1	1/2	1/2	67%
4.	1/2	1/2	1/2	50%
5.	0	0	0	0%
6.	0	1	1	67%
7.	1/2	0	0	17%
8.	0	0	0	0%
9.	0	1	1	67%
10.	1	0	0	33%
<i>Analysemethoden und Modellierung</i>				
11.	1	1	0	67%
12.	nr	nr	nr	nr
13.	0	1/2	1/2	33%
14.	nr	nr	nr	nr
<i>Gesundheitseffekte</i>				
15.	nr	1/2	1/2	50%
16.	nr	1	1	100%
17.	nr	1	1/2	75%
18.	nr	nr	nr	nr
19.	nr	0	0	0%
20.	nr	nr	nr	nr
21.	nr	0	1	50%
<i>Kosten</i>				
22.	1	1	1	100%
23.	1/2	0	1/2	33%
24.	1/2	1	1/2	67%
25.	1/2	0	1/2	33%
26.	0	0	1	33%
27.	0	0	0	0%
28.	1	1	1	100%
29.	nr	nr	nr	nr
30.	nr	nr	nr	nr

<i>Diskontierung</i>				
31.	nr	nr	nr	nr
32.	nr	nr	nr	nr
33.	nr	nr	nr	nr
34.	nr	nr	nr	nr
<i>Ergebnispräsentation</i>				
35.	0	0	0	0%
36.	nr	1	1/2	75%
37.	nr	0	1/2	25%
38.	nr	0	0	0%
39.	nr	1	1	100%
40.	1	1/2	1	83%
41.	0	0	0	0%
<i>Behandlung von Unsicherheiten</i>				
42.	0	1/2	1/2	33%
43.	0	0	0	0%
44.	0	0	0	0%
45.	nr	0	1/2	25%
46.	nr	0	0	0%
47.	1	1/2	1/2	67%
<i>Diskussion</i>				
48.	0	0	1	33%
49.	0	0	1/2	17%
50.	0	0	1/2	17%
51.	1/2	0	1	50%
52.	1	1	1	100%
53.	0	0	0	0%
54.	0	0	0	0%
<i>Schlussfolgerungen</i>				
55.	1	1	1	100%
56.	1	1/2	1/2	67%

Hinweis: die Nummerierung Kriterien entspricht der Fragenfolge des Kriterienkataloges zur Beurteilung der Studienqualität gesundheitsökonomischer Studien.

nr: nicht relevant

Die Einzelanalyse der Kriterien im Querschnitt aller Studien ergibt einen prozentualen Erfüllungsgrad von 0% (12 Kriterien) bis 100% (7 Kriterien).

Folgende Kriterien wurden von keiner Studie erfüllt:

- Schlüssige Begründung der Auswahl der Vergleichstechnologie (Kriterium 5)
- Explizite Nennung des Typs der gesundheitsökonomischen Evaluation (Kriterium 8)
- Bewertung der verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen und Wahl von dafür geeigneten Methoden und Messinstrumenten (Kriterium 19)
- Getrennte Aufführung von Daten zu Produktionsausfallkosten und methodisch korrekte Aufnahme in die Analyse (Kriterium 27)
- Ergreifung und Beschreibung von Maßnahmen zur Modellvalidierung (Kriterium 35)

- Angabe einer für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvollen Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt (Kriterium 38)
- Erhebung von populationsaggregierten Kosten und Gesundheitseffekten (Kriterium 41)
- Durchführung multivariater Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter (Kriterium 43)
- Durchführung von Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente (Kriterium 44)
- Dokumentation der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (Kriterium 46)
- Diskussion wichtiger ethischer und Verteilungsfragen (Kriterium 53)
- Diskussion des Ergebnisses im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen (Kriterium 54)

Vollständig von allen Studien erfüllt wurden dagegen, soweit relevant, die Kriterien bezüglich:

- Präzise Formulierung der Fragestellung (Kriterium 1)
- Auswahl und Nennung adäquater Quellen für die Gesundheitseffektdaten (Kriterium 16)
- Darstellung der den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste (Kriterium 22)
- Nennung der zugrundeliegenden Währung (Kriterium 28)
- Nennung reiner (nicht lebensqualitätsadjustierter) klinischer Effekte (Kriterium 39)
- Plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse (Kriterium 52)
- Durchführung von Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen (Kriterium 55)

In Tabelle 6 wurden die Unterpunkte der 11 im Kriterienkatalog festgelegten Qualitätsdimensionen aggregiert und studienweise in einem Gesamtscore zusammengefasst. Dabei sind die einzelnen Dimensionen gleich gewichtet. Gleichzeitig wurde zeilenweise der prozentuale Erfüllungsgrad als Mittelwert der drei Studien errechnet.

Tabelle 6: Beurteilung der Kostenstudien beim Einsatz von IVUS in der Intervention nach dem Erfüllungsgrad der Dimensionen der Studienqualität

Kriterien der Studienqualität	Talley et al., 1996	Moussa et al., 1999	Frey, 1999	% der max. Punktzahl
Fragestellung	1,5/2 75%	1,5/2 75%	1,5/2 75%	4,5/6 75%
Evaluationsrahmen	3/8 38%	3/8 38%	3/8 38%	9/24 38%
Analysemethoden und Modellierung	1/2 50%	1,5/2 75%	0,5/2 25%	3/5 50%
Gesundheitseffekte	nr	2,5/5 50%	3/5 60%	5,5/10 55%
Kosten	3,5/7 50%	3/7 43%	4,5/7 64%	11/21 52%
Diskontierung	nr	nr	nr	–
Ergebnispräsentation	1/3 33%	2,5/7 36%	3/7 43%	6,5/17 38%
Behandlung von Unsicherheiten	1/4 25%	1/6 17%	1,5/6 25%	3,5/16 22%
Diskussion	1,5/7 21%	1/7 14%	4/7 57%	6,5/21 31%
Schlussfolgerungen	2/2 100%	1,5/2 75%	1,5/2 75%	5/6 83%
Score für die Studienqualität	14,5/35 41%	17,5/46 38%	22,5/46 49%	54,4/126 43%

nr: nicht relevant

Keine der drei Studien erfüllte mehr als die Hälfte der vorgegebenen Kriterien für eine vollständige Kosten-Effektivitätsanalyse mit Langzeithorizont. Die Studie von Frey (1999) wies mit 49% den höchsten Score auf, gefolgt von der Studie von Talley et al. mit 41% und der Studie von Moussa et al. mit 38%. Dieses Bild ergibt sich auch bei der semi-quantitativen Durchsicht der Einzelkriterien, welche zusätzlich angestellt wurde, da die Summenscores rein deskriptiven Charakter besitzen und ein Ranking ausschließlich aufgrund von Summenscores nicht sinnvoll erscheint. Eine formale Bewertung ist jedoch wichtig, um einen Eindruck bezüglich der übergreifenden Qualitätsdefizite der derzeitigen ökonomischen Studien innerhalb des bearbeiteten Themenfeldes zu gewinnen.

Von allen drei Studien wurden die Qualitätsdimensionen Behandlungen von Unsicherheiten, Diskussion, Evaluationsrahmen und Ergebnispräsentation am wenigsten zufriedenstellend bearbeitet. Am meisten entsprachen die Dimensionen Fragestellung und Schlussfolgerung den festgelegten Qualitätsstandard.

C.5.4 Berücksichtigte Kosten

Zur Darstellung der untersuchten Kostenarten wurden die drei berücksichtigten Studien in Tabelle 7 gegenübergestellt. Dabei zeigt sich, dass sich die ökonomische Evaluation in allen drei Studien lediglich auf die direkten medizinischen Kosten erstreckt. Keine der drei Studien befasste sich mit direkten Kosten im nichtmedizinischen Bereich oder mit indirekten medizinischen Kosten. Hauptursache dafür dürfte die häufig mangelnde Abgrenzbarkeit einer möglichen zugrundeliegenden Ursache sein. So ist es z.B. schwierig zu bestimmen, inwieweit Kosten durch Produktionsausfall alleine durch den Einsatz des IVUS begründet sind.

Der Umfang der in den berücksichtigten Studien untersuchten Kostenarten erstreckt sich von 1 Kategorie (Moussa et al. 1999) bis 5 Kategorien (Frey 1999) der insgesamt 15 Kategorien, die für diese Analyse a priori als relevant festgelegt wurden (Tabelle 7).

Als einzige Kostenart wurden die Kostenarten im Herzkatheterlabor von allen drei Studien bestimmt, wenn auch in sehr unterschiedlicher Form und Ausmaß. So wurden in der Studie von Moussa et al. (1999) die anfallenden variablen Kosten, in der Studie von Frey (1999) darüber hinaus auch die fixen Kosten erhoben. Aufgrund dieser Unterschiede ist eine Vergleichbarkeit der drei Studien hier nur in begrenztem Umfang möglich. Sowohl Frey (1999) als auch Talley et al. (1996) beschrieben die durch den stationären Aufenthalt entstandenen Kosten.

C.5.5 Datenextraktion ökonomischer Parameter

Zur Darstellung relevanter qualitativer Merkmale wurden die extrahierten Parameter in einer Datenbank standardisiert wiedergegeben (Tabelle 8).

Tabelle 7: *Kostenarten im Einsatz invasiver bildgebender Verfahren zur Diagnostik und Intervention bei koronaren Herzerkrankungen. Darstellung der eingeschlossenen ökonomischen Studien*

Kostenarten	Autor/Jahr	Talley et al. 1996	Moussa et al. 1999	Frey 1999 ¹
Direkte medizinische Kosten				
Grundkosten für den Unterhalt eines Herzkatheterlabors		–	–	X
Verwaltungskosten				
Kosten zur Vorbereitung des Eingriffes (Labor, EKG, Röntgen-Thorax)		–	–	–
Kosten im Herzkatheterlabor				
– Fixe Kosten: technische Ausstattung, Personal		–	–	X
– Variable Kosten: Einwegmaterial, spezielle Medikation für den Eingriff (z.B. Heparin, Kontrastmittel), Personal		X	X	X
Kosten für den stationären Aufenthalt (evtl. nach Pflegestufe), inkl. Medikation, Personalkosten und Laboruntersuchungen		X	–	X (ohne Medikation)
Folgekosten				
– Folgekosten nach Diagnostik im nichtkathetergestützten therapeutischen Bereich (Medikation, Bypassoperation)		–	–	–
– Folgekosten durch Kontrolluntersuchungen		X	–	–
– Folgekosten durch Frühkomplikationen (z.B. Re-Intervention bei akutem Gefäßverschluss)		–	–	X
– Folgekosten durch Spätkomplikationen (z.B. Re-Intervention bei Restenose)		–	–	–
Kosten der Anschlußheilbehandlung		–	–	–
Kosten zur Rehabilitation der Patienten (z.B. Herzsportgruppe)		–	–	–
Kosten für die Behandlung anderer Krankheiten aufgrund gewonnener Lebensjahre		–	–	–
Direkte nichtmedizinische Kosten				
Transportkosten zum Herzkatheterlabor		–	–	–
Haushaltshilfe/Pflege		–	–	–
Indirekte Kosten (Produktionsausfallkosten)				
Während der Behandlung im Herzkatheterlabor		–	–	–
Durch Frühkomplikationen (verlängerter Krankenhausaufenthalt, evtl. bleibende Schäden)		–	–	–
Durch Spätkomplikationen (erneuter Krankenhausaufenthalt z.B. bei Restenose, evtl. bleibende Schäden)		–	–	–
Während der Anschlußheilbehandlung		–	–	–

¹ Die bei Frey 1999 errechneten Personalkosten sind in dieser Kostenartentabelle unter fixen und variablen Kosten berücksichtigt.

Tabelle 8: Datenbank für Studienmethodik und -ergebnisse der berücksichtigten Publikationen für Kostenaspekte

Autor, Jahr, Land	Talley et al. 1996; USA ¹⁹
Evaluationstyp	Kosten-Minimierungs-Analyse
Perspektive	k.A.
Alter Zielpopulation (in Jahren)	Gruppe A: 52±13; Gruppe B: 54±10; Gruppe C: 58±10
Setting	Tangierte Versorgungsstrukturen: Herzkatheterlabor, stationäre Versorgung Einteilung in Gruppen nach festgelegten anatomischen Eigenschaften (proximale Gefäßgröße ≥ 2 mm, Biegung des proximalen Gefäßsegment <45°, Biegung im Bereich der Läsion <45°, Stenosegrad < 90% Diameterstenose) Gruppe A: ≥1 dieser Kriterien Gruppe B: keines dieser Kriterien, aber die Engstelle zu eng, um sicher passiert werden zu können, IVUS nur postinterventionell Gruppe C: optimale Bedingungen; n= 27
Verglichene Alternativen	Gruppe A: PTCA ohne IVUS Gruppe B: postinterventionelle IVUS-Untersuchung Gruppe C: prä- und postinterventionelle IVUS-Untersuchung
Wirkungsdimension/Zeithorizont	keine genaue Angabe (Intervention bis Entlassung aus Krankenhausaufenthalt, aber einschl. Follow-Up Arztbesuche)
Klinische Effektdaten	---
Nutzwerte/Nutzenwerte	---
Kosten-Beschreibung	Direkte medizinische Kosten
Mengengerüst Beschreibung	Kosten für Herzkatheterlabor: Ausstattung, Material, Personal (Krankenschwester oder radiologisch technischer Assistent, Arzt) Kosten post-prozedural: Kosten für das Krankenhausbett, ärztliches Personal, Medikation, Laborkosten, radiologische Untersuchungen
Erhebung	Originaldaten zum Ressourcenverbrauch aus der Kohortenstudie
Preise Art	Krankenhauseinkaufspreise (Bottom-Up Ansatz) Arztkosten: Multiplikation von prozedurspezifischen Punkteinheiten mit Medicare Umwandlungsfaktor \$31,92
Quelle	Interne Krankenhausdaten, Medicare
Währung, Bezugsjahr	US\$, k.A. zum Bezugsjahr
Diskontierung	---
Ergebnisse	
Kosten: durchschnittlich	Gesamte Prozedurkosten: Gruppe A: \$5326±1135 Gruppe B: \$6815±1276 Gruppe C: \$7240± 1494
<i>inkrementell</i>	\$1489 zusätzliche Kosten bei postinterventionellen IVUS (vs. Angio) \$1914 zusätzliche Kosten bei prä- und postinterventionellem IVUS (vs. Angio)
Effekte: durchschnittlich	entfällt
<i>inkrementell</i>	entfällt
Kosten-Effekt-Relation	entfällt
Behandlung Unsicherheiten	k.A.
Autorenschlussfolgerung	Trotz längerer Prozedurzeit und höherer Kosten kann der IVUS angiographische und klinische Vorteile bieten
Bias/methodische Schwächen	Keine Erhebung von Kosten durch Früh-, Spätkomplikationen. Keine Erhebung von medizinischer Effektivität. Fehlende Transparenz in der Erhebung der Kosten. Selektionsfehler durch speziellen Patientenmix. Eingeschränkte Generalisierbarkeit

Autor, Jahr, Land	Moussa et al. 1999; USA²⁰
Evaluationstyp	Kosten-Minimierungs-Analyse
Perspektive	k.A.
Alter Zielpopulation (in Jahren)	Gruppe A: 62±11; Gruppe B: 62±12; Gruppe C: 63±12
Setting	Tangierte Versorgungsstrukturen: Herzkatheterlabor, stationäre Versorgung
Verglichene Alternativen	Gruppe A: IVUS vor und nach Stentimplantation Gruppe B: IVUS nur vor Stentimplantation Gruppe C: Angiographie geführte Stentimplantation
Wirkungsdimension/ Zeithorizont	Nach Durchführung der Intervention: MLD, Acute Gain; während des Krankenhausaufenthaltes: MACE-Rate
Klinische Effektdaten	Originaldaten aus retrospektiver Kohortenstudie
Nutzwerte/Nutzenwerte	k.A.
Kosten-Beschreibung	Direkte medizinische Kosten (ausschließlich Sachkosten)
Mengengerüst Beschreibung	Führungskatheter, Führungsdraht, Ballon, Stent, Menge an Kontrastmittel, IVUS-Katheter
Erhebung	Originaldaten zum Ressourcenverbrauch aus der Kohortenstudie
Preise Art	Anzahl der Führungskatheter * 70)+(Anzahl der Führungsdrähte * 125)+(Anzahl der Ballons * 325)+(Anzahl der Stents * 1500)+(Menge an Kontrastmittel * 0,26)+(Anzahl der IVUS-Katheter * 625)
Quelle	k.A.
Währung, Bezugsjahr	US\$, Ressourcenerhebung 9/96 bis 10/97
Diskontierung	---
Ergebnisse	
Kosten: durchschnittlich	<i>Sachkosten:</i> Gruppe A: \$3537±996; Gruppe B: \$4345±1592; Gruppe C: \$3210±1800
<i>inkrementell</i>	Gruppe A vs. Gruppe C: \$ 327 p >0,05 Gruppe A vs. Gruppe B: \$ -808 p < 0,0001 Gruppe C vs. Gruppe B: \$ -1135 p < 0,0001
Effekte: durchschnittlich	<i>Referenzdiameter:</i> Gr. A: 3,53±0,56 mm Gr. B: 3,65±0,62 mm Gr. C: 3,57±0,58 mm <i>MLD präinterventionell:</i> Gr. A: 0,94±0,52 Gr. B: 0,90±0,49 Gr. C: 0,88±0,38 <i>MLD postinterventionell:</i> Gr. A: 3,15±0,56 mm Gr. B: 3,26±0,58 mm Gr. C: 3,19±0,59 mm <i>%-Diameter Stenose präinterventionell:</i> Gr. A: 69,39±13,08 mm Gr. B: 70,85±11,33 mm Gr. C: 70,67±11,00 mm <i>%-Diameter Stenose postinterventionell:</i> Gr. A: 11,00±6,86 mm Gr. B: 10,49±5,96 mm Gr. C: 10,67±7,17 mm MACE-Rate (Unterschied nicht signifikant): Gr. A: 1,6% Gr. B: 3,7% Gr. C: 2,2% Eigene Berechnungen: <i>Differenz MLD (MLD post minus MLD prä):</i> Gr. A: 2,21 Gr. B: 2,36 Gr. C: 2,31 <i>Differenz der %-Diameterstenose (prä minus post):</i> Gr. A: 58,39 Gr. B: 60,36 Gr. C: 60,00
<i>inkrementell</i>	k.A.
Kosten-Effekt-Relation	k.A.
Behandlung Unsicherheiten	Sensitivitätsanalyse für IVUS-Katheter-Kosten = 0
Autorenschlussfolgerung	Prä- und postinterventioneller IVUS erhöht die Kosten im Vergleich zur Angiographie nicht, rein postinterventioneller IVUS erhöht die Kosten
Bias/methodische Schwächen	Potentiell Confounding. Keine Berücksichtigung von Langzeitkonsequenzen. Beschränkung auf Materialkosten. Keine Zusammenführung von medizinischer Effektivität Kosten. Mangelnde Transparenz in der Erhebung der Kosten

Autor, Jahr, Land	Frey 1999; Deutschland²¹
Evaluationstyp	Elemente einer Kosten-Effektivitäts-Analyse
Perspektive	k.A.
Alter Zielpopulation (in Jahren)	IVUS: 61,2 ± 8,1; Angiographie: 60,7 ± 9,6
Setting	Tangierte Versorgungsstrukturen: Herzkatheterlabor, stationäre Versorgung, Krankenhaus der Versorgungsstufe III, randomisierte klinische Studie
Verglichene Alternativen	- IVUS-geführte Angioplastie und Stentimplantation - angiographiegeführte Angioplastie und Stentimplantation
Wirkungsdimension/ Zeithorizont	Nach Durchführung der Intervention: MLD, Acute Gain; während des Krankenhausaufenthaltes: MACE-Rate, Komplikationsraten (Bypass-Operation, Re-Intervention)
Klinische Effektdaten	Originaldaten aus RCT
Nutzwerte/Nutzenwerte	---
Kosten-Beschreibung	Direkte medizinische Kosten; keine Medikamentenkosten
Mengengerüst Beschreibung	<i>Patientenkosten</i> (Krankenhausaufenthalt nach Pflegestufe A/S, keine Berücksichtigung der Medikation), <i>Sachkosten</i> (Personalkosten, Fixkosten bei Benutzung des Katheterlabors, variable Kosten durch Einwegmaterial), <i>Folgekosten</i> durch Komplikationen
Erhebung	Originaldaten zum Ressourcenverbrauch innerhalb des RCTs
Preise Art Quelle	Teils basierend auf adjustierten Gebührensätzen, teils auf aktuellen Kosten Keine Angaben
Währung, Bezugsjahr	DM, 1996
Diskontierung	---
Ergebnisse Kosten: durchschnittlich	Krankenhauskosten: <i>gesamt:</i> IVUS: 3263±1837 DM/P Angio: 3757±2549 DM/P <i>Pflegestufe A:</i> IVUS: 2709±1467 DM/P Angio: 3169±2001 DM/P <i>Pflegestufe S:</i> IVUS: 554±1522 DM/P Angio: 588±1734 DM/P Personalkosten: IVUS: 435±206 DM/L Angio: 403±226 DM/L Fixkosten: IVUS: 1245±540 DM/L Angio: 1175±585 DM/L Einwegmaterial: IVUS: 3504±1547 DM/L Angio: 2440±1564 DM/L Frühkomplikationen: IVUS: 248±1080 DM/Proz Angio: 742±3399 DM/Proz <u>Gesamtkosten:</u> IVUS: 7748±3137 DM/L Angio: 7409±5497 DM/L Eigene Berechnungen (Fallzahlen s. unter Effekte): Verwendung des Gesamtverhältnisses (166+190)L/(121+148)P = 1,32L/P zur Adjustierung für Anzahl der Läsionen pro Patient. <u>Ges.kosten / Patient:</u> IVUS: 10254 DM/P Angio: 9805 DM/P <u>Ges.kosten / Prozedur:</u> IVUS: 9744 DM/Proz Angio: 8854 DM/Proz
<i>inkrementell</i>	k.A.
Effekte: durchschnittlich	Fallzahlen: IVUS: 121P,166L,132Proz Angio: 148P,190L,159Proz MLD postinterventionell: IVUS: 2,70±0,59mm Angio: 2,54±0,65mm Zunahme Lumendiameter: IVUS 2,05±0,66mm Angio: 1,66±0,71mm MACE-Rate: IVUS 2,3% Angio: 6,9% Dauer station. Aufenthalt: IVUS: 5,9±2,9d Angio: 6,3±3,9d Dauer Eingriff: IVUS: 65,2±31,0min/L Angio: 60,5±34,0min/L
<i>inkrementell</i>	k.A.
Kosten-Effekt-Relation	k.A.
Behandlung Unsicherheiten	Schwellenwertanalyse zu Kosten des variablen Ballonkatheters
Autorenschlussfolgerung	IVUS kann bei elektiven Interventionen mit minimalen zusätzliche Kosten eingesetzt werden
Bias/methodische Schwächen	Keine Berücksichtigung von Langzeitkonsequenzen. Keine Berücksichtigung indirekter Kosten. Aussage beschränkt auf Einsatz eines kombinierten IVUS/Ballonkatheters und Krankenhaus der Versorgungsstufe III. Eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse.

Legende:

Quantitative Angaben: Mittelwerte±SD

k.A.: keine Angaben; Gr.: Gruppe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; d: Tag

/P: pro Patient; /L: pro Läsion; /Proz: pro Prozedur

C.5.6 Qualitative Informationssynthese

Die Hauptergebnisse der drei ökonomischen Evaluationen sind in Tabelle 9 im Sinne einer Synopsis zusammengestellt.

Tabelle 9: Vergleichende Darstellung der Kosten und Effekte als wichtigste Ergebnisparameter

Autor/Jahr	Talley et al. 1996	Moussa et al. 1999	Frey 1999
Ökonomischer Studientyp	Kosten-Minimierungs-Analyse	Kosten-Minimierungs-Analyse	Elemente einer Kosten-Effektivitäts-Analyse
Eingeschlossene Kosten	<ul style="list-style-type: none"> • Variable Kosten im Herzkatheterlabor • Kosten für den stationären Aufenthalt • Folgekosten durch Kontrolluntersuchungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Variable Kosten im Herzkatheterlabor 	<ul style="list-style-type: none"> • Grundkosten für den Unterhalt eines Herzkatheterlabors • Variable Kosten im Herzkatheterlabor • Fixe Kosten im Herzkatheterlabor • Kosten für den stationären Aufenthalt • Folgen durch Frühkomplikationen
Inkrementelle Kosten	<p>\$1489 zusätzliche Kosten bei postinterventionellen IVUS (vs. Angio)</p> <p>\$1914 zusätzliche Kosten bei prä- und postinterventionellem IVUS (vs. Angio)</p>	<p>\$1135 zusätzliche Kosten bei postinterventionellem IVUS (vs. Angio)</p> <p>\$327 zusätzliche Kosten bei prä- und postinterventionellem IVUS (vs. Angio)</p> <p>\$808 zusätzliche Kosten bei postinterventionellem IVUS (vs. prä- und postinterventionellem IVUS)</p>	k.A.
Inkrementeller medizinischer Nutzen (Effektivität)	Entfällt (da Kosten-Minimierungs-Studie)	Entfällt (da Kosten-Minimierungs-Studie)	k.A.
Kosten-Effektivitäts-Relation	Entfällt	Entfällt	k.A.

k.A.: keine Angaben

Aus Tabelle 9 wird deutlich, dass die drei berücksichtigten Studien nicht vergleichbar sind. Die variablen Kosten im Herzkatheterlabor sind die einzigen gemeinsamen Kostenaspekte der drei Studien. Die inkrementellen Kosten der Studien von Talley et al. und Moussa et al. sind zwar vergleichbar (es werden die gleichen Interventionsstrategien gegenübergestellt), dabei muss jedoch beachtet werden, dass die Studie von Talley et al. aus dem Jahr 1996 stammt. Die Kosten des postinterventionellen IVUS

im Vergleich zur Angiographie sind in den beiden Studien ähnlich hoch. Auffallend ist jedoch, wie sehr die berichteten Kosten bei Durchführung eines prä- und postinterventionellen IVUS divergieren.

C.5.7 Quantitative Informationssynthese

C.5.7.1 Metaanalyse

Für die Berechnung des inkrementellen Effektes bezüglich der akuten MACE-Raten wurden anhand einer Metaanalyse die gepoolten Risikodifferenzen bestimmt. Dabei wurden alle MACEs während des Krankenhausaufenthaltes einschließlich der periprozeduralen Ereignisse berücksichtigt. In die Metaanalyse wurden zwei im medizinischen Assessment-Teil evaluierte randomisierte klinische Studien einbezogen:

- Frey et al., Studienbericht lag den Autoren 1999 vor²²
- Mudra et al., Studienbericht lag den Autoren 1999 vor²³

Studiendesign, Methoden und Ergebnisse beider Studien sind im medizinischen Teil des Health Technology Assessments ausführlich beschrieben. Die Publikation von Frey et al.²¹ beschreibt die Ergebnisse der randomisierten SIPS (Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting) Studie, auf der auch die in diesem Bericht untersuchte ökonomische Studie von Frey²² basiert. Die in den beiden Studien berichteten einzelnen Ereignisse Tod, Myokardinfarkt, Zielgefäß-revaskularisierung (TVR, mittels RePTCA oder Bypass-Operation) und Blutung wurden zu einer aggregierten MACE-Inzidenz zusammengefasst. Eine Auflistung der Einzelereignisse ist im medizinischen Berichtsteil dargestellt. Tabelle 10 führt die MACE-Raten je Studie und die gepoolte Risikodifferenz für akute schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (MACEs) auf. Da den Autoren zu beiden Studien bereits 1999 die Studienberichte vorlagen und ausgewertet wurden, werden die Studien im Folgenden unter dem Jahr 1999 geführt. Beide Studien wurden in den Jahren 2000 und 2001 in medizinischen Fachzeitschriften publiziert.

Tabelle 10: Metaanalyse zum Risiko akuter kardialer Ereignisse bei IVUS- und angiographisch geführter Intervention. Darstellung der interventions-spezifischen MACE-Risiken, Risikodifferenzen, Gewichten und der gepoolten Risikodifferenz mit 95%-Konfidenzintervallen (95%KI)

MACE periprozedural und während des Krankenhausaufenthaltes						
Autor/Jahr ¹	IVUS-geführte Intervention		Angiographisch geführte Intervention		Risikodifferenz (95%KI)	Prozentuale Gewichte in Metaanalyse
	N	Häufigkeit (95%KI)	N	Häufigkeit (95%KI)		
Frey et al. 1999 ²²	166	4/166 (2,4%) (0,8%-6,5%)	190	13/190 (6,8%) (3,8%-11,7%)	-0,04 [-0,09;0,00]	37,8
Mudra et al. 1999 ²³	229	8/273 (2,9%) (1,4%-5,9%)	228	12/275 (4,4%) (2,4%-7,7%)	-0,01 [-0,05;0,02]	62,2
Meta-analyse					-0,03 [-0,05;0,00] p=0,06	100

Quelle Metaanalyse: eigene Berechnungen

- 1 Die Jahreszahlen beziehen sich auf den ursprünglich erhaltenen Studienbericht, nicht auf das Jahr der Publikation

Die studienspezifischen Risikodifferenzen und die gepoolte Risikodifferenz sind im Forest Plot in Abbildung 6 graphisch veranschaulicht.

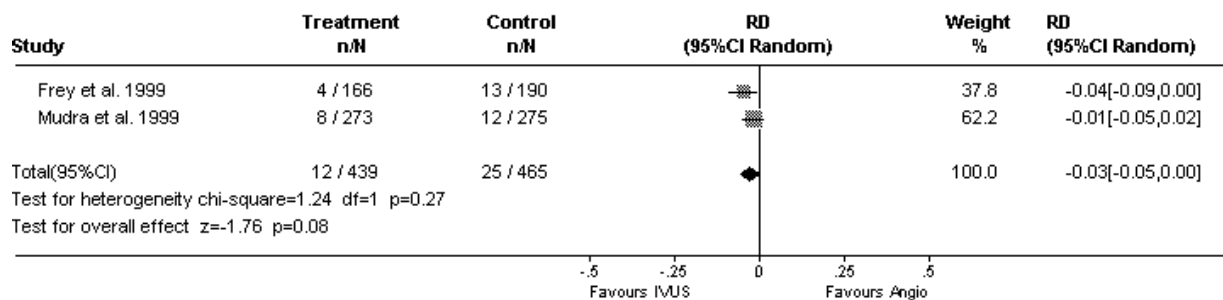


Abbildung 6: Forest Plot zur Darstellung der studienspezifischen und der gepoolten MACE-Risikodifferenzen mit 95%-Konfidenzintervallen für Ereignisse periprozedural und während des Krankenhausaufenthaltes.

Die Verwendung des Fixed Effects Modelles (FEM) erbrachte bezüglich des Punktschätzers der Risikodifferenz keinen Unterschied gegenüber dem Random Effects Modell (REM). Im Gegensatz zum Random Effects Modell (p=0.06) war im Fixed Effects Modell allerdings der gepoolte Effekt signifikant (p=0.04).

Die Risikodifferenz in der akuten MACE-Rate von 3% geht in eine der folgenden Kosten-Effektivitäts-Berechnungen ein (s. Kapitel C.5.7.3).

C.5.7.2 Währungskonversion und Inflationsbereinigung

Da die Ergebnisse in unterschiedlichen Währungen vorlagen, wurden über Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten des jeweiligen Jahres Währungskonversionen auf DM durchgeführt. Die Kalkulationen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Durchführung der Währungskonversionen über Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten für die in den evaluierten Studien angegebenen Kosten auf DM.

Vergleich	Autor/Jahr	Talley et al. 1996	Moussa et al. 1999	Frey 1999¹
Inkrementelle Kosten bei prä- und postinterventionellem IVUS (vs. Angiographieführung)		\$1914 x 2,10 DM/\$ = 4019 DM	\$327 x 2,03 DM/\$ = 664 DM	DM 10.254 - DM 9805 = DM 449
Inkrementelle Kosten bei nur postinterventionellem IVUS (vs. Angiographieführung)		\$1489 x 2,10 DM/\$ = 3127 DM	\$1135 x 2,03 DM/\$ = 2304 DM	

¹ Eigene Berechnungen nach Umrechnung von läSIONsbasierten auf patientenbasierte Kosten (s. Tabelle 8, Studie Frey 1999)

Beim Vergleich der konvertierten Kosten in DM zeigten sich relativ große Unterschiede zwischen den Studien. Die inkrementellen Kosten für die IVUS-geführte Intervention mit prä- und postinterventionellem IVUS versus angiographisch geführter Intervention lagen zwischen 449 DM und 4019 DM. Für die Intervention mit postinterventionellem IVUS lagen die inkrementellen Kosten versus angiographisch geführter Intervention zwischen 664 DM und 3127 DM (s. *Abbildung 7*).

C.5.7.3 Kosten-Effektivitäts-Relation

Eine quantitative Informationssynthese im Sinne einer Kosten-Effektivitäts-Relation wurde in keiner Studie durchgeführt. Eine entsprechende Analyse entfällt für die Studien von Talley et al. und Moussa et al., da es sich bei diesen Studien um Kosten-Minimierungs-Studien handelt, bei denen die medizinische Effektivität nicht betrachtet wird. Implizit kommt dies der Annahme von Äquivalenz der medizinischen Effektivität für die verschiedenen Interventionsstrategien gleich. Die Studie von Frey, die als Kosten-Effektivitäts-Studie ausgerichtet war, berichtet nur medizinische Ergebnisse pro Gruppe (IVUS, Angiographie) und die Signifikanz des Unterschiedes der beiden Gruppen. Inkremente wurden nur für die Kosten, nicht für die medizinische Effektivität berechnet. Da die berichteten Daten der Studie von Frey geeignet für die Berechnung der Kosten-Effektivität sind, werden anhand dieser Daten die entsprechenden Berechnungen angeschlossen und die Kosten-Effektivitäts-Relation abgeschätzt. Dabei wurde einerseits auf die Erwartungswerte der Effektivitätsparameter "Rate

schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE)" und "abschließender minimaler Lumendiameter (final MLD)" zurückgegriffen und andererseits auf den Erwartungswert der absoluten Kosten pro Patient. Anschließend wurden für die medizinischen Effektivitätsparameter und die Kosten anhand eines Vergleiches der IVUS-Gruppe mit der Angiographie-Gruppe die inkrementelle Effektivität und die inkrementellen Kosten errechnet. Das Verhältnis aus inkrementellen Kosten und inkrementeller Effektivität entspricht dem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Tabelle 12).

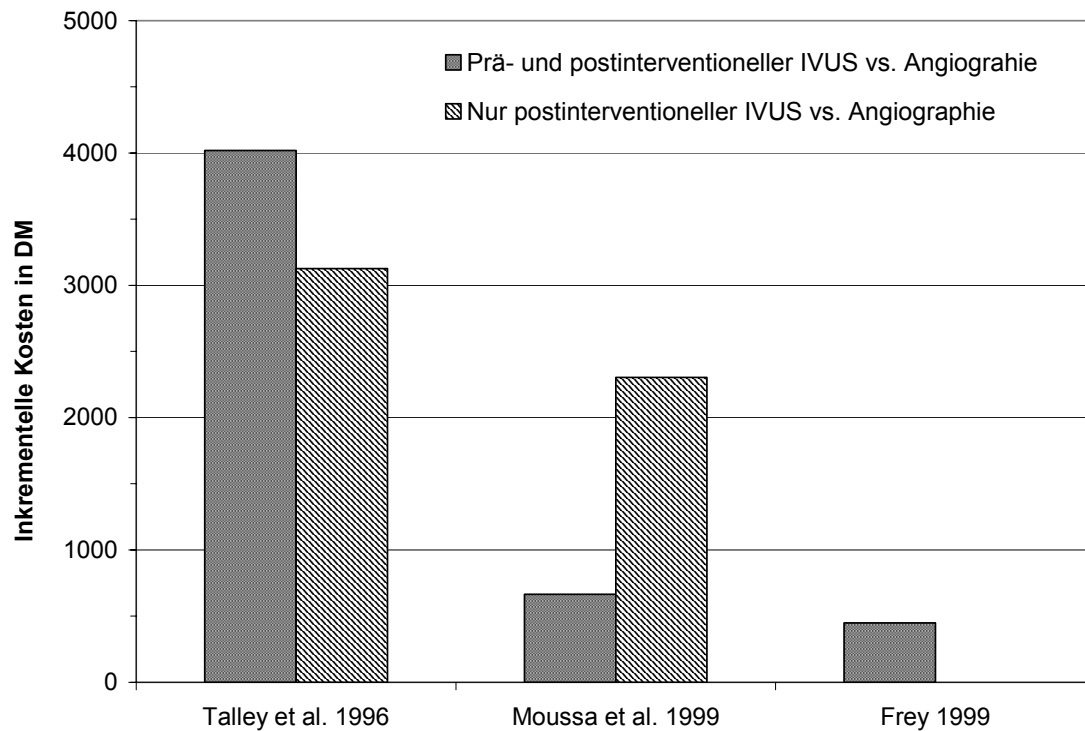


Abbildung 7: Inkrementelle Kosten für IVUS-geführte versus angiographiegeführte Interventionen nach Währungskonversion in den evaluierten Studien. Bemerkung: die Interventionsstrategie des ausschließlich postinterventionellen IVUS wurde in der Studie von Frey (1999) nicht untersucht.

Tabelle 12: Darstellung der verwendeten Studiendaten und den inkrementellen Effekten bzw. Kosten zur Ermittlung einer Kosten-Effektivitäts-Relation, nach Frey 1999

Medizinische Effektivität	IVUS	Angiographie	Inkrementelle Effektivität
Akute MACE-Rate	2,3 %	6,9 %	4,6 %
MLD	2,70 mm	2,54 mm	0,16 mm
Kosten	IVUS	Angiographie	Inkrementelle Kosten (in DM)
Kosten pro Patient (DM) ¹	10.254 DM	9805 DM	449 DM
Kosten-Effektivitäts-Verhältnis	Inkrementelle Kosten / inkrementelle Effektivität		
Kosten pro verhindertes akutes MACE	9761 DM / verhindertes MACE		
Kosten pro zusätzlicher mm MLD	2806 DM / zusätzlicher mm MLD		

¹ Berechnung siehe Tabelle 8 und Tabelle 11, Studie Frey 1999

Setzt man die Differenzen der medizinischen Effektivität mit den inkrementellen Kosten in Relation, so lassen sich folgende Aussagen machen. In einem Patientengut lässt sich durch den IVUS-Einsatz mit zusätzlichen Kosten von 449 DM (= 230 €) pro Patient eine Reduktion von 4,6% der akuten MACE-Fälle erreichen, bzw. mit 449 DM pro Patient zusätzlichen Kosten lassen sich durchschnittlich 0,16 mm zusätzlicher Lumengewinn erreichen. Dies entspricht einem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von ca. 9800 DM pro verhindertem akutem MACE bzw. ca. 2800 DM pro zusätzlichem mm MLD. In Euro (€) ausgedrückt, entspricht dies einem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von ca. 5000 € pro verhindertem akutem MACE bzw. ca. 1400 € pro zusätzlichem mm MLD.

Um die Evidenz des medizinischen Teiles dieses Health Technology Reports mit dem ökonomischen Teil zusammenzuführen, wurden zusätzliche Berechnungen für die Kosten-Effektivität angestellt. Dabei wurde als Effektivitätsparameter der in der Metaanalyse des medizinischen Teils dieses Assessments bestimmte gepoolte Effektschätzer zu den akuten MACE-Raten eingesetzt. Die errechneten Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse sind in Tabelle 13 dargestellt. Dabei wurden für den Basisfall der Analyse die Kostendaten von Frey (1999) verwendet, da diese den Kontext des deutschen Gesundheitssystems am besten widerspiegelte und ferner die höchste Bewertung bezüglich der Studienqualität erreichte und insbesondere die Frühkomplikationen in die Analyse einschloss. Für eine konservative Analyse im Sinne einer Sensitivitätsanalyse zur Abschätzung einer oberen Grenze wurde als Datenquelle die Evaluation mit den höchsten inkrementellen Kosten gewählt, dies war die Studie von Talley (1996). Es wurden jeweils die Werte für den Vergleich prä- und postinterventioneller IVUS-Einsatz versus Angiographieführung eingesetzt, da zu dieser Interventionsvariante am meisten klinische und ökonomische Evidenz vorlag. Es ist dabei zu beachten, dass die genannten klinischen Effekte zwar für sich genommen in den Metaanalysen nicht signifikant waren, allerdings im Sinne von Erwartungswerten für die

Berechnung der erwarteten Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse verwendet werden können.

Tabelle 13: Berechnung der Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse für die Basisfall-Analyse und die konservative Analyse. Klinische Effektschätzer aus Metaanalyse (periprozedural und während des stationären Aufenthaltes), Kosten aus den evaluierten gesundheitsökonomischen Studien.

Analyse	Parameter
<i>1. Basisfall-Analyse</i>	
Gepoolte Risikodifferenz für akute MACEs (aus Metaanalyse)	3%
Inkrementelle Kosten (aus Frey 1999)	449 DM
IKER (Basisfall-Analyse)	14.967 DM/MACE
<i>2. Konservative Analyse</i>	
Gepoolte Risikodifferenz für akute MACEs (aus Metaanalyse)	3%
Inkrementelle Kosten (aus Talley et al. 1996)	4019 DM
IKER (konservativ)	133.967 DM/MACE

IKER: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation

Für die Basisfall-Analyse ergibt sich eine Kosten-Effektivitäts-Relation von ca. 15.000 DM pro zusätzlich verhindertem, akuten, schwerwiegenden, unerwünschten Ereignis (entspricht etwa 7.700 €/MACE) durch den Einsatz von prä- und postinterventionellem IVUS, sofern man die periprozeduralen Ereignisse und die Ereignisse während des stationären Aufenthaltes berücksichtigt. Der Schätzwert der konservativen Analyse liegt bei ca. 134.000 DM pro zusätzlich verhindertem, akuten, schwerwiegenden, unerwünschten Ereignis (entspricht etwa 68.500 €/MACE). Letzterer ist als extrem konservativer oberer Grenzwert zu verstehen, da bei den Kosten der zugrundeliegenden Studie (Talley et al. 1999) die potenziell zu erwartenden Einsparungen von Frühkomplikationen nach IVUS-Führung während des Krankenhausaufenthaltes nicht berücksichtigt wurden und die Kosten-Effektivitäts-Relation deshalb wahrscheinlich überschätzt wird.

C.6 Diskussion

C.6.1 Interpretation der Ergebnisse

In der Literaturrecherche zur gegebenen Policy Question konnten drei Studien (Talley et al. 1996; Moussa et al. 1999, Frey 1999) identifiziert werden, die primär die Kostenaspekte bei IVUS-geführten Interventionen untersuchten. Alle drei Studien befassten sich mit dem Einsatz des IVUS zur Intervention bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit. Deshalb lassen sich keine Aussagen zu Kostenaspekten beim diagnostischen Einsatz des IVUS für Patienten mit unauffälligem oder nicht eindeutigen Befund in der Koronarangiographie machen. Auch für Patienten nach Herztransplantation konnten keine Ergebnisse abgeleitet werden. Somit konnten wesentliche Teilaspekte der zunächst für diesen HTA-Report formulierten Fragestellung mangels einschlägiger Studien nicht beantwortet werden.

In allen drei Studien wurde die alleinige Koronarangiographie als Vergleichsalternative zur Koronarangiographie mit zusätzlicher IVUS-Bildgebung in der Intervention bei KHE gewählt. Die Koronarangiographie gilt in der Routineversorgung als Standardmethode.

Die Ergebnisse der drei evaluierten Studien sind heterogen. In den Schlussfolgerungen gaben Talley et al. (1996) eine längere Prozedurzeit und höhere Kosten für IVUS an, der jedoch angiographische und klinische Vorteile bieten kann. Moussa et al. (1999) dahingegen konstatierten nur für den rein postinterventionellen IVUS-Einsatz erhöhte Kosten, während der prä- und postinterventionelle IVUS die Kosten im Vergleich zur Angiographie nicht erhöhte. Frey schließlich schlussfolgerte, dass IVUS bei elektiven Interventionen mit minimalen zusätzlichen Kosten eingesetzt werden kann.

Interpretiert man die quantitativen Ergebnisse, so ist festzustellen, dass die inkrementellen Kosten für die IVUS-geführte Intervention mit prä- und postinterventionellem IVUS versus angiographisch geführter Intervention zwischen 449 DM und 4019 DM lagen. Die inkrementellen Kosten für die IVUS-geführte Intervention mit ausschließlich postinterventionellem IVUS versus angiographisch geführter Intervention wurden nur von zwei Studien untersucht und lagen zwischen 664 DM und 3127 DM.

In der qualitativ hochwertigsten und einzig deutschen Studie (Frey 1999) lag die inkrementelle Effektivität von IVUS bei einer Risikodifferenz für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (MACEs) von 4.6% bzw. bei einem zusätzlichen Lumengewinn von 0,16 mm. Das daraus abgeleitete Kosten-Effektivitäts-Verhältnis lag bei ca. 9800 DM pro verhindertem MACE bzw. ca. 2800 DM pro zusätzlichem mm MLD durch den IVUS-Einsatz.

Unter Verwendung des gepoolten Effektschätzers einer Metaanalyse von Studien, die im medizinischen Teil evaluiert wurden, ergab sich eine etwas geringere Risiko-

differenz für die akute MACE-Rate von 3%. Dies führte zu einem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von 15.000 DM pro verhindertem akuten MACE.

Die Anwendung extrem konservativer Kostenschätzungen in einer Sensitivitätsanalyse erbrachte als obere Grenze einen Wert von 134.000 DM pro zusätzlich verhindertem akuten MACE.

C.6.2 Limitationen

Das vorliegende Health Technology Assessment unterliegt zahlreichen Limitationen.

Als größte Limitation ist die Tatsache zu nennen, dass nur drei gesundheitsökonomische Studien in den Bewertungs- und Evaluationsprozess eingeschlossen werden konnten. Davon waren zwei unveröffentlichte Dokumente.

Diese Situation konnte verbessert werden, als nach Abschluss des Erhebungs- und Evaluationszeitraumes ein britischer HTA-Report zum Einsatz von IVUS erschienen ist. Dieser wurde im Sinne eines kurzen Updates in den Appendix dieses HTA-Berichts aufgenommen.

Insgesamt erstreckt sich der Umfang der in den berücksichtigten Studien untersuchten Kostenarten von der ausschließlichen Analyse variabler Kosten im Herzkatheterlabor (Moussa et al. 1999) bis hin zur Berücksichtigung von Basis- und Fixkosten und den Kosten für den stationären Aufenthalt und die Versorgung von Frühkomplikationen (Frey 1999). Insgesamt wurden über alle drei Studien hinweg ausschließlich direkte medizinische Kosten evaluiert, dies waren im einzelnen fixe und variable Kosten für das Herzkatheterlabor, Folgekosten durch Kontrolluntersuchungen, Kosten für den stationären Aufenthalt und Kosten, die durch Frühkomplikationen verursacht wurden. Hingegen wurden weder Folgekosten nach Spätkomplikationen noch direkte nichtmedizinische Kosten oder indirekte Kosten berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden die intangiblen Kosten, z.B. für anginabedingte Schmerzen und Lebensqualität.

Im medizinischen Bericht dieses Health Technology Assessments konnten spezifische Aussagen für Untergruppen getroffen werden, so wurde beispielsweise deutlich, dass komplexe Läsionen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Akutkomplikation besitzen. Eine entsprechende evidenzbasierte Interpretation unter ökonomischen Gesichtspunkten war aufgrund der mangelhaften Datenlage nicht möglich.

In zwei der drei Studien wurden in einem medizinischen Studienpart zeitgleich zu den Kosten ebenfalls die medizinische Effektivität erhoben. Allerdings wurden die Ergebnisse zur medizinischen Effektivität bei keinem der Autoren mit den dazugehörigen Kostenergebnissen zu einem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis zusammengeführt.

Die Preisgerüste der drei in die Analyse eingeschlossenen Studien sind sicherlich nicht vergleichbar. Zum einen waren die Studien in zwei unterschiedlichen Ländern mit unterschiedlichen Gesundheitssystemen durchgeführt worden, zum anderen sind auch die Preise, z.B. für Material, von Klinik zu Klinik verschieden, weil sie individuell mit dem Anbieter ausgehandelt werden. Nur eine Studie (Moussa et al. 1999) führte eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Preise des verwendeten Katheters durch. Mögliche andere Ansatzpunkte für eine Sensitivitätsanalyse wären die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Berücksichtigung der Langzeitkomplikationen. Frey (1999) führte eine Schwellenwertanalyse zu den Kosten des variablen Ballonkatheters durch.

Insgesamt wiesen die drei Studien erhebliche Mängel in der Studienqualität auf. Weniger als 50% der möglichen Punkte des Bewertungsscores für die Studienqualität wurden erreicht. Auffallend ist dabei, dass wichtige Aspekte einer Studie, wie z.B. die Diskussion und die Behandlung von Unsicherheiten, sehr schlecht abschnitten. Keine der Qualitätsdimensionen wurde von allen Studien vollständig erfüllt.

Aus Gründen der Studienqualität und Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext basierte trotz heterogener Kostendaten die in diesem Bericht durchgeführte Berechnung des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses auf den klinischen und ökonomischen Ergebnissen einer einzigen, nicht veröffentlichten Studie. Allerdings zeigte sich die Kosten-Effektivität robust, nachdem die Berechnung auf die Grundlage der gepoolten Daten von zwei im medizinischen Teil evaluierten randomisierten klinischen Studien gestellt wurde. Um nicht ausschließlich unpublizierte Daten zu verwenden, konnte in einer extrem konservativen Sensitivitätsanalyse ein oberer Grenzwert der Kosten-Effektivität abgeschätzt werden, indem der Maximalwert der Kosten verwendet wurde, der aus einer publizierten Studie stammte. Dies erbrachte ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von 134.000 DM pro zusätzlich verhindertem akuten MACE, ein Wert, der dem 9-fachen der Basisfall-Analyse entspricht. Zwar kann aufgrund der Annahme von IVUS-bedingten Einsparungen bei Früh- und Spätkomplika­tionen davon ausgegangen werden, dass der tatsächliche Wert weit darunter liegt, aber eine enge Eingrenzung des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses, welches mit mehreren publizierten Studien konsistent ist, konnte aufgrund der mangelhaften ökonomischen Datenlage nicht erfolgen.

Ferner wäre es in einer gesundheitsökonomischen Evaluation wünschenswert, die Kosten-Effektivität des IVUS-Einsatzes in Kosten pro gewonnenem Lebensjahr oder Kosten pro QALY auszudrücken, da nur damit ein krankheitsübergreifendes, rationales und standardisiertes gesundheitsökonomisches Kriterium zur effizienten Ressourcenallokation gegeben wäre. Diese Werte könnten einem gesellschaftlich akzeptierten Schwellenwert für die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft gegenübergestellt werden. Daraus ergäbe sich ferner eine Schwelle dafür, wie teuer IVUS maximal sein dürfte, um als wirtschaftlich zu gelten. Die Berechnung dieser Kosten-Effektivitäts-Metriken war anhand der vorliegenden Daten allerdings nicht möglich, da ausschließlich morphologische (z.B. minimaler Lumendiameter, prozentuale Diameterstenose) oder intermediäre Outcomes wie MACEs berichtet wurden, für die kein

direkter quantitativer Bezug zu Lebensdauer oder Lebensqualität hergestellt werden konnte. Erst wenn quantitative Daten zum Zusammenhang zwischen einem MACE bzw. einer Restenose und der damit verbundenen Mortalität und Lebensqualitätsbeeinträchtigung vorliegen, kann über zusammenführende Kalkulationen oder den Einsatz von entscheidungsanalytischen Modellen ein valides Kosten-Effektivitäts-Verhältnis in der gewünschten Metrik ermittelt werden.

Unter den aufgeführten Limitationen erscheint am schwerwiegendsten die mangelhafte Datenlage, die sich auf nur drei Studien beschränkt. Die ebenfalls wesentliche Limitation des fehlenden Bezuges von inkrementellen Kosten und inkrementeller medizinischer Effektivität konnte durch eigene Kosten-Effektivitäts-Berechnungen im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts überwunden werden. Ob die Nichtberücksichtigung von Spätkomplikationen einen bedeutsamen Einfluss auf die Kosten-Effektivitäts-Relation hat, hängt davon ab, wie viele Ereignisse außerhalb des Zeithorizonts der klinischen Studien stattfinden bzw. vermieden werden. Nach dem derzeitigen Erkenntnisstand ist davon auszugehen, dass die klinisch-biologischen Vorgänge, die zu einer Restenose führen, überwiegend nach 6-12 Monaten abgeschlossen sind. Bei neueren, effektiveren (Zusatz-)Verfahren der Stentimplantation, wie der Strahlentherapie und des Einsatzes von mit antiproliferativen Medikamenten beschichteten Stents (drug-eluting stents), erscheint aufgrund der noch geringeren Erfahrungen und einer eventuell zeitlich nach hinten verlagerten Ereigniskurve eine Ausdehnung des Zeithorizonts auf bis zu 3 Jahre sinnvoll, um die relevanten Unterschiede in den Späteffekten zu erfassen, die mit der primären Implantation des Stents zusammenhängen. Nach dieser Zeit spielen Effekte, die auf eine Intervention zurückzuführen sind, eine geringere Rolle und stehen eher im Zusammenhang mit der Progression der Arteriosklerose. Im Gegensatz zur Untersuchung der IVUS-geführten Intervention bei Patienten mit nachgewiesener Koronarstenose ist bei Studien zum diagnostischen Nutzen von IVUS bei nicht eindeutiger Koronarangiographie eine längere Beobachtungsursache sinnvoll, da die unerkannten Stenosen und der natürliche Progressionsprozess der Arteriosklerose der unbehandelten Patienten bei diagnostischen Studien ein zentrales Element darstellen. Allerdings liegen hierzu keine Daten vor und diese Forschungsfrage konnte im vorliegenden Report aufgrund fehlender ökonomischer Studien nicht beantwortet werden. Unbenommen von diesen Anmerkungen zum Zeitraum klinischer Studien besteht die Notwendigkeit, mit Hilfe von entscheidungsanalytischen Modellen die Konsequenzen der (vermiedenen) Restenosen auf die Lebenserwartung oder die qualitätsadjustierte Lebenserwartung zu berechnen, um die im Rahmen der Ressourcenallokation wichtigen Parameter (Kosten/gewonnenes Lebensjahr oder Kosten/zusätzliches QALY) bereitstellen zu können.

C.6.3 Übertragbarkeit auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems und Generalisierbarkeit der Ergebnisse

Altersstruktur

Die Altersstruktur der in den drei Studien rekrutierten Patienten spiegelt in etwa die Altersstruktur von Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung wider. Einen möglichen Einfluss des Alters auf die Ergebnisse der Studien ist am ehesten bei der Dauer des stationären Aufenthaltes zu erwarten. Dieser kann verlängert sein, wenn neben der kardiologischen Intervention andere Erkrankungen behandelt werden, besonders häufig sicherlich mit einer KHE assoziierte Erkrankungen wie Bluthochdruck oder Einstellung eines Diabetes mellitus.

Ort

Zwei der Studien (Talley et al. 1996, Moussa et al. 1999) wurden im Kontext des Gesundheitssystems der USA durchgeführt und sind deshalb von limitiertem Wert für den deutschen Kontext, da sich sowohl Prozedere als auch Preisgerüste von Deutschland unterscheiden können. Die dritte Studie ist eine bedeutsame deutsche randomisierte klinische Studie (SIPS: Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting), die in einer deutschen Klinik in Bad Krozingen durchgeführt wurde. Diese Studie stellt relevante Kostendaten zur Verfügung, die jedoch nur den periprozeduralen Zeitraum und den initialen stationären Krankenhausaufenthalt abdecken. Als problematisch ist weiterhin zu beurteilen, dass diese Studie bislang noch nicht veröffentlicht ist. Von Vorteil ist die Tatsache, dass aus dieser Studie sowohl Daten zur klinischen Effektivität von IVUS als auch zu den IVUS-bedingten Kosten bereitgestellt werden. Allerdings ist auch die Übertragung von Preisgerüsten innerhalb Deutschlands mitunter nicht unproblematisch, weil z.B. die Materialpreise für IVUS von Klinik zu Klinik verschieden sind, weil sie individuell mit dem Anbieter ausgehandelt werden. Die Bestimmung eines für ökonomische Analysen geeigneten Schattenpreises ist also schwierig.

Zeithorizont

Selbst nach einer Währungskonversion ist ein Vergleich der Kosten methodisch limitiert, da in den einzelnen Ländern unterschiedliche Versorgungssysteme bestehen und in den einzelnen Studien verschiedene Kostenaspekte berücksichtigt wurden. Während sich die Studien von Talley et al (1996) und Moussa et al. (1999) auf variable Kosten beschränkten, berücksichtigte Frey (1999) auch die zusätzlichen Basis- und Fixkosten, die mit dem Unterhalt des Katheterlabors und der jeweiligen Interventionsstrategie einhergehen. Ferner wurden in der Studie von Frey im Gegensatz zu den anderen Studien explizit die Kosten für die Folgen durch Frühkomplikationen eingeschlossen. Die niedrigeren prozeduralen Gesamtkosten bei Frey erklären sich aus der Berücksichtigung der Frühkomplikationskosten, denn die Anzahl der Komplikationen in der angiographisch geführten Gruppe waren höher als in der IVUS-geführten Gruppe. Unter IVUS-Führung waren weniger Revaskularisierungen not-

wendig und es kam zu keiner Notfall-Bypassoperation, während in der angiographisch geführten Gruppe zwei Notfall-Bypassoperationen durchgeführt werden mussten.

Das Problem der nichterfassten Kosten für Spätkomplikationen wurde nur von einem der Autoren der eingeschlossenen Studien als Limitation angesprochen. Gerade durch die Nichtberücksichtigung dieser Kosten über einen längeren Zeithorizont (z.B. für Restenosen, Myokardinfarkt oder Revaskularisierung) werden die tatsächlichen Kosten für beide Prozeduren, die angiographisch geführte und die IVUS-geführte, erheblich unterschätzt. Aufgrund der im Durchschnitt etwas besseren klinischen Ergebnisse bei IVUS-Führung und des sich nach IVUS-Einsatz gezeigten Trends eines Einsparpotenzials bezüglich der Frühkomplikationen ist davon auszugehen, dass die Kosten für die Spätkomplikationen beim IVUS-Einsatz kleiner oder gleich den entsprechenden Kosten bei Angiographieführung der initialen Intervention sind. Dies bedeutet, dass die im Rahmen dieses Assessments gefundenen Ergebnisse die inkrementellen Kosten für einen IVUS-Einsatz im Trend überschätzen. Dies lässt eine verbesserte Kosteneffektivität der IVUS-geführten Intervention erwarten bzw. ist auch die dominante Situation mit einer Nettokosteneinsparung durch IVUS bei überlegener Effektivität nicht auszuschließen. In jedem Falle sollten die Ergebnisse dieser Studie als konservativ im Sinne von "Bias gegen IVUS-geführte Intervention" interpretiert werden.

Um diesen Bias klein zu halten und gleichzeitig dem deutschen Kontext des Gesundheitssystems besser gerecht zu werden, wird empfohlen, sich an den Ergebnissen der Studie von Frey (1999) und den von den Autoren dieses Reviews ergänzten Kalkulationen anhand der darin enthaltenen Daten zu orientieren, sowie an der Basisfall-Analyse unter Verwendung der gepoolten klinischen Effektdaten aus den im klinischen Teil des Assessment evaluierten Studien.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass mindestens ein Teil der initialen Mehrkosten für die IVUS-geführte Interventionsstrategie bereits während der periinterventionellen Zeitperiode, des sich anschließenden stationären Aufenthalts und des späteren Verlaufes eingespart werden können.

Studiendesign und Setting

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse der Studie von Talley (1996) ist limitiert durch die Patientenselektion. Patienten mit komplexer Stenosemorphologie oder Ballondilatation als Interventionsmethode wurden ausgeschlossen. In der Studie von Moussa (1999) liegt eine Einschränkung im retrospektiven Studiendesign mit dadurch bedingtem Confounding bezüglich der Anwendung der verschiedenen Strategien. Die Autoren selbst geben dies als Limitation für die Generalisierbarkeit an. Tatsächlich ist das Problem tiefgreifender, da Confounding nicht nur die externe, sondern auch die interne Validität durch die mögliche systematische Verzerrung der Effekte gefährdet. Die berichteten Ergebnisse sind also bereits für die einbezogene Studienpopulation nur bedingt kausal zu interpretieren. Bei der Studienpopulation in der Studie von Frey (1999) handelt es sich um eine konsekutive Patientengruppe, damit kann von einer

guten Übertragbarkeit auf Zentren mit ähnlicher Ausstattung und Expertise ausgegangen werden. Eine Übertragung der Ergebnisse auf den Einsatz der IVUS-geführten Intervention allgemein ist – auch nach Angaben des Autors der Publikation – nicht unbedingt zulässig, da die Verwendung eines kombinierten IVUS-Katheters Einfluss auf die Dauer des Eingriffs nimmt und bezüglich der reduzierten Revaskularisationsrate nicht zwischen den Effekten des speziellen Ballons und der IVUS-Bildgebung getrennt werden kann. Ferner ist die Übertragbarkeit der Kosten aus der Studie von Frey (1999) auf Krankenhäuser anderer Versorgungsstufe beschränkt. Die Studie wurde an einem Krankenhaus der III. Versorgungsstufe durchgeführt, es ist daher von häufigeren Eingriffen und damit verminderten Fixkosten im Vergleich zu anderen Krankenhäusern auszugehen.

Routineanwendung

Aus keiner der drei Studien war ersichtlich, zu welchem Zeitpunkt der Implementierung des IVUS in der Klinik oder im Institut die ökonomische Evaluation erfolgte. Beurteilungen ökonomischer Aspekte in der Frühphase der Etablierung einer neuen Technologie können die wahren Kosten überschätzen. Häufig fallen während der Etablierung einer Technologie Mehrkosten durch erhöhten Materialverbrauch, Personalkosten und längere Eingriffsdauer an.

Bezüglich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse und deren Übertragbarkeit auf den Routinekontext ist ferner zu berücksichtigen, dass die Autoren aller drei Studien ausgewiesene und langjährige Expertise in der Anwendung und Interpretation des IVUS besitzen. Es ist davon auszugehen, dass die klinischen Erfahrungen mit IVUS-geführten Interventionen auf das Prozedere bei allein angiographisch geführten Interventionen übertragen wurden. Dies bedeutet, dass beispielsweise bereits vorab Ballons bzw. Stents mit entsprechend höherem Diameter gewählt wurden.

Auch der medizinische Teil dieses Health Technology Assessments zeigt für die größeren durchgeführten klinischen Studien teils sehr gute Ergebnisse in den Studienarmen der angiographisch geführten Intervention. Dies bestätigt die Vermutung, dass die Erkenntnisse der IVUS-geführten Intervention auf das angiographische Vorgehen übertragen worden sind, d.h. man hat das Erzielen eines guten postprozeduralen Ergebnisses bezüglich der Vermeidung von Restenosen nach IVUS-Einsatz in ein aggressiveres angiographisch geführtes Vorgehen umgesetzt.

Dies bedeutet allerdings eine systematische Unterschätzung des IVUS-Effekts bei der Übertragung der Ergebnisse auf den Routineeinsatz bei Klinikern mit geringerer oder keiner entsprechenden Erfahrung bei der Beurteilung von IVUS-Befunden und deren Abgleich mit den Ergebnissen nach angiographisch geführter Intervention.

C.6.4 Entscheidungsanalyse

Eine formale Entscheidungsanalyse zur Bestimmung der Kosten-Effektivität von IVUS für die verschiedenen Einsatzbereiche war aus zwei Gründen nicht möglich.

Erstens fehlen trotz der relativ guten Datenlage in bezug auf die meisten, für ein entscheidungsanalytisches Modell notwendigen klinischen Parameter, Daten zu denjenigen Parametern, die den größten Einfluss auf die Erwartungswerte der verschiedenen klinischen Handlungsalternativen (IVUS-geführte Intervention versus angiographisch geführte Intervention) haben. Dies sind insbesondere die Wahrscheinlichkeiten für einen Interventionserfolg bei ausschließlich denjenigen Patienten, bei denen die postinterventionelle IVUS-Kontrolle einen unzureichenden Erfolg im ersten Versuch ergab und für die weitere Versuche durchgeführt wurden. Ferner fehlen Angaben zu subgruppenspezifischen MACE-Raten für Patienten mit verschiedener Interventionsgeschichte (sofortiger Interventionserfolg versus Erfolg nach Re-Intervention versus Misserfolg nach Reintervention).

Zweitens wurden zu den Kosten keine ausreichend vollständigen Daten aus der Literatur berichtet. Keine der eingeschlossenen und evaluierten ökonomischen Studien hatte Langzeitkosten inklusive der Kosten für die Versorgung von Spätkomplikationen zum Gegenstand. Diese Daten wären aber notwendig, um die Ergebnisdaten der randomisierten klinischen Studien und der ökonomischen Studien mit den Daten von Beobachtungsstudien zur Langzeitmortalität und -morbidity zu verknüpfen, um so mit einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive zu den relevanten gesundheitsökonomischen Metriken zu kommen wie inkrementelle Kosten pro gewonnenes Lebensjahr oder inkrementelle Kosten pro zusätzliches qualitätsadjustiertes Lebensjahr.^{58,101}

C.6.5 Forschungsbedarf

Hinsichtlich der Evaluation ökonomischer Aspekte bedarf es zunächst vermehrter Evaluationen der periprozeduralen und Krankenhauskosten unter Berücksichtigung von Frühkomplikationen, die insbesondere den Prozess des Peer-Reviews durchlaufen und in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht werden. Ferner sind weiterführende Studien mit längerem Zeithorizont notwendig, um die Effekte der untersuchten Interventionsstrategien auch über die Indexprozedur und den ersten Krankenhausaufenthalt hinaus berücksichtigen zu können. Darüber hinaus sollte die ermittelte medizinische Effektivität mit den Kosten zusammengeführt werden und diese Daten sollten in entscheidungsanalytische Modellierungen eingehen. Auch wenn der IVUS in der Diagnostik der KHE und der Transplantatvaskulopathie als Goldstandard angesehen wird, bedarf es dennoch auch hierzu Studien, die eine sichere Beurteilung der Kosten-Effektivität erlauben.

Zur Zeit liegen keine Markov Modelle vor, in welchen explizit der Langzeitverlauf von Patienten nach diagnostischen oder therapeutischen IVUS-Einsatz modelliert wird

und die damit für eine die Evaluation dieser Strategien in einem langfristigen Zeithorizont geeignet wären. Die Entwicklung solcher entscheidungsanalytischen Modelle mit lebenslangem Zeithorizont ist erforderlich, um die Kosten-Effektivität des IVUS-Einsatzes abschließend beurteilen zu können und das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für die Politikberatung im Rahmen der Ressourcenallokation im deutschen Gesundheitssystem heranziehen zu können.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

Ferner sind auf der klinischen Seite qualitativ hochwertige randomisierte klinische Studien mit entsprechend hoher Fallzahl und langem Zeithorizont zum Vergleich von angiographisch geführten Interventionen mit Interventionen, bei denen IVUS zur Interventionswahl bzw. Interventionsdurchführung eingesetzt wird, erforderlich.

Zur IVUS-unterstützten Diagnosesicherung der koronaren Herzerkrankung lagen keine ausreichenden ökonomischen Daten vor. Erst nach der Durchführung von Kostenevaluationen und Kosten-Effektivitätsstudien in diesem Bereich kann zu dieser Fragestellung eine evidenz-basierte Aussage gemacht werden.

Ebenso besteht ein Mangel an ökonomischen Daten für die Hochrisikogruppe der Patienten nach orthotoper Herztransplantation, weshalb auch hierfür Kostenzusammenstellungen und Kosten-Effektivitäts-Studien nötig sind.

C.6.6 Weitere Entwicklungen

Weitere Innovationen interventioneller Verfahren, wie beispielsweise medikamentbeschichtete Stents²⁵, werden das Patientenspektrum erweitern. Die Indikationen für die Bypass-Operation (Stenosen des linken Hauptstammes, Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und/oder Diabetes Mellitus) werden weiter eingeschränkt zu Gunsten von kathetergestützten Verfahren. Dies bedeutet, dass die Kosten für Angioplastie steigen werden, da die Komplexität und Anzahl der behandelten Läsionen zunehmen wird. Das Verhältnis von Prozedurkosten, inkrementellen IVUS-Kosten und IVUS-bedingter Reduktion schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (MACEs) kann sich demnach in der Zukunft verändern.

C.7 Publikationen nach Abschluss des Erhebungszeitraumes

Nach Abschluss des vorliegenden HTA-Reports inklusive des internen Reviews dieses Reports erschien ein britischer Health Technology Assessment Report zum Thema "Intravascular ultrasound-guided interventions in coronary artery disease: a systematic literature review, with decision-analytic modelling, of outcomes and cost-effectiveness" im Rahmen des NHS R&D HTA Programmes.²⁴

Um diese Publikation nicht unberücksichtigt zu lassen, wird eine kurze Beschreibung der Methoden und Ergebnisse des britischen HTA-Reports im Anhang gegeben (s. Anhang 4: Publikationen nach Abschluss des Erhebungszeitraumes).

Die Schlussfolgerungen des britischen HTA-Berichtes unterstreichen die mangelhafte Datenlage und die daraus resultierende mangelnde Evidenz für zuverlässigen Rückschlüsse auf die klinische Praxis.

C.8 Schlussfolgerungen

Augrund der vorliegenden Daten lassen sich derzeit keine abschließenden Aussagen zur Kosten-Effektivität der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) für Diagnostik und Intervention bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung machen.

Basierend auf der vorliegenden, aber limitierten Evidenz lässt sich nicht ausschließen, dass IVUS kosteneffektiv bei der Durchführung der Intervention eingesetzt werden kann. Es ist davon auszugehen, dass ein Teil der initial höheren Kosten, die durch den IVUS-Einsatz bedingt sind, im weiteren Verlauf durch reduzierte Raten an Frühkomplikationen und späteren schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (MACEs) eingespart werden können.

Aus den genannten Gründen mag es sinnvoll erscheinen, die IVUS-geführten Interventionen zur gesteuerten Generierung der notwendigen Evidenz an spezialisierten Zentren weiter durchzuführen, bis ein abschließendes Urteil abgegeben werden kann. Eine Empfehlung für einen breiten Routineeinsatz kann aufgrund der unzureichenden Evidenzlage nicht ausgesprochen werden.

Zum diagnostischen Einsatz bei Patienten mit nicht eindeutig nachgewiesener ischämischer Herzerkrankung oder bei der Nachsorge von Patienten nach Herztransplantation lassen sich keine Aussagen zur Kosten-Effektivität machen, da hierzu keine gesundheitsökonomischen Daten vorliegen.

Um die Evidenzlücken zur IVUS-gestützten Interventionswahl und -durchführung zu schließen und um die klinischen Effekte im Langzeitverlauf abschätzen zu können, sind randomisierte klinische Studien mit entsprechend großer Fallzahl bzw. Power und entsprechend langem Studienzeitraum durchzuführen. Ferner sind insbesondere Kostenerhebungen z.B. im Rahmen von randomisierten klinischen Studien (Piggy Back Studien) notwendig, die über die initiale Prozedur bzw. den initialen Krankenhausaufenthalt hinausgehen und die die Spätfolgen der verglichenen Interventionsstrategien berücksichtigen. Bezüglich des diagnostischen IVUS-Einsatzes bei Patienten mit nicht eindeutig nachgewiesener ischämischer Herzerkrankung und im Bereich der Nachsorge von herztransplantierten Patienten sind Kostenerhebungen notwendig, um die erforderliche Datenbasis für gesundheitsökonomische Evaluationen zu schaffen.

Die Entwicklung eines Markov Modelles für die Evaluation der medizinischen und ökonomischen Konsequenzen des diagnostischen und therapeutischen IVUS-Einsatzes aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive über einen lebenslangen Zeithorizont ist unerlässlich, um die qualitätsadjustierten Lebensjahre und die lebenslangen Kosten für die verschiedenen medizinischen Optionen abschätzen und daraus die Kosten-Effektivitäts-Relation bestimmen zu können, die neben ethischen und politischen Prämissen als ein gesundheitsökonomisch motiviertes Entscheidungskriterium

zur effizienten Ressourcenallokation und zur Vermeidung von Über- oder Unterversorgung im deutschen Gesundheitssystem herangezogen werden kann.

Glossar

Acute Gain	Zunahme des Lumendiameters bzw. der Lumenfläche unmittelbar nach Intervention
Final MLD	Abschließender Minimaler Lumendiameter
Monorail	Technik, bei welcher der Interventionsballon nur am distalen Teil über den Führungsdraht geführt wird
Recoil	Verminderung des Dehnungseffektes durch elastische Rückstellkräfte der Gefäßwand
Transducer	Schallwandler

C.9 Literatur

1. Bruckenberger E. 13. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamtinnen und Medizinalbeamten (AGLMB) zur Situation der Herzchirurgie 2000 in Deutschland. Hannover, 2001.
2. Mannebach H, Hamm C, Horstkotte D. 17. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse einer gemeinsamen Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie (für die ESC) und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2000. Vol. 2001 Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, 2001.
3. Statistisches Bundesamt Deutschland. Gesundheitsbericht für Deutschland 1998. Kapitel 5.2 Akuter Myokardinfarkt. Vol. 2001.
4. Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT, Mastik F, Fritman P, van Egmond EF, Reiber J, Bosch H, van Urk H, Roelandt JR. Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: an in vitro study. *Journal of the American College of Cardiology* 1989;14:947-952.
5. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR, Tajik AJ, Yock PG. Intravascular ultrasound imaging: In vitro validation and pathologic correlation. *Journal of the American College of Cardiology* 1990;16:145-154.
6. Borst C, Savalle LH, Smits PC, Post MJ, Gussenhoven WJ, Born N. Imaging of post-mortem coronary arteries by 30 MHz intravascular ultrasound. *Int J Card Imaging* 1991;6:239-246.
7. Di Mario C, The SH, Madretsma S, van Suylen SR, Wilson RA, Born N, Serruys PW, Gussenhoven EJ, Roelandt JR. Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound: an in vitro study correlated with histology. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:135-146.
8. Fitzgerald PJ, Ports TA, Yock PG. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992;86:64-70.
9. Waller BF, Pinkerton CA, Slack JD. Intravascular ultrasound: a histological study of vessels during life. The new 'gold standard' for vascular imaging. *Circulation* 1992;85:2305-2310.
10. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V). 4th ed. Aulend: Editio Cantor, 1999.

11. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band III: Über-, Unter- und Fehlversorgung. Bonn, 2000/2001.
12. Leidl R, von der Schulenburg J-M, Wasem J. Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive. Health Technology Assessment. Vol. 9. Baden-Baden: Nomos, 1999.
13. Siebert U, Mühlberger N, Behrend C, Wasem J. Technology Assessment for Health Care: A tool for explicitly evaluating economic studies. GMDS-Tagungsband 1999. In: GMDS, ed. Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. GMDS '99. 44. Jahrestagung der GMDS in Heidelberg September 1999. München: MMV Medizin, 1999.
14. Lühmann D, Siebert U, Droste S, von der Leyen U, Perleth M. Konzeption zur Anpassung und Erstellung von Technologiebewertungen in der deutschen Arbeitsgruppe Verfahrensbewertung in der Medizin. In: Toolkit. Informationsmaterial für Verfasser von HTA-Berichten. Hannover: German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care, 1999.
15. Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, v.d. Schulenburg JM, Welte R, Leidl R. Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In: Leidl R, v.d. Schulenburg JM, Wasem J, eds. Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive. Health Technology Assessment. Vol. 9. Baden-Baden: Nomos, 1999.
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled Clinical Trials 1986;7(3):177-188.
17. The Cochrane Collaboration. RevMan (computer program). Version 4.1.1 for Windows ed. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.
18. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). OECD Health Data 2000 - Comparative Analysis of 29 Countries. Version 10/06/2000 (updated). Paris: OECD/CREDES, 2000.
19. Talley JD, Mauldin PD, Becker ER, Stikovac M, Leeser MA. Cost and therapeutic modification of intracoronary ultrasound-assisted coronary angioplasty. American Journal of Cardiology 1996;77(15):1278-1282.
20. Moussa I, Colombo A, Moses J. Intra-procedural resource utilization and cost associated with coronary stenting: A comparison between angiographic guidance and various intravascular ultrasound guidance strategies. Unpublished 1999.

21. Frey A. Quantifying the additional costs of intracoronary ultrasound imaging for elective coronary interventions - Economic analysis of a randomized clinical trial. Unpublished 1999.
22. Frey AW, Hodgson JM, Müller C, Bestehorn HP, Roskamm H. Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter: results from the randomized Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting (SIPS) trial. *Circulation* 2000;102(20):2497-2502.
23. Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, Wennerblom B, Rutsch W, Voudris V, Regar E, Henneke KH, Schachinger V, Zeiher A, OPTICUS (OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis) Study Investigators. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation*. 2001;104(12):1343-1349.
24. Berry E, Kelly S, Hutton J, Lindsay HSJ, Blaxill JM, Evenas JA, Connelly J, Tisch J, Walker GC, Sivananthan UM, Smith MA. Intravascular ultrasound-guided interventions in coronary artery disease: a systematic literature review, with decision-analytic modelling, of outcomes and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* 2000;4(35).
25. Morice M, Serruys P, Sousa J, Fajadet J, Perin M, Ben Hayashi E, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Bode Cobot RSG. The RAVEL study: a randomized study with the sirolimus coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. *European Heart Journal* 2001:(Abstract).
26. Leidl R. Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In: Schwarz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, eds. *Das Public Health Buch*. München: Urban & Schwarzenberg, 1998.
27. Peeters J, Siebert U, Aidelsburger P, Regar E, Rieber J, Wasem J, Klauss V. Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen. Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität. Aufbau einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik Deutschland. *Health Technology Assessment*. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Deutschen Bundesministeriums für Gesundheit. Baden-Baden: Nomos, 2001.
28. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessart JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990;81:1575-1585.

29. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, Fischer C, DeMaria AN. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;84:1087-1099.
30. Batkoff BW, Linker DT. Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multi-center European Registry. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1996;38(3):238-241.
31. Hausmann D, Erbel R, Alibelli Chemarin MJ, Boks W, Caracciolo E, Cohn JM, Culp SC, Daniel WG, De Scheerder I, DiMario C. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995;91(3):623-630.
32. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995;91(6):1676-1688.
33. Fishman D, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri S, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond P, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
34. Serruys PW, DeJaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrikx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Heuvel PVD, Delcan J, Morel MA. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-495.
35. DeJaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, Colombo A, Hamm C, Bartorelli AL, Rothman M, Nobuyoshi M, Yamagui T, Voudris V, Di Mario C, Makovski S, Hausmann D, Rowe S, Rabinovich S, Sunamura M, VanEs GA. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment: Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the multicenter ultrasound stenting in coronaries study (MUSIC study). *Eur Heart J* 1998;19:1214-1223.
36. Klauss V, Pethig K, Kalies H, Pichlmayer E, Heublein B, Rieber J, Spes C, Reichart B, Siebert U, Haverich A, Mudra H, Theisen K. Heart Transplant Recipients with Normal Coronary Angiograms: Is Intravascular Ultrasound Really Necessary? *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35:239A.
37. Costa MA, Sabat M, van der Giessen WJ, Kay IP, Cervinka P, Ligthart JM, Serrano P, Coen VL, Levendag PC, Serruys PW. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999;100(4):789-792.

38. Perleth M, Kochs P. Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Aufbau einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik Deutschland. Baden-Baden: Nomos, 1999.
39. Gleichmann U, Mannebach H, Lichtlen P. 13th report on the structure and performance statistics of heart catheterization laboratories in Germany. *Zeitschrift für Kardiologie* 1997;86(10):879-881.
40. Abela GS, Eisenberg JD, Mittleman MA, Nesto RW, Leeman D, Zarich S, Waxman S, Prieto AR, Manzo KS. Detecting and differentiating white from red coronary thrombus by angiography in angina pectoris and in acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1999;83(1):94-97.
41. Franzen D, Sechtem U, Hopp HW. Comparison of angioscopic, intravascular ultrasonic, and angiographic detection of thrombus in coronary stenosis. *American Journal of Cardiology* 1998;82(10):1273-1274.
42. Moshage W, Achenbach S, Seese B, Bachmann K. Nichtinvasive Koronardagnostik mittels EBT. Bevölkerungsweites Screening der KHK- Zuverlässige Darstellung von Koronarstenosen. *Fortschritte der Medizin* 1997;115(1-2):45-49.
43. Bruaire JP, Idy Peretti I, Remond A, Dehouck B, Quiret JC. Angiography of coronary arteries by nuclear magnetic resonance. *Presse Medicale* 1996;25(21):967-972.
44. Kern MJ, Dupouy P, Drury JH, Aguirre FV, Aptecar E, Bach RG, Caracciolo EA, Donohue TJ, Rande JL, Geschwind HJ, Mechem CJ, Kane G, Teiger E, Wolford TL. Role of coronary artery lumen enlargement in improving coronary blood flow after balloon angioplasty and stenting: A combined intravascular ultrasound doppler flow and imaging study. *Journal American C* 1997;29(7):1520-1527.
45. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart* 1998;80(6):539-542.
46. Peronneau P. Catheter with piezoelectric transducer. USA, 1970.
47. Kossof G. Diagnostic applications of ultrasound in cardiology. *Australas Radiol* 1966;X:101-106.
48. Carleton RA, Clark JG. Measurement of left ventricular diameter in the dog by cardiac catheterization. Validation and physiologic meaningfulness of an ultrasound technique. *Circulation* 1968;22:545-558.
49. Carleton RA, Sessions RW, Graettinger JS. Diameter of heart measured by intracavitary ultrasound. *Med Res Eng* 1969;May/June:28-32.

50. Wild JJ, Reid JM. Progress in techniques of soft tissue examination by MC pulsed ultrasound. In: Kelly E, ed. *Ultrasound in Medicine and Biology*. Washington: American Institute of Biological Sciences, 1950.
51. Omoto R. Intracardiac scanning of the heart with the aid of ultrasonic intravenous probe. *Jpn Heart J* 1967;8:569-581.
52. Ebina T, Oka S, Tanaka M, Kosaka S, Kikuchi Y, Uchida R, Hagiwara Y. The diagnostic applikation of ultrasound to the disease in medistinal organs. *Ultrasono-tomography for the heart and great vessels. Science Reports of the Research Institute, Tohoku University - Ser - C: Medicine* 1965;12(3):199-212.
53. Wells PNT. Developments in medical ultrasonics. *World Medical Electronics* 1966;66(4):272-277.
54. Bom N, Lancee CT, van Egmond FC. An ultrasonic intracardiac scanner. *Ultrasonics* 1972;10:72-76.
55. Eggleton RC. State-of-the-art of single-transducer ultrasonic imaging technology. *Med Phys* 1976;3(5):303-311.
56. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press, 1996.
57. v.d. Schulenburg JM, Claes C, Greiner W, Uber A. Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 1998;6:3-20.
58. Wasem J, Siebert U. Gesundheitsökonomische Parameter einer Evidence-based medicine. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 1999;93(6):427-36.
59. Weinstein MC, Fineberg HV, Elstein AS, Frazier HS, Neuhauser D, Neutra RR, McNeil BJ. *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1980.
60. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2 ed. New York: Oxford University Press, 1997.
61. König HH, Stratmann D, Leidl R. Effektivität der Kosten medizinischer Leistungen. Grundprinzipien und Qualitätskriterien der ökonomischen Evaluation. In: Perleth M, Antes G, eds. *Evidenz-Basierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag*. München: MMV, 1998;84-93.
62. Hannoveraner Konsensus Gruppe. *Deutsche Empfehlungen zu gesundheitsökonomischen Evaluation – Revidierte Fassung des Hannoveraner Konsens*. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 1999;4:A62-A65.

63. Cohen DJ, Breall JA, Ho KK, Kuntz RE, Goldman L, Baim DS, Weinstein MC. Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single-vessel coronary disease. Use of a decision-analytic model. *Circulation* 1994;89(4):1859-1874.
64. Cohen DJ. Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapies. Evaluation of the cost-effectiveness of coronary stenting: a societal perspective. *American Heart Journal* 1999;137(5):S133-7.
65. Ikeda S, Bosch J, Banz K, Schneller P. Economic outcomes analysis of stenting versus percutaneous transluminal coronary angioplasty for patients with coronary artery disease in Japan. *Journal of Invasive Cardiology* 2000;12(4):194-9.
66. Kobayashi Y, De Gregorio J, Yamamoto Y, Komiyama N, Miyazaki A, Masuda Y. Cost analysis between stent and conventional balloon angioplasty. *Japanese Circulation Journal* 2000;64(3):161-4.
67. Pfund A, Wendland G, Baer F, Lauterbach K, Hopp HW. Die Stentimplantation als initiale koronarinterventionelle Therapie? Ein theoretisches Modell zur klinischen und ökonomischen Konsequenz der In-Stent-Restenose. *Herz* 2000;25(5):495-501.
68. Yock CA, Boothroyd DB, Owens DK, Winston C, Hlatky MA. Projected long-term costs of coronary stenting in multivessel coronary disease based on the experience of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *American Heart Journal* 2000;140(4):556-64.
69. Meads C, Cummins C, Jolly K, Stevens A, Burls A, Hyde C. Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment (Southampton, UK)* 2000;4(23):1-153.
70. Siebert U, Mühlberger N, Behrend C, Wasem J. PSA-Screening beim Prostatakarzinom. Systematischer gesundheitsökonomischer Review. Entwicklung und Anwendung eines Instrumentariums zur systematischen Beschreibung und Bewertung gesundheitsökonomischer Studien. Aufbau einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik Deutschland. *Health Technology Assessment. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Deutschen Bundesministeriums für Gesundheit. Vol. 19. Baden-Baden: Nomos, 2001.*
71. Gilman J, Myatt M. EpiCalc 2000 (computer program). Version 1.02 ed Brixton Books, 1998.
72. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1981.

73. Statistisches Bundesamt. Preisindizes für die Lebenshaltung aller privaten Haushalte (Oktober 2001). 2001.
74. Meier DS, Cothren RM, Vince DG, Cornhill JF. Automated morphometry of coronary arteries with digital image analysis of intravascular ultrasound. *American Heart Journal* 1997;133(6):681-690.
75. Mojsilovic A, Popovic M, Amodaj N, Babic R, Ostojic M. Automatic segmentation of intravascular ultrasound images: a texture-based approach. *Ann Biomed Eng* 1997;25(6):1059-71.
76. TenHoff H, Hamm MA, Lowe GE, Koger JD. Technical aspects of ultrasound imaging guidewires. *Semin Interv Cardiol* 1997;2(1):63-8.
77. Vrints CJ, Bosmans J, Claeys MJ, Snoeck JP. User-friendly and low-cost computer system for immediate review, analysis, and reconstruction of intracoronary ultrasound images. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1998;43(3):357-362.
78. Baumgart D, Haude M, Von Birgelen C, Ge J, Gorge G, Erbel R. Assessment of ambiguous coronary lesions by intravascular ultrasound. *International Journal of Cardiovascular Interventions* 1999;2(1):3-12.
79. De Servi S, Arbustini E, Marsico F, Bramucci E, Angoli L, Porcu E, Costante AM, Kubica J, Boschetti E, Valentini P, Specchia G. Correlation between clinical and morphologic findings in unstable angina. *American Journal of Cardiology* 1996;77(2):128-132.
80. Heroux AL, Silverman P, Costanzo MR, EJ OS, Johnson MR, Liao Y, McKiernan TL, Balhan JE, Leya FS, Mullen GM, Kao WG, Johnson SA. Intracoronary ultrasound assessment of morphological and functional abnormalities associated with cardiac allograft vasculopathy. *Circulation* 1994;89(1):272-277.
81. Hollenberg SM, Tamburro P, Klein LW, Burns D, Easington C, Costanzo MR, Parrillo JE, Johnson MR. Discordant epicardial and microvascular endothelial responses in heart transplant recipients early after transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1998;17(5):487-494.
82. Hollenberg SM, Tamburro P, Johnson MR, Burns DE, Spokas D, Costanzo MR, Parrillo JE, Klein LW. Simultaneous intracoronary ultrasound and doppler flow studies distinguish flow-mediated from receptor-mediated endothelial responses. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1999;46(3):282-288.

83. Karrillon GJ, Morice MC, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattan S, Chevalier B, Commeau P, Cribier A, Eiferman C, Grollier G, Guerin Y, Henry M, Lefevre T, Livarek B, Louvard Y, Marco J, Makowski S, Monassier JP, et al. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy: 30-day clinical outcome of the French multicenter registry. *Circulation*. 1996;94(7):1519-1527.
84. Lee SL, Chen MZ, Chan HW, Lam L, Guo JX, Mao JM, Lam KKH, Guo LJ, Li HY, Chan KK. No subacute thrombosis and femoral bleeding complications under full anticoagulation in 150 consecutive patients receiving non-heparin-coated intracoronary Palmaz-Schatz stents. *American Heart Journal* 1996;132(6):1135-1146.
85. Marsico F, Kubica J, De Servi S, Angoli L, Bramucci E, Costante AM, Specchia G. Influence of plaque morphology on the mechanism of luminal enlargement after directional coronary atherectomy and balloon angioplasty. *British Heart Journal* 1995;74(2):134-139.
86. Ozaki Y, Keane D, Nobuyoshi M, Hamasaki N, Popma JJ, Serruys PW. Coronary lumen at six-month follow-up of a new radiopaque Cordis tantalum stent using quantitative angiography and intracoronary ultrasound. *American Journal of Cardiology* 1995;76(16):1135-1143.
87. Tuzcu EM, Berkalp B, De Franco AC, Ellis SG, Goormastic M, Whitlow PL, Franco I, Raymond RE, Nissen SE. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;27(4):832-8.
88. Aroney CN. Improving the results of coronary angioplasty. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1997;27(4):510-514.
89. Delacretaz E, Hayoz D, Kaufmann U, Meier B. Anwendung und Bedeutung der intravaskularen Ultraschallbildgebung. [Use and significance of intravascular ultrasonic imaging]. [German]. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis* 1997;86(16):655-658.
90. Emanuelsson H. Future challenges to coronary angioplasty: perspectives on intracoronary imaging and physiology. *J Intern Med* 1995;238(2):111-9.
91. Pinto FJ. The value of intravascular ultrasound in interventional cardiology. *Rev Port Cardiol* 1999;18 Suppl 1:197-104.
92. Weis M, Meiser BM, Reichart B, von Scheidt W. The continuing challenge of cardiac transplant arteriosclerosis. *Cardiologia* 1998;43(8):777-87.
93. Spinler S, Cheng J. Antithrombotic therapy after intracoronary stenting. *Pharmacotherapy* 1997;17(1):74-90.

94. Antonellis IP, Salachas AJ, Patsilidakos SP, Tsilias KP, Stefanou I, Margaritis NG, Ifantis GP, Kranidis AJ, Tavernarakis AG, Rokas SG. Elective intracoronary Micro-Stent II(TM) implantation without quantitative coronary angiography or intravascular ultrasound guidance and without subsequent anticoagulation: Short- and long-term results. *Angiology*. 1999;50(5):381-391.
95. Stikovac M, Talley J, M L. Economic Aspects of Using Alternative Diagnostic Techniques in Addition to Angiography During Percutaneous Coronary Artery Revascularization. *Journal of Interventional Cardiology* 1994;7(3):291-296.
96. Rozenman Y, Yershov T, Mosseri M, Gotsman MS. Quantitative videodensitometric technique for verification of optimal coronary stent implantation. *International Journal of Medical Informatics* 1998;51(1):51-57.
97. Vassalli G, Hess OM. Measurement of coronary flow reserve and its role in patient care. *Basic Research in Cardiology* 1998;93(5):339-353.
98. Topol E. New devices for coronary revascularization. *J-Myocard-Ischemia* 1995;7(1):51-55.
99. Prati F, Gil R, Di Mario C, Ozaki Y, Bruining N, Camenzind E, de Feyter PJ, Roelandt JR, Serruys PW. Is quantitative angiography sufficient to guide stent implantation? A comparison with three-dimensional reconstruction of intracoronary ultrasound images. *G Ital Cardiol* 1997;27(4):328-36.
100. Reports from the British Columbia Office of Health Technology Assessment (BCOHTA). *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1997;13(4):632-639.
101. Siebert U, Mühlberger N, Schöffski O. Desk Research. In: Schöffski O, Graf v. d. Schulenburg J-M, eds. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 2nd ed. Berlin: Springer, 2000.
102. Beck JR, Pauker SG. The Markov Process in Medical Prognosis. *Medical Decision Making* 1983;3:419-458.
103. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making* 1993;13(4):322-338.
104. Siebert U, Kurth T. Lebensqualität als Parameter von medizinischen Entscheidungsanalysen. In: Ravens-Sieberer U, Cieza A, von Steinbüchel N, Bullinger M, eds. *Lebensqualitätsforschung und Gesundheitsökonomie in der Medizin*. Landsberg: Ecomed, 2000.

Anhang

Anhang 1: Dokumente der Literaturrecherche

Dokument 1: Wissenschaftliche Publikationen

Datum der Recherche: 9.8.1999-13.8.1999	
Datenbanken	Jahrgänge/Monat(Woche)
MEDLINE	von 1993 bis 1999/08
EMBASE	von 1994 bis 1999/06
Cancerlit	von 1980 bis 1999/07
HealthStar	von 1975 bis 1999/07
HSRPROJ	von 1975 bis 1999/05
HSTAT	ohne Zeitangabe
CATLINE	ohne Zeitangabe
SOMED	von 1978 bis 1999/07
Econ Lit.	von 1969 bis 1999/06
Weitere Datenquellen	
Kongressabstracts (Printmedium)	1997 und 1998

Dokument 2: Datenbank-Suchstrategien

Datenbank: Medline

Software: Webspirs

Datum der Recherche: 13.08.1999

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	((IVUS or ICUS) not (ICU or (intensiv* and care and unit) or (intensiv* and care))) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	406
#2	((intravascular* and ultrasound) or (intravascular* and sonograph*) or (intravascular* and ultrasonograph*)) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	1086
#3	(intracoronar* or coronar*) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	42210
#4	#2 and #3	612
#5	((intracoronar* and ultrasound) or (intracoronar* and sonograph*) or (intracoronar* and ultrasonograph*)) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	415
#6	#1 or #4 or #5	1050
#7	((letter* or editor* or comment*) in TI,MESH,PS) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	221711
#8	((experimental* or animal* or vitro or postmortem) in TI,MESH,PS) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	115718
#9	((postmort*) in TI,MESH,PS) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	1080
#10	(#6 not (#7 or #8 or #9) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	912
#11	(sens* or spec*) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	576369
#12	((random* and study) or (clinical and study) or RCT) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	126459
#13	((acute and gain) or (acute and lumen and gain) or (diameter and stenosis) or restenosis or (restenosis and rate) or (minimal and lumen and area) or (minimal and stent and area) or (minimal and lumen and diameter) or dissection or (residual and stenosis) or survival or MI or (myocard and infarction) or PTCA or MLD or ACVB) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	113224
#14	#10 and #11	204
#15	#10 and #12	139
#16	#10 and #13	350
#17	#14 or #15 or #16	540
#18	cost* and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	50188
#19	#10 and #18	23
#20	(HTx or (heart and transplantation)) and ((english in la) or (german in la) and(py=1994-1999)	8678
#21	#10 and #20	97
#22	#17 or #19 or #21	585
#23	#22 and (pt=review) and ((english in la) or (german in la) and(py=1994-1999)	97

Datenbank: Embase

Software: Webspirs

Datum der Recherche: 13.08.1999

Recherchenschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	((IVUS or ICUS) not (ICU or (intensiv* and care and unit) or (intensiv* and care))) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	372
#2	((intravascular* and ultrasound) or (intravascular* and sonograph*) or (intravascular* and ultrasonograph*)) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	1124
#3	(intracoronar* or coronar*) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	41017
#4	#2 and #3	616
#5	((intracoronar* and ultrasound) or (intracoronar* and sonograph*) or (intracoronar* and ultrasonograph*)) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	313
#6	#1 or #4 or #5	903
#7	((letter* or editor* or comment*) in TI,DE,SU) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	108600
#8	((experimental* or animal* or vitro or postmortem) in TI,DE,SU) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	453059
#9	((postmort*) in TI,DE,SU) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	3255
#10	(#6 not (#7 or #8 or #9) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	780
#11	(sens* or spec*) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	558586
#12	((random* and study) or (clinical and study) or RCT) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	423706
#13	((acute and gain) or (acute and lumen and gain) or (diameter and stenosis) or restenosis or (restenosis and rate) or (minimal and lumen and area) or (minimal and stent and area) or (minimal and lumen and diameter) or dissection or (residual and stenosis) or survival or MI or (myocard and infarction) or PTCA or MLD or ACVB) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	114721
#14	#10 and #11	121
#15	#10 and #12	425
#16	#10 and #13	357
#17	#14 or #15 or #16	590
#18	cost* and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	56227
#19	#10 and #18	29
#20	(HTx or (heart and transplantation)) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	7950
#21	#10 and #20	90
#22	#17 or #19 or #21	604
#23	#22 and (pt=review) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	0

Datenbank: Cancerlit

Software: DIMDI

Datum der Recherche: 09.08.1999

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	(((IVUS OR ICUS) NOT ICU) NOT intensiv? care unit) AND PY=1994 to 1999) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	7
#2	(((intravascular? ultrasound OR intravascular? sonograph?) OR intravascular? ultrasonograph?) AND PY=1994 to 1999) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	0
#3	(((intracoronar? ultrasound OR intracoronar? sonograph?) OR intracoronar? ultrasonograph?) AND PY=1994 to 1999) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	1
#4	1 OR 2 OR 3	8

Datenbank: HealthStar

Software: Internet Grateful Med

unter Ausschluss der Medline-Eintragungen

Datum der Recherche: 09.08.1999

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS	1
#2	intravascular* and ultrasound OR intravascular* and sonograph* OR intravascular* and ultrasonograph*	62
#3	intracoronar* and ultrasound OR intracoronar* and sonograph* OR intracoronar* and ultrasonograph*	0
#4	HTx OR heart transplantation AND (ultrasound OR sonograph* OR ultrasonograph*)	3
#5	HTx OR heart transplantation AND IVUS or ICUS	2

Datenbank: HSRPROJ

Software: Internet Grateful Med

Datum der Recherche: 09.08.1999

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS	1
#2	intracoronar ultrasound OR intracoronar sonograph OR intracoronar ultrasonograph	0
#3	intravascular ultrasound OR intravascular sonograph OR intravascular ultrasonograph	0
#4	HTx OR heart transplantation	2
#5	HTx OR heart transplantation AND IVUS OR ICUS	0

Datenbank: HSTAT (all databases, all exact terms)

Software: National Library of Medicine

Datum der Recherche: 09.08.1999

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS	1
#2	ICUS	1
#3	intracoronar ultrasound	0
#4	intracoronar sonography	0
#5	intracoronar ultrasonography	0
#6	intravascular ultrasound	1
#7	intravascular sonography	0
#8	intravascular ultrasonography	0

Datenbank: CATLINE

Software: Locatorplus

Datum der Recherche: 25.06.1999

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS OR intravascular ultrasound OR intracoronar ultrasound	1
#2	(IVUS OR ICUS OR intravascular ultrasound OR intracoronar ultrasound) AND (cost OR costs)	0
#3	intravascular ultrasonography OR intracoronar ultrasonography	11
#4	(intravascular ultrasonography OR intracoronar ultrasonography) AND (cost OR costs)	0
#5	intracoronar sonography OR intravascular sonography	0

Datenbank: SOMED

Software: DIMDI

Datum der Recherche: 09.08.1999

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	(((((IVUS OR ICUS) NOT ICU) NOT intensiv? care unit) AND PY=1994 to 1999) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	1
#2	((((intravascular? ultrasound OR intravascular? sonograph?) OR intravascular? ultrasonograph?) AND PY=1994 to 1999) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	0
#3	((((intracoronar? ultrasound OR intracoronar? sonograph?) OR intracoronar? ultrasonograph?) AND PY=1994 to 1999) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	0

Datenbank: Econlit

Software: Webspirs

Datum der Recherche: 13.08.1999

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	((IVUS or ICUS) not ICU) and (py=1994-1999)	1
#2	((intravascular* and ultrasound) or (intravascular* and sonograph*) or (intravascular* and ultrasonograph*)) and (py=1994-1999)	0
#3	((intracoronar* and ultrasound) or (intracoronar* and sonograph*) or (intracoronar* and ultrasonograph*)) and (py=1994-1999)	0
#4	(HTx or (heart and transplantation)) and (py=1994-1999)	1

Datenbank: HTA

Software: –

Datum der Recherche: 11.08.1999

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS	2
#2	(intravascular ultrasound) OR (intravascular sonography) OR (intravascular ultrasonography)	4
#3	(intracoronar ultrasound) OR (intracoronar sonography) OR (intracoronar ultrasonography)	0

Datenbank: DARE

Software: –

Datum der Recherche: 11.08.1999

Recherchenschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS	6
#2	(intravascular ultrasound) OR (intravascular sonography) OR (intravascular ultrasonography)	1
#3	(intracoronar ultrasound) OR (intracoronar sonography) OR (intracoronar ultrasonography)	0

Datenbank: NHS

Software: –

Datum der Recherche: 11.08.1999

Recherchenschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS	59
#2	(intravascular ultrasound) OR (intravascular sonography) OR (intravascular ultrasonography)	0
#3	(intracoronar ultrasound) OR (intracoronar sonography) OR (intracoronar ultrasonography)	1

Datenbank: INAHTA-Projektdatenbank

Software: –

Datum der Recherche: 21.06.1999

Recherchenschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	Beurteilung nach Titeln, Absprache mit klinischen Experten	9

Datenbank: Cochrane Library

Software: –

Datum der Recherche: 09.08.1999

Recherchenschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS	0
#2	intravascular ultrasound or intravascular sonography or intravascular ultrasonography	0
#3	intracoronar ultrasound or intracoronar sonography or intracoronar ultrasonography	0

Dokument 3: HTA-Berichte, Reviews

Berücksichtigte Einrichtungen	Internetadressen
HTA	http://nhscrd.york.ac.uk/welcome.html
DARE	http://nhscrd.york.ac.uk/welcome.html
NHS	http://nhscrd.york.ac.uk/welcome.html
INAHTA	http://www.inahta.org
COCHRANE	http://www.update-software.com/ccweb/cochrane/cdsr.htm

*Dokument 4: Expertenkontakte***England/Schottland**

Dr.P. Kearney, MB

The Cork Heart & Lung Group
The Cork Clinic
Western Rd.
Cork – Ireland

Dr. N.G. Uren

Department of Cardiology
Royal Infirmary of Edinburgh
Lauriston Place
EH3 9YW Edinburgh

Dr. M. Rothman

London Chest Hospital
Department of Cardiology
Bonner Road
London E2 9JX
United Kingdom

USAPeter J. Fitzgerald, MD, PhD
Paul G. Yock, MD

Center for Research in Cardiovascular Interventions
300 Pasteur Drive, Room H3554
Stanford University Medical Center
Stanford, CA 94305

Alan C. Yeung, MD

Division of Cardiovascular Medicine
Falk Cardiovascular Research Building
Stanford University School of Medicine
Stanford, CA 94305

Christopher J. White, MD

Ochsner Foundation Hospital
New Orleans, LA

Dr. Thomas J. Linnemeier, MD, FSCAI

Northside Cardiology PC
Indiana Heart Institute
Indianapolis, Indiana

Dr. Tim A. Fischell

Vanderbilt University Medical Center
Division of Cardiology
Medical Center North
CC-2218
Nashville, Tennessee 37232

Charles J. Davidson, MD

Northwestern University Medical School
710 North Fairbanks Court
Olson 4220
Chicago, Illinois 60611

Jeffrey Moses, MD
Lenox Hill Hospital
New York

Dr. G. S. Mintz
Washington Hospital Center
110, Irving St., NW, 4B-1
Washington,
USA D.C. 20010

Stephen C. Culp, MD
Duke University Medical Center
Durham
North Carolina

James J. Ferguson III, MD
Texas Heart Institute,
Houston, Texas

Richard W. Smalling, MD
University of Texas Medical School
Houston, Texas

Paul D. Walter
Cardiology Associates
Lubbock, Texas

Michael Mooney, MD
Minneapolis Heart Institute
Minneapolis, Minnesota

John McB. Hodgson, MD
University Hospitals of Cleveland
Cleveland, Ohio

Dr. Steven E. Nissen, MD
Department of Cardiology, Desk F-15
The Cleveland Clinic Foundation
9500 Euclid Avenue
Cleveland, Ohio 44195

Department of Internal Medicine
Division of Cardiology
Saint Louis University Hospital
3635 Vista Avenue at Grand
Saint Louis
Missouri 63110

Jeffrey M. Isner, MD
St Elizabeth's Hospital
Boston, Mass.

David J. Cohen, MD
Cardiovascular Division
Beth Israel-Deaconess Medical Center
330 Brookline Avenue
Boston, Massachusetts 02215

Roberto J. Russo, MD
Scripps Clinic – Torrey Pines
Cardiocascular Diseases
10666 N. Torrey Pines Road
La Jolla, CA 92037

Morton J. Kern, MD
University Medical Center,
St. Louis, Mo.

Deutschland

Dr. C. von Birgelen
Kardiologische Abteilung der
Universität Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Direktor: Prof. Dr J Meyer
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Johannes Gutenberg Universität-Mainz
Langenbeckstrasse 1
55101 Mainz

Dr. med. Wolfgang Boksch
 Virchowklinikum der Humboldt Universität
 Und Deutsches Herzzentrum Berlin
 Klinikum für Innere Medizin
 Augustenburgerplatz1
 13353 Berlin

Dr. J. vom Dahl F.E.S.C.
 Medizinische Klinik I
 Klinikum der RWTH Aachen
 Pauwelsstr.30
 52057 Aachen

Prof. Dr. Gerald S. Werner
 Georg-August-Universität
 Göttingen

PD Dr. A.W. Frey
 Herzzentrum Bad Krozingen
 Südring 15
 79189 Bad Krozingen

PD Dirk Hausmann
 Medizinische Hochschule Hannover
 Abt. Kardiologie und Angiologie
 Carl-Neuberg-Str. 1
 30623 Hannover

Dänemark

Dr.P. Thayssen F.E.S.C.
 Cardiological Department B
 Odense University Hospital
 29 SDR Boulevard
 5000 Odense

Dr. K. Saunamäki
 Cardiac Cath Lab 2013
 Rigshospitalet
 Blegdamsve 9
 2100 Kopenhagen

Österreich

Guy Friedrich, MD
 Universitätsklinik Innsbruck
 Innsbruck

Franz Weidinger, MD
 Universitätsklinik Wien
 Wien

Belgien

Dr.P. Sinnaeve
 Department of Cardiology ZU
 U.H. Gasthuisberg-Herestraat 49
 3000 Leuven, Belgium

Dr. G. Van Langenhove
 Dept of Cardiology
 AZ Middleheim
 Lindendreef 1
 2020 Antwerpen

Spanien

Fernando Alfonso, MD
 Departamento de Cardiopulmonar
 Hospital Universitario „San Carlos,“
 Ciudad Universitaria
 Paza de Cristo Rey
 Madrid 28040

Dr F. Pico-Aracil
 Cardiology Department
 Hospital Virgen de la Arrixaca
 Travesera de Gracia 737536
 08006 Barcelona

Dr. A. Serra

Cardiology Dept., Cath. Lab.
Hospital Clinico de Barcelona
Villarroel, 170
08036 Barcelona

Italien

Dr. A. Colombo

Centro Cuore Columbus
Sezione Emodinamica
Via. M. Buonarroti, 48
I – 20145 MILAN

Frankreich

Marie-J. Alibelli-Chemarin

Hospital Rangueil
Toulouse

S. Makovski

Hospital Broussais
Paris

Dr. R. Rihani

Service Soins Intensifs
Hospital Saint-Philibert
115, rue du grand but
59160 Lomme

Niederlande

Prof. P.W. Serruys F.E.S.C.

Department of Coronary Imaging and Intervention
Thoraxcenter Bd 416
P.O. Box 1738
University Hospital Rotterdam-Dijkzigt
Erasmus University
3000 DR Rotterdam

Dr. P.de Feyter F.E.S.C.

Thorax Center Cath.Lab.BD 381
University Hospital Dijkzigt
Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam

Luxemburg

Mrs. M. De Rouck

Departement de cardiologie
Centre hospitalier de Luxembourg
4 rue Barble
1210 Luxembourg

Schweden

Dr. B. Johansson
Dept. of Medicine
Regional Clinic Örebro
Regionsjukhuset
70185 Örebro

Portugal

Mrs. R. Pinto
Department of cardiology
Santa Maria Hospital
Avenue Prof. Egas Moniz
1600 Lissabon

Griechenland

Dr. V. Tzifos
Cardiology department
Athens General Hospital
Solonos 76
10680 Athens

Dr. V. Voudris
Onassis Cardiac Surgery Center
356, Sygrou Avenue
17674 Athens
Greece

Israel

Dr. Y. Almagor
Shaare Zedek Medical Center
Dep. Of Cardiology
P.O. Box 3235
Beit Vegan
91031 Jerusalem
Israel

Kanada

Institut de Cardiologie de Montreal
S.Doucet
Montreal

Vancouver General Hospital
I.Penn
Vancouver

Anhang 2: Checklisten

Dokument 1: Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität der gesundheitsökonomischen Studien (entwickelt im Konsensusverfahren von den gesundheitsökonomischen Projektgruppen München, Hannover, Ulm):

Checkliste methodische Qualität		
Autoren, Titel und Publikationsorgan: Talley JD, Mauldin PD, Becker ER, Sikovac MS, Leesar MA Cost and Therapeutic Modification of Intracoronary Ultrasound-Assisted Coronary Angioplasty American Journal of Cardiology 1996;77(15):1278-1282	1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, 1/2, 0, nr
Fragestellung		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?		1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		1/2
Evaluationsrahmen		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?		1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?		1/2
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?		0
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?		0
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?		1/2
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?		0
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?		0
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		1
Analysemethoden und Modellierung		
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?		1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?		nr
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?		0
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		nr
Gesundheitseffekte		
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?		nr
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdateien gewählt und eindeutig genannt?		nr
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)		nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)		nr
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?		nr
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?		nr
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		nr

Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	1/2
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1/2
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	1/2
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	0
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	0
28. Wurde die Währung genannt?	1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	nr
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	nr
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten angegeben?	nr
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	nr
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	nr
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	0
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	nr
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	nr
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	nr
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	nr
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	nr
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	nr
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	1
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	0
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1/2
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Checkliste methodische Qualität		
Autoren, Titel und Publikationsorgan: Moussa I, Colombo A, Moses J Intra-Procedural Resource Utilization and Cost Associated with Coronary Stenting: A Comparison Between Angiographic Guidance and Various Intravascular Ultrasound Guidance Strategies unveröffentlicht	1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, 1/2, 0, nr
Fragestellung		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?		1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		1/2
Evaluationsrahmen		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?		1/2
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?		1/2
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?		0
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?		1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?		0
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?		0
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?		1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		0
Analysemethoden und Modellierung		
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?		1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?		nr
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?		1/2
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		nr
Gesundheitseffekte		
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?		1/2
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdateien gewählt und eindeutig genannt?		1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)		1
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)		nr
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?		0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?		nr
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		0

Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	0
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	0
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	0
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	0
28. Wurde die Währung genannt?	1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	nr
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	nr
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten angegeben?	nr
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	nr
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	nr
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	0
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	0
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	0
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1/2
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1/2
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	0
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	0
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	1/2
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	0
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	0
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1/2

Checkliste methodische Qualität		
Autoren, Titel und Publikationsorgan: Frey AW Quantifying the Additional Costs of Intracoronary Ultrasound Imaging for Elective Coronary Interventions-Economic Analysis of a Randomized Clinical Trial unveröffentlicht	1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, 1/2, 0, nr
Fragestellung		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?		1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		1/2
Evaluationsrahmen		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?		1/2
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?		1/2
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?		0
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?		1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?		0
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?		0
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?		1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		0
Analysemethoden und Modellierung		
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?		0
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?		nr
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?		1/2
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		nr
Gesundheitseffekte		
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?		1/2
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt?		1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)		1/2
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)		nr
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?		0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?		nr
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		1

Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	1/2
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1/2
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	1/2
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	1
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	0
28. Wurde die Währung genannt?	1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	nr
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	nr
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten angegeben?	nr
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	nr
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	nr
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	0
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1/2
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1/2
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	0
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1/2
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1/2
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	0
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	1/2
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1/2
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1/2
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1/2

Anhang 3: IVUS-Kriterien MUSIC-Studie

IVUS-Kriterien für optimale Stentexpansion der MUSIC-Studie:

1. Vollständiges Anliegen des Stent über seine gesamte Länge an der Gefäßwand.
2. Minimale Stentfläche $\geq 90\%$ im Verhältnis zur mittleren Referenzlumenfläche oder $\geq 100\%$ der Lumenfläche des Referenzsegments mit der geringsten Lumenfläche.

Für den Fall, dass die Stentfläche $> 9,0 \text{ mm}^2$ ist: Minimale Stentfläche $\geq 80\%$ im Verhältnis zur mittleren Referenzlumenfläche oder $\geq 90\%$ der Lumenfläche des Referenzsegments mit der kleinsten Lumenfläche.

3. Stentfläche des proximalen Stentbeginns $\geq 90\%$ der proximalen Referenzlumenfläche.
4. Symmetrische Stentexpansion, definiert als Verhältnis von minimalem zu maximalem Lumendiameter von $\geq 0,7$.

Anhang 4: Publikationen nach Abschluss des Erhebungszeitraumes

Nach Fertigstellung der vorliegenden HTA-Reports wurde der folgende HTA-Report einer britischen Arbeitsgruppe veröffentlicht:

Berry E, Kelly S, Hutton J, Lindsay HSJ, Blaxill JM, Evenas JA, Connelly J, Tisch J, Walker GC, Sivananthan UM, Smith MA. Intravascular ultrasound-guided interventions in coronary artery disease: a systematic literature review, with decision-analytic modelling, of outcomes and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* 2000, Vol. 4: No 35

In dem in Großbritannien durchgeführten Health Technology Assessment Report untersuchten die Autoren die Anwendung von IVUS bei Koronarinterventionen und stellten (1) einen klinischen Vergleich bezüglich der Ergebnisse bei IVUS-geführten Interventionen und angiographisch geführten Interventionen an und (2) erstellten und analysierten ein entscheidungsanalytisches Modell mit dem intermediären Endpunkt Restenose. Ein weiteres Ziel war die Analyse der Reproduzierbarkeit von IVUS-Messungen in-vivo.

Die im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichtes relevante Evidenz aus dem britischen HTA-Report wird im Folgenden mit dem Fokus auf die ökonomische Methodik und Ergebnisse zusammengefasst und kommentiert. Die Zusammenfassung der medizinischen Evidenz ist dem medizinischen Teil des vorliegenden Assessments zu entnehmen.

Zusammenfassung

Methoden

Die Literaturrecherche des Reports umfasste den Zeitraum von 1990-1999, wobei elektronische wissenschaftliche Datenbanken, Internet und Expertenkontakte genutzt wurden. Die Ergebnisse aus den eingeschlossenen Studien wurden ohne formale statistische Methoden zu Gesamtereignisraten zusammengefasst.

Anhand einer Entscheidungsbaumanalyse wurde die Kosteneffektivität als Kosten pro vermiedener Restenose berechnet und anhand von Ergebnisdaten einer Kosten-Effektivitätsstudie aus der Literatur extrapoliert, um so zu Kosten pro QALY zu kommen. Für die Kosten wurde auf lokale Daten zurückgegriffen.

Ergebnisse

Es wurden eine Studie zur IVUS-geführten Angioplastie und 15 Studien zur IVUS-geführten Stentimplantation eingeschlossen. Die gepoolten Daten ergaben eine

Restenoserate von $16\pm 1\%$ bei IVUS-geführter Stentimplantation (7 Studien) und von $24\pm 2\%$ bei angiographisch geführter Stentimplantation (5 Studien).

Die Parameter für das Kosteneffektivitätsmodell wurden aus 5 Studien extrahiert. Die Basisfall-Analyse erbrachte ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von £1545 pro vermiedener Restenose und ein Kosten-Nutzwert-Verhältnis von £6439 pro zusätzlichem QALY, was unter der Annahme einer gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft von £10.000/QALY als kosten-effektiv bezeichnet wird.

Die Sensitivitätsanalyse verdeutlichte die große Unsicherheit der Ergebnisse: die Kosten zur Vermeidung einer Restenose lagen zwischen -5000£ (Netto-Einsparung) und +24000£ (zusätzliche Kosten).

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die derzeitige Datenlage unzureichend ist und keine zuverlässigen Rückschlüsse auf die klinische Praxis erlaubt.

Kommentar

Dieser britische Health Technology Assessment Report beschränkt sich auf die Anwendung von IVUS bei Koronarinterventionen, wobei im Wesentlichen Daten zur Stentimplantation vorlagen. Der Report liefert damit relevante Informationen für die Forschungsfrage nach der Kosteneffektivität des IVUS-Einsatzes bei der Intervention der KHE (Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose).

Da es sich bei dem entscheidungsanalytischen Modell nicht um ein Markov Modell mit lebenslangem Zeithorizont handelte, konnte innerhalb des Modelles nicht wie üblich anhand der Modellierung der Lebenserwartung und der Implementation von Utilities eine qualitätsadjustierte Lebenserwartung (in QALYs) errechnet werden. Stattdessen entnahmen die Autoren aus einer Kosten-Effektivitäts-Studie von Cohen et al. aus dem Jahre 1994⁶³ zum Vergleich von Palmaz-Schatz Stenting versus konventioneller Ballonangioplastie die inkrementellen QALYs und die inkrementelle Restenoserate und errechneten daraus ein Verhältnis von QALYs pro vermiedener Restenose. Dies entspricht der von den Autoren explizit genannten Annahme, dass alle inkrementellen QALYs ausschließlich auf die Verbesserung der Restenoserate zurückzuführen sind. Die Autoren übertrugen anschließend das errechnete Verhältnis QALYs pro vermiedener Restenose auf die inkrementellen 6-Monats-Restenoseraten ihres Entscheidungsbaumes und extrapolierten damit die inkrementellen QALYs für IVUS-geführter versus angiographisch geführter Intervention. Die Annahme konstanter QALY-Werte pro Restenose über verschiedene Interventionen und Populationen hinweg wird von den Autoren kritisch diskutiert und deren Validität in Frage gestellt. Die Autoren konstatieren, dass die Projektion zukünftiger Benefits bezüglich Survival, Lebensqualität und Kosten ein epidemiologisches Modell mit relativen Risiken für MACEs bei Patienten unter den verschiedenen Interventionen erfordert. Aufgrund der limitierten Daten zu IVUS wurde die Entwicklung eines Modelles mit Langzeithorizont

zu diesem Zeitpunkt nicht als sinnvoll erachtet. Die Adaptation des Modelles oder die Entwicklung eines neuen Modelles werde erforderlich, wenn zusätzliche Daten zu IVUS vorliegen.

Dem Ereignis Myokardinfarkt wurden im entscheidungsanalytischen Modell keine Kosten zugeordnet. Die Autoren stellen fest, dass die Berücksichtigung von Kosten zu einer Reduzierung des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses führen würde und dass eine Berücksichtigung von Kosten für Myokardinfarkt in einem zukünftigen Modell berücksichtigt werden sollte.

Kritisch zu bewerten ist im britischen Report der methodische Ansatz zum Einschluss der Studien: statt einer Metaanalyse randomisierter klinischer Studien mit beiden Interventionsarmen (IVUS und reine Angiographie) wurden die Restenoseraten aus unterschiedlichen Studien zur IVUS-geführten Stentimplantation einerseits und Studien zur angiographisch geführten Stentimplantation andererseits zu Gesamteffektschätzern zusammengefasst. Obwohl das Heranziehen verschiedener Datenquellen gerade für Entscheidungsanalysen üblich ist, kann in diesem Fall ein verzerrter Effekt durch Confounding nicht ausgeschlossen werden, da die Strukturgleichheit der IVUS-Gruppen und der Angiographie-Gruppen aufgrund der fehlenden Randomisierung verletzt sein kann und damit den auf diese Weise errechneten Effekten keine kausale Bedeutung zukäme. Ein weiterer methodischer Mangel liegt darin, dass die in der Entscheidungsanalyse eingesetzten Ereignisraten aus den einbezogenen Studien nicht mittels meta-analytischer Verfahren gepoolt wurden, sondern ohne formale statistische Methoden die Zahl der Ereignisse aus den Einzelstudien einfach addiert und durch die Gesamtfallzahl dividiert wurden.

Im vorliegenden HTA-Report wurden dahingegen nur Studien in die Metaanalyse eingeschlossen, die einen randomisierten Vergleich beider Gruppe anstellten und die damit eine kausale Interpretation der Ereignisraten zulassen.

Trotz unterschiedlicher Herangehensweise werden ähnliche ökonomische Schlussfolgerungen wie im vorliegenden HTA-Bericht gezogen. Die britischen Autoren beurteilen die Datenlage als ungenügend, um Empfehlungen für die Praxis aussprechen zu können.

Die Informationen aus dem britischen Bericht führen deshalb zu keiner Änderung der im ökonomischen Teil des vorliegenden HTA-Reports gezogenen Schlussfolgerungen.