

Intravaskuläre Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Vitali Gorenoi, Charalabos-Markos Dintsios, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen



Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Intravaskuläre Brachytherapie
bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK)**

**Vitali Gorenoi, Charalabos-Markos Dintsios,
Matthias P. Schönermark, Anja Hagen**

Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

Wir bitten um Beachtung

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offen gelegt.

Die Literaturlauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die zugrunde liegende Literatur erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Für eine bessere Lesbarkeit wird im vorliegenden Bericht bei der Angabe von Personenbezeichnungen nur die männliche Sprachform verwendet.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des HTA-Berichts erfolgte aufgrund des gesetzlichen Auftrags nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Der vorliegende HTA-Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgeben vom

Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA@DIMDI

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Telefon: +49 221 / 4724 - 525

Telefax: +49 221 / 4724 - 340

dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 75

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2008

Inhaltsverzeichnis

1 Verzeichnisse	IV
1.1 Tabellenverzeichnis	IV
1.2 Abbildungsverzeichnis	IV
1.3 Abkürzungsverzeichnis	IV
1.4 Glossar.....	VI
2 Zusammenfassung	1
3 Abstract	2
4 Kurzfassung	3
4.1 Wissenschaftlicher Hintergrund	3
4.2 Fragestellung	3
4.3 Methodik.....	4
4.4 Ergebnisse	4
4.5 Diskussion.....	7
4.6 Schlussfolgerungen	7
5 Summary	8
5.1 Scientific background.....	8
5.2 Research questions	8
5.3 Methods	8
5.4 Results	9
5.5 Discussion.....	11
5.6 Conclusions	12
6 Hauptdokument	13
6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	13
6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund	14
6.2.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK).....	14
6.2.1.1 Definition und Entstehung	14
6.2.1.2 Klinik und Klassifikation	15
6.2.1.3 Diagnostik.....	16
6.2.1.4 Epidemiologie und Kosten.....	17
6.2.2 Etablierte Therapien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	18
6.2.2.1 Indikation und Therapieziele.....	18
6.2.2.2 Basistherapie (Primär- und Sekundärprävention) der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	19
6.2.2.3 Spezielle konservative Therapie im Stadium II	20
6.2.2.4 Katheterverfahren und operative Therapie im Stadium II	20
6.2.2.5 Konservative Therapie in den Stadien III und IV	21
6.2.2.6 Katheterverfahren und operative Therapie in den Stadien III und IV	22
6.2.3 Intravaskuläre Brachytherapie bei der Behandlung der peripherer arterieller Verschlusskrankheit.....	23
6.2.3.1 Definition und Formen der Brachytherapie.....	23
6.2.3.2 Konzept der Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit	23
6.2.3.3 Voraussetzungen zur Durchführung der intravaskulären Brachytherapie.....	24
6.2.3.4 Durchführung der intravaskulären Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit	25
6.2.3.5 Potenzielle Probleme beim Einsatz der intravaskulären Brachytherapie.....	26
6.2.3.6 Kosten der intravaskulären Brachytherapie	27

6.3	Fragestellung.....	27
6.3.1	Medizinische Bewertung	27
6.3.2	Ökonomische Bewertung	27
6.3.3	Ethisch-soziale und juristische Bewertung	27
6.4.1	Medizinische Bewertung	28
6.4.1.1	Informationsquellen und Recherchestrategie	28
6.4.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	28
6.4.1.3	Beschreibung und Bewertung der Studien	28
6.4.1.4	Informationssynthese aus Studien	29
6.4.2	Gesundheitsökonomische Bewertung.....	30
6.4.2.1	Informationsquellen und Recherchestrategie	30
6.4.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	30
6.4.2.3	Gesundheitsökonomische Modellierung	30
6.4.3	Ethisch-soziale und juristische Bewertung	31
6.5	Ergebnisse	32
6.5.1	Medizinische Bewertung	32
6.5.1.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	32
6.5.1.2	Beschreibung der Studien	32
6.5.1.2.1	Die Vienna-2-Studie	32
6.5.1.2.2	Die Vienna-3-Studie	34
6.5.1.2.3	Die gemeinsame Datenauswertung aus den Vienna-2- und Vienna-3-Studien.....	35
6.5.1.2.4	Die Studie an der Universitätsklinik Köln.....	36
6.5.1.2.5	Die PAB-Studie.....	37
6.5.1.2.6	Die Studie an der Universitätsklinik in Bern	38
6.5.1.2.7	Die gemeinsame Datenauswertung aus der PAB-Studie und der Studie an der Universitätsklinik Bern	39
6.5.1.2.8	Die VARA-Studie	39
6.5.1.2.9	Die Vienna-5-Studie	41
6.5.1.3	Studienübersicht.....	42
6.5.1.4	Informationssynthese aus den Studien	45
6.5.1.4.1	Studien zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation	45
6.5.1.4.2	Studien zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach perkutaner transluminaler Angioplastie mit möglichem Stenteinsatz 46	
6.5.1.4.3	Studien zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach Stenting	47
6.5.2	Gesundheitsökonomische Bewertung.....	49
6.5.2.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	49
6.5.2.2	Gesundheitsökonomische Modellierung	49
6.5.3	Ethisch-soziale und juristische Bewertung	51
6.6	Diskussion.....	52
6.6.1	Medizinische Bewertung	52
6.6.1.1	Methodische Aspekte	52
6.6.1.1.1	Literaturrecherche	53
6.6.1.1.2	Berichtsqualität, Forschungshypothesen und Präzision der Studien 53	
6.6.1.1.3	Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Bezugspopulationen und Technologiemodifikationen (interne Validität)	54
6.6.1.1.4	Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und Technologiemodifikationen (externe Validität)	55
6.6.1.2	Interpretation und Diskussion der Ergebnisse.....	54
6.6.1.2.1	Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation	55
6.6.1.2.2	Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach einer perkutanen transluminalen Angioplastie mit möglichem Stenteinsatz	56
6.6.1.2.3	Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach Stenting.....	57

6.6.2 Gesundheitsökonomische Bewertung.....	56
6.6.2.1 Methodische Aspekte	56
6.6.2.2 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse.....	57
6.6.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung.....	58
6.7 Beantwortung der Forschungsfragen.....	59
6.7.1 Medizinische Bewertung	59
6.7.2 Ökonomische Bewertung	59
6.7.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung.....	60
6.8 Schlussfolgerungen.....	60
6.9 Literaturverzeichnis	61
7 Anhang	64
7.1 Suchstrategie	64
7.2 Ausgeschlossene Publikationen mit Ausschlussgrund.....	68

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikationen der PAVK.....	16
Tabelle 2:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung.....	32
Tabelle 3:	Patienten und Brachytherapie in den Studien.....	43
Tabelle 4:	Methodische Aspekte der Studien.....	44
Tabelle 5:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur gesundheitsökonomischen Bewertung.....	49
Tabelle 6:	Inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnisse (Brachytherapie vs. keine Brachytherapie) pro vermiedene Restenose.....	50
Tabelle 7:	Inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnisse (Brachytherapie vs. keine Brachytherapie) pro vermiedene Revaskularisation.....	50
Tabelle 8:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur ethisch-sozialen und juristischen Aspekten.....	51

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Metaanalyse für Restenoserate nach sechs bzw. zwölf Monaten aus per-Protokoll-Daten.....	47
Abbildung 2:	Metaanalyse für Restenoserate nach sechs bzw. zwölf Monaten aus Intention-to-treat-Daten.....	48
Abbildung 3:	Metaanalyse für Revaskularisationsrate nach sechs bzw. zwölf Monaten (per-Protokoll-Daten).....	48

1.3 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ABPI	Ankle-Brachial Pressure Index
AKDAE	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
ASS	Acetylsalicylsäure
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
Bq	Becquerel
CDAR94	NHS-CRD-DARE (Datenbank)
CDSR93	Cochrane Library – CDSR (Datenbank)
CENTRAL	Cochrane Database – CENTRAL (Datenbank)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health (Datenbank)
CV72	CAB Abstracts (Datenbank)
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Datenbank)
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis Related Groups
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)
EB94	ELSEVIER Biobase (Datenbank)
ED93	ETHMED (Datenbank)
EM90	EMBASE (Datenbank)
GA03	gms (Datenbank)
GBq	Giga-Becquerel
G-DRG	Diagnosis Related Groups, deutsche Version
GMS	German medical Science
Gy	Gray

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

HbA1C	Hämoglobin A1c-
HDR	Hoch dosierte Rate (engl.: high dose rate)
HT83	IHTA (Datenbank)
HTA	Gesundheitstechnologiebewertung (engl.: Health Technology Assessment)
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
II78	ISTPB + ISTEP/ISSHP (Datenbank)
IKER	Inkrementelles Kostenwirksamkeitsverhältnis (engl.: incremental cost-efficacy ratio)
IN73	Social SciSearch (Datenbank)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IS90	SciSearch (Datenbank)
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank
KR03	Karger-Verlagsdatenbank
LDL	Lipoprotein geringer Dichte (engl.: low density lipoprotein)
LDR	Niedrig dosierte Rate (engl.: low dose rate)
ME0A	MEDLINE Alert (Datenbank)
ME90	MEDLINE (Datenbank)
MK77	MEDIKAT (Datenbank)
mSv	Milli-Sievert
NHS	National Health Service
NHSEED	NHS-EED (Datenbank)
OCHEUD	Olmsted County Healthcare Expenditure and Utilization Database (Datenbank)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAB	Studiename
PAOD	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (engl.: peripheral artery occlusive disease)
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie (engl.: percutaneous transluminal angioplasty)
PVR	Peak-Velocity Ratio (Quotient der maximalen Flußbeschleunigungen)
QALY	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr (engl.: quality adjusted life year)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl.: randomised controlled trial)
RR	Relatives Risiko
SCI	Science Citation Index (Datenbank)
SE00	SERLINE (Datenbank)
SM78	SOMED (Datenbank)
SP97	Springer-Verlagsdatenbank
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank PrePrint
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank
TASC-II	Zweites Konsenspapier der Trans-Atlantic Inter-Society
VARA	Studiename
95 % CI	95 % Konfidenzintervall (engl.: confidence interval)

1.4 Glossar

Akral	Endständige Körperteile betreffend.
Allokation	Patientenzuordnung in die Studiengruppen.
Angiografie	Radiologische Technik der Gefäßdarstellung unter Verwendung von Kontrastmittel.
Ankle-Brachial Pressure Index (ABPI)	Das Verhältnis des Arteriendrucks oberhalb des Knöchels zum Armarteriendruck.
Angioplastie	Gefäßerweiterung.
Aortoiliakal	Im Bereich der Aorta (Hauptschlagader) bzw. Arteria iliaca (Beckenarterie).
As-treated-Auswertung	Analyse der Studienergebnisse nach wirklich erhaltenen Therapieformen.
Atherosklerose	Chronisch fortschreitende degenerative Veränderung der Gefäßwand mit Einlagerung von verschiedenen Substanzen z. B. Cholesterin, Fettsäuren, Kalk.
Ballondilatation	Endovaskuläre (vom Gefäßinneren ausgehende) Gefäßerweiterungen mithilfe eines aufdehnenden Ballons.
B-Bild-Sonografie	Sonografische Darstellung, bei der die Echointensität in eine Helligkeit umgesetzt wird. B steht für englisch „brightness“.
Becquerel	Maßeinheit der Radioaktivität. Beschreibt Anzahl radioaktiver Zerfälle pro Sekunde.
Bias	Systematischer Fehler, der zur Verzerrung von Studienresultaten führt.
Claudicatio intermittens	Schmerzen in den Extremitäten bei Belastung.
Confounding/ Confounder	Verfälschung der Beziehung zwischen Exposition und Zielgröße durch einen Störfaktor (Confounder), der sowohl mit der Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist.
De novo-Läsionen	Neu aufgetretene Läsionen.
Departures	Von im Behandlungsprotokoll vorgesehener Therapie abweichende Patienten.
Detection Bias	Verzerrung von Studienresultaten durch unterschiedliche Krankheitserkennung in den Untersuchungsgruppen.
Diagnosis-Related Groups (DRG)	Diagnose- und ressourcenverbrauchbasiertes Klassifikationssystem zur Eingruppierung von Behandlungsfällen.
Dissektion	Ablösung der Gefäßintima und Media.
Edge-Effekt	Neu aufgetretene Stenose am Rande der Behandlungszone (Kanteneffekt).
Endovaskulär	Vom Gefäßinneren ausgehend.
Extremitätenischämie, kritische	Stadium der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit anhaltenden Ruheschmerzen bzw. spontanen Nekrosen.
Femoral	Im Bereich der Arteria femoralis (Oberschenkelarterie).
Femoropopliteal	Im Bereich der Arteria femoralis bzw. Arteria poplitea (Oberschenkel- bzw. Kniekehlenarterie).
Follow-up	Nachuntersuchung.
Friktionskostenansatz	Ansatz für die Bewertung des Produktionsausfalls aus gesellschaftlicher Perspektive. Impliziert, dass bei Erwerbsunfähigkeit und vorzeitigem Tod der Verlust der zukünftigen Arbeitseinkommen bis zur Kompensierung durch Arbeitslose berücksichtigt wird.
Geographic miss	Fehlpositionierung der Strahlenquelle (Ortsverfehlung).
Gray	Die durch Radioaktivität und andere ionisierende Strahlung verursachte Energiedosis, beschreibt die pro Masse absorbierte Energie.
Humankapitalansatz	Ansatz für die Bewertung des Produktionsausfalls aus gesellschaftlicher Perspektive. Impliziert, dass bei Erwerbsunfähigkeit und vorzeitigem Tod der Verlust der gesamten zukünftigen Arbeitseinkommen bis zum durchschnittlichen Renteneintrittsalter berücksichtigt wird.

Fortsetzung: Glossar

Inzidenz	Zahl der Neuerkrankungen einer Krankheit in einer Bevölkerung pro Zeiteinheit.
Iliakal	Im Bereich der Arteria iliaca (Beckenarterie).
Informierte Einwilligung	Einwilligung nach erfolgter ärztlicher Aufklärung (rechtlich wirksam).
Inkrementelle Kostenwirksamkeit	Die inkrementelle Kostenwirksamkeit wird bestimmt, indem man für beide Therapien die Kostendifferenzen durch die Wirksamkeitsunterschiede dividiert.
Intention-to-treat-Analyse	Analyse der Studienergebnisse je nach der zu Studienbeginn zugewiesenen Therapieformen.
International Code of Diseases (ICD)	Von der Weltgesundheitsorganisation entwickeltes Kodierungssystem für Morbidität und Mortalität.
Ischämie	Minderdurchblutung.
Kohortenstudie	Studien, die im Zeitverlauf bestimmte Merkmale von zwei oder mehreren verschiedenen Gruppen von Patienten vergleichen.
Konfidenzintervall (CI)	Vertrauensbereich für einen realen Effekt der verglichenen Technologien.
Kosten, direkte	In der Gesundheitsökonomie wird mit direkten Kosten der Ressourcenverzehr bezeichnet, der unmittelbar mit bestimmten medizinischen Leistungen verbunden ist und direkt zugeordnet werden kann.
Kosten, indirekte	Indirekte Kosten bezeichnen den volkswirtschaftlichen Produktivitätsverlust aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit von Arbeitsplatz, verminderter Leistungsfähigkeit oder vorzeitigem Tod eines Erwerbstätigen.
Kosteneffektivitätsanalyse	Die Kosteneffektivitätsanalyse (engl.: cost-effectiveness analysis) ist eine Methode zum Vergleich alternativ möglicher Behandlungsweisen, wobei die Behandlungsergebnisse (Outcomes) in der gleichen nicht-monetären (natürlichen) Einheit angegeben werden.
Kumuliert	Angehäuft, summiert.
Läsion	Schädigung der Gefäßwand.
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein mehrdimensionales, durch die subjektive Sichtweise des Befragten geprägtes Konstrukt, das in medizinischen Interventionsstudien, in epidemiologischen Studien und zunehmend auch bei ökonomischen Evaluationen verwendet wird.
Loss-to-Follow-up	Studienteilnehmer ohne Daten zu Nachuntersuchungen.
Metaanalyse	Eine statistische Methode zur Präzision des Effektschätzers aus den Ergebnissen mehrerer Einzelstudien.
Modellierung	Modelle sind vereinfachte Abbilder der Wirklichkeit. Unter Modellieren wird die Vereinfachung der Realität auf eine Stufe verstanden, die die wesentlichen Konsequenzen und Komplikationen verschiedener Optionen für die Entscheidungsfindung beschreibt.
Morbidität	Krankheitshäufigkeit.
Mortalität	Sterblichkeit.
Negative Remodelling	Schrumpfen der Gefäßwand.
Neointimale Hyperplasie	Übermäßiges Wachstum bestimmter Gefäßwandzellen.
Number-need-to-treat	Zahl der Patienten, die behandelt werden muss, um ein zusätzliches unerwünschtes Ereignis zu vermeiden.
Peak-Velocity Ratio	Quotient: maximale systolische Flußbeschleunigung in der Stenose durch maximale systolische Flußbeschleunigung unmittelbar vor der Stenose
Per-Protokoll-Auswertung	Analyse der Studienergebnisse nach zugewiesenen und anschliessend tatsächlich erhaltenen Therapieformen
Plethysmografie	Messverfahren, mit dem Volumenschwankungen eines Körperteils oder Organs gemessen werden.
Popliteal	Im Bereich der Arteria poplitea (Kniekehlenarterie).
Perkutane transluminale Angioplastie	Endovaskuläre (vom Gefäßinneren ausgehende) Gefäßerweiterungen.

Fortsetzung: Glossar

Prävalenz	Prozentsatz der Bevölkerung, der an der bestimmten Krankheit leidet.
Randomisierte kontrollierte Studie	Ein besonderer Typ von Kohortenstudie mit Randomisierung der Patienten in die Behandlungsgruppen.
Randomisierung	Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip.
Recoil	Rückfederung der Gefäßwand.
Relatives Risiko (RR)	Relative Differenz der Rate der untersuchten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen.
Reokklusion	Wiederauftreten des kompletten Gefäßverschlusses.
Restenose	Wiederauftreten der Verengung eines Gefäßabschnitts.
Revaskularisation	Wiederherstellung oder Verbesserung des Blutflusses durch ein Gefäß.
Risikofaktoren	Faktoren, die mit der Krankheitsentstehung assoziiert sind.
Seeds	Radioaktive Körner
Sievert	Maß für die Strahlenbelastung.
Stent	Künstliches rohrförmiges Implantat zum Offenhalten eines Gefäßlumens.
Stenting	Perkutane transluminale Angioplastie mit Stentimplantation.
Thrombozytenaggregationshemmer	Substanzen, deren Hauptwirkungsmechanismus es ist, die Thrombenbildung zu verhindern.
Thrombus	Blutgerinnsel.
Ulcus bzw. Ulzeration	Geschwür bzw. Geschwürbildung.

2 Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund

Bei der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) werden u. a. perkutane transluminale Angioplastien (PTA) mittels Ballondilatation mit bzw. ohne Stenting, d. h. Gefäßweitungen mittels Ballon mit bzw. ohne Einsatz von kleinen Gefäßstützen, durchgeführt. Die Bestrahlung innerhalb eines Gefäßes, genannt intravaskuläre Brachytherapie, verspricht eine Reduktion der Rate einer wiederholten Verengung (Restenoserate) nach PTA.

Fragestellung

Es stellt sich die Frage nach der klinischen Wirksamkeit, der Kostenwirksamkeit sowie nach ethischen, sozialen und juristischen Implikationen beim Einsatz von Brachytherapie bei PAVK-Patienten.

Methodik

Die systematische Literaturrecherche wird im August 2007 in den wichtigsten medizinischen elektronischen Datenbanken ab 2002 durchgeführt. Bei der medizinischen Bewertung werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) einbezogen. Die Informationssynthese erfolgt u. a. mittels Metaanalyse. Es wird eine gesundheitsökonomische Modellierung mit klinischen Annahmen aus der Metaanalyse und ökonomischen Annahmen aus den German Diagnosis Related Groups (G-DRG) 2007 durchgeführt.

Ergebnisse

Medizinische Bewertung

Es werden zwölf Publikationen über sieben Studien zu Brachytherapie vs. keine Brachytherapie in die medizinische Bewertung mit einbezogen.

Die Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation zeigt in zwei von drei RCT eine signifikante Reduktion der Restenoserate nach sechs bzw. zwölf Monaten, das relative Risiko in der Metaanalyse beträgt 0,62 (95 % CI: 0,46 bis 0,84). Nach fünf Jahren ist die Zeit bis zum Rezidiv einer Restenose in einem RCT nach der Brachytherapie signifikant länger.

Ein von drei RCT zur Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz zeigt eine signifikante Reduktion der Restenoserate nach sechs Monaten, das relative Risiko in der Metaanalyse beträgt 0,76 (95 % CI: 0,61 bis 0,95). In einem RCT werden bei Patienten mit Stenteinsatz signifikant häufiger späte thrombotische Verschlüsse nach Brachytherapie beobachtet.

Der einzige RCT zur Brachytherapie nach Stenting zeigt keine signifikante Reduktion der Restenoserate nach sechs Monaten. Sowohl frühzeitige als auch späte thrombotische Gefäßverschlüsse werden bei Patienten in der Brachytherapiegruppe häufiger festgestellt.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Die geschätzten Zusatzkosten der Brachytherapie betragen je nach angewandten G-DRG 1.655 bzw. 1.767 Euro. Das inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnis pro vermiedener Restenose beträgt 8.484 Euro bzw. 9.058 Euro beim Einsatz Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation, 19.027 Euro bzw. 20.314 Euro beim Einsatz Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenting und -39.646 Euro bzw. -48.330 Euro beim Einsatz Brachytherapie nach Stenting.

Diskussion

Die zum Teil mangelnde Berichtsqualität und Qualität der Studien erschweren die Interpretation und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse. Der verwendete methodische Ansatz ermöglicht den höchsten Evidenzgrad für die ermittelten Ergebnisse und eine gute Annäherung an die realen Kosten durch Brachytherapie für das deutsche Gesundheitssystem.

Schlussfolgerungen

Eine Brachytherapie nach einer erfolgreichen Ballondilatation bei PAVK kann aus medizinischer Sicht für die Reduktion der einjährigen Restenoserate empfohlen werden, aus gesundheitsökonomischer Sicht ist die Frage noch nicht gelöst. Der Einsatz der Brachytherapie nach Stenting bei PAVK kann anhand aktueller Datenlage sowohl aus medizinischer als auch gesundheitsökonomischer Sicht nicht empfohlen werden. Die informierte Einwilligung der Patienten ist ein wichtiger ethischer Aspekt beim Einsatz von Brachytherapie.

3 Abstract

Scientific background

Percutaneous transluminal angioplasties (PTA) through balloon dilatation with or without stenting, i.e. vessel expansion through balloons with or without of implantation of small tubes, called stents, are used in the treatment of peripheral artery occlusive disease (PAOD). The intravascular vessel irradiation, called intravascular brachytherapy, promises a reduction in the rate of repeated stenosis (rate of restenosis) after PTA.

Research questions

The evaluation addresses questions on medical efficacy, cost-effectiveness as well as ethic, social and legal implications in the use of brachytherapy in PAOD patients.

Methods

A systematic literature search was conducted in August 2007 in the most important medical electronic databases for publications beginning from 2002. The medical evaluation included randomized controlled trials (RCT). The information synthesis was performed using meta-analysis. Health economic modeling was performed with clinical assumptions derived from the meta-analysis and economical assumptions derived from the German Diagnosis Related Groups (G-DRG-2007).

Results

Medical evaluation

Twelve publications about seven RCT on brachytherapy vs. no brachytherapy were included in the medical evaluation.

Two RCT showed a significant reduction in the rate of restenosis at six and/or twelve months for brachytherapy vs. no brachytherapy after successful balloon dilatation, the relative risk in the meta-analysis was 0.62 (95 % CI: 0.46 to 0.84). At five years, time to recurrence of restenosis was significantly delayed after brachytherapy.

One RCT showed a significant reduction in the rate of restenosis at six months for brachytherapy vs. no brachytherapy after PTA with optional stenting, the relative risk in the meta-analysis was 0.76 (95 % CI: 0.61 to 0.95). One RCT observed a significantly higher rate of late thrombotic occlusions after brachytherapy in the subgroup of stented patients.

A single RCT for brachytherapy vs. no brachytherapy after stenting did not show significant results for the rate of restenosis at six months. Both, early and late thrombotic occlusions appeared more frequently in the brachytherapy group.

Health economic evaluation

Additional costs of brachytherapy were estimated to be 1,655 or 1,767 Euro according to the used G-DRG. The incremental cost-effectiveness ratio per avoided restenosis was calculated to be 8,484 Euro or 9,058 Euro for brachytherapy use after successful balloon dilatation, 19,027 Euro or 20,314 Euro for brachytherapy after PTA with optional stenting and -39,646 Euro or -48,330 Euro for brachytherapy after stenting.

Discussion

Partially poor performing and reporting quality of the RCT exacerbate the interpretation and the transferability of the study results. The used methodical approach enables the highest evidence level for the determined results and presents a good approximation of the current brachytherapy related costs for the German health care system.

Conclusions

Brachytherapy after successful balloon dilatation in PAOD can be recommended from a medical point of view for the reduction of the rate of restenosis at one year. However from a health economic view the answer is not yet clear. Based on the current data the use of brachytherapy after stenting in PAOD cannot be recommended neither from a medical nor from a health economic point of view. The informed consent of the patients is an important ethical aspect in the use of brachytherapy.

4 Kurzfassung

4.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Unter peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) wird eine Durchblutungsstörung an den peripheren arteriellen Gefäßen verstanden, die durch stenosierende bzw. verschließende Veränderungen der die Extremitäten versorgenden Arterien verursacht wird. In mehr als 90 % der Fälle sind die Gefäße im Becken und/oder in den Beinen betroffen. Die PAVK kann asymptomatisch (d. h. ohne Symptome) verlaufen oder Krankheitsbilder von Schmerzen in den Extremitäten bei Belastung (Claudicatio intermittens) bzw. in Ruhe bis hin zu Nekrosen der Glieder mit lebensbedrohlichen Komplikationen wie Sepsis (Blutvergiftung) aufweisen.

In den jüngeren Altersgruppen sind Männer öfter von PAVK betroffen als Frauen, allerdings zeigt sich bei Frauen mit zunehmendem Alter eine vergleichbare Inzidenz. Nur ca. ein Drittel der PAVK-Patienten weist klinische Symptome auf. Die Prävalenz der Claudicatio intermittens bei über 65-Jährigen beträgt ca. 3 %. Innerhalb von fünf Jahren erkranken durchschnittlich 3 % aller Männer über 35 Jahren neu an einer symptomatischen PAVK. Die Daten zu Kosten der PAVK in Deutschland sind unzureichend.

Ein wichtiger Baustein der Therapie bei PAVK ist das Gehtraining. Zusätzlich werden Medikamente eingesetzt, die Risikofaktoren beeinflussen, die Fließfähigkeit des Blutes verbessern oder die Gefäße erweitern (vasoaktive Substanzen). Außerdem werden Gefäßweitungen (perkutane transluminale Angioplastien, PTA) über einen Katheter durch Ballondilatation durchgeführt, manchmal auch mit Stenting, d. h. dem Einsatz von kleinen Gefäßstützen, sog. Stents. Es stehen auch operative Maßnahmen zur Verfügung (lokale Thrombendarterektomie, Bypassanlage). Im weiter fortgeschrittenen Stadium der PAVK ist die letzte Maßnahme eine Beinamputation.

Ein erneutes Auftreten einer Verengung (Restenose) gilt als die Achillesferse dieses Therapieverfahrens (Rezidivrate: 30 bis 60 %). Bei der Bestrahlung innerhalb des Gefäßes, genannt intra- bzw. endovaskuläre Brachytherapie, wird die Strahlenquelle direkt innerhalb des Gefäßes in unmittelbarer Nähe der zu bestrahlenden Gefäßwände platziert. Die Bestrahlung erfolgt mit Beta- oder Gammastrahlen mit dem Ziel, entzündlich-proliferativ verursachte Restenosen zu verhindern. Die intravaskuläre Brachytherapie nach PTA verspricht eine reduzierte Restenosierung und weniger notwendige Folgemaßnahmen.

Es wird hypothesisiert, dass die nach PTA mit intravaskulärer Brachytherapie behandelten PAVK-Patienten langfristig bessere klinische Ergebnisse zeigen als die konventionell behandelnden. Systematische Bewertungen der aktuellen Daten zur klinischen Wirksamkeit dieses Verfahrens fehlen noch. Unbeantwortet bleibt bisher auch die Fragen nach der Kostenwirksamkeit der intravaskulären Brachytherapie im Vergleich zu keiner Brachytherapie nach PTA und ob spezielle ethisch-soziale und juristische Bedenken beim Einsatz dieser Therapie existieren.

4.2 Fragestellung

Medizinische Bewertung

- Ist die medizinische Wirksamkeit der intravaskulären Brachytherapie bei PAVK bewiesen?
- Wie gestalten sich die medizinische Wirksamkeit des Einsatzes von Brachytherapie und ihrer Komplikationen im Vergleich zu keiner Brachytherapie?

Gesundheitsökonomische Bewertung

- Wie gestaltet sich die Kostenwirksamkeit des Einsatzes von intravaskulärer Brachytherapie bei PAVK im Vergleich zu keiner Brachytherapie?

Ethisch-soziale und juristische Bewertung

- Welche spezifischen ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz der intravaskulären Brachytherapie bei PAVK zu beachten?

4.3 Methodik

Die systematische Literaturrecherche wird in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, SciSearch, BIOSIS, ETHMED, INAHTA, NHS-CRD-DARE, NHS-EED, SOMED, Cochrane Database etc. im August 2007 ausgeführt. Die Recherchestrategie wird auf die Jahre ab 2002 beschränkt sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch. Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgt in drei Schritten (Titel, Zusammenfassungen, vollständigen Publikationen). Zwei unabhängige Reviewer sind bei der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Medizinische Bewertung

Bei der medizinischen Bewertung werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zum Vergleich intravaskulärer Brachytherapie mit keiner oder anderen Interventionen in die Bewertung einbezogen. Die Daten aus den eingeschlossenen Studien werden anhand eines vorbereiteten Extraktionsformulars zu Methodik der Studien, eingeschlossenen Patienten, durchgeführten Interventionen und untersuchten Endpunkten zusammengefasst. Die einzelnen Studien werden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und Validität überprüft. Bei der Informationssynthese werden Studienergebnisse hinsichtlich ihrer Heterogenität statistisch überprüft und falls sinnvoll in den Metaanalysen zusammengefasst. Bei der Metaanalyse kommen relative Risiken (RR) im Random-Effekt-Modell zur Anwendung.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Bei der gesundheitsökonomischen Bewertung wird nach gesundheitsökonomischen Studien und systematischen Übersichten gesucht, die intravaskuläre Brachytherapie mit keiner Intervention oder mit einer anderen Intervention verglichen. Da keine relevante gesundheitsökonomische Publikation identifiziert werden kann, wird eine gesundheitsökonomische Modellierung mit klinischen Annahmen aus den eigenen Metaanalysen (medizinische Bewertung) und aktuellen ökonomischen Annahmen aus den G-DRG-2007 (engl.: German Diagnosis Related Groups, Version 2007) aus einer eingeschränkten gesellschaftlichen Perspektive mit einem Zeithorizont von bis zu einem Jahr durchgeführt. Der Basisfallwert wird in Höhe von 2.800 Euro angenommen.

Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Bei der durchgeführten Literaturrecherche wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten der Anwendung intravaskulärer Brachytherapie bei PAVK gesucht.

4.4 Ergebnisse

Medizinische Bewertung

Die Literaturrecherche ergibt 353 Treffer. Es werden zwölf Publikationen über sieben Studien in die Bewertung einbezogen.

- *Studien zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach erfolgreicher Ballondilatation*

Von drei Studien zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach erfolgreicher Ballondilatation zeigen zwei Studien eine signifikante Reduktion der Restenoserate, beide sowohl in der per-Protokoll- als auch in der Intention-to-treat-Analyse (im Follow-up nach sechs bzw. zwölf Monaten). Die Ergebnisse aller drei Studien weisen keine statistische Heterogenität auf. Das RR für eine Restenoserate in der Metaanalyse beträgt 0,47 (95 % CI: 0,33 bis 0,69) in der per-Protokoll-Auswertung und 0,62 (95 % CI: 0,46 bis 0,84) in der Intention-to-treat-Analyse (signifikant in den beiden Analysen). Dementsprechend liegt die Rate an kumulierter klinischer Durchgängigkeit der Gefäße bei der Brachytherapie nach zwölf Monaten signifikant höher (73,6 % vs. 51,9 %; Angaben für eine Studie).

Die Rate an wiederholten Revaskularisationen ist weder in einer Studie noch in der Metaanalyse dieser Studien signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studiengruppen nach sechs bzw. zwölf Monaten. Das RR für wiederholte Revaskularisationen beträgt in der Metaanalyse bei fehlendem Nachweis auf statistische Heterogenität der Ergebnisse 0,63 (95 % CI: 0,38 bis 1,05).

Die Sterblichkeit in der Brachytherapiegruppe ist gering bis zur Untersuchung nach zwölf Monaten, in zwei RCT jeweils ein Patient (Angaben für Todesfälle in der Kontrollgruppe nur für eine Studie).

Bei der Betrachtung von mehreren Subgruppen der Patienten in einem RCT (Diabetiker oder Nicht-diabetiker, de-novo- oder restenotische Läsionen, Stenosen oder Gefäßverschlüsse, 4 bis 10 cm lange oder über 10 cm lange Läsionen) liegt die Rezidivrate für eine Restenose nach einer Brachytherapie nach sechs Monaten konsistent niedriger als in der Kontrollgruppe, signifikante Ergebnisse können allerdings nur für restenotische, über 10 cm lange Läsionen und Gefäßverschlüsse identifiziert werden. Bei getrennter Auswertung von Daten aus zwei Studien für de-novo- und restenotische Läsionen zeigen sich signifikante Ergebnisse für restenotische Läsionen.

Nach 24 Monaten ist die Rate an kumulierter Durchgängigkeit des revaskularisierten Gefäßsegments in einer Studie signifikant höher in der Brachytherapiegruppe sowohl bei der Intention-to-treat- als auch bei der as-treated-Analyse (54 % vs. 27 % und 77 % vs. 39 %, Angaben für eine Studie).

Die Fünf-Jahres-Ergebnisse (Daten nur für eine Studie) zeigten ähnliche Raten an erneuten Restenosen mit und ohne durchgeführte Brachytherapie (jeweils 72,5 %). Die Zeit bis zum Rezidiv war nach Brachytherapie signifikant länger (17,5 vs. 7,4 Monate, $p < 0,01$). Die Rate erneuter Revaskularisationen der Zielgefäße war ähnlich (70,6 % vs. 72,5 %, Unterschied statistisch nicht signifikant). Insgesamt sind 17 Patienten gestorben, davon sieben aus der Brachytherapiegruppe. Die Sterblichkeit und die Rezidivrate bezüglich klinischer Symptomatik gestalten sich nicht signifikant niedriger in der Brachytherapiegruppe (13,7 % vs. 19,6 % und 56,6 % vs. 67,6 %).

- Studien zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach PTA mit möglichem Stenteinsatz

Von drei Studien zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach PTA mit möglichem Stenteinsatz (bei Dissektionen bzw. bei unzureichenden Ergebnissen der Ballondilatation) zeigt nur eine Studie eine signifikante Reduktion der Restenoserate, und zwar sowohl in den per-Protokoll- als auch in den Intention-to-treat-Analysen (im Follow-up nach sechs Monaten). In dieser Studie werden ausschließlich Patienten mit de-novo-Läsionen einbezogen. Die Ergebnisse aller drei Studien weisen keine statistische Heterogenität auf. Das RR für Restenoserate in der Metaanalyse beträgt 0,58 (95 % CI: 0,42 bis 0,80) in der per-Protokoll-Auswertung und 0,76 (95 % CI: 0,61 bis 0,95) in der Intention-to-treat-Analyse (signifikant in den beiden Analysen). Dementsprechend ist das Überleben ohne Claudicatio intermittens nach sechs Monaten in einem RCT nach der Brachytherapie signifikant höher (77 % vs. 61 %, $p < 0,05$). Die Rate an kumulierter Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße gestaltet sich nach der Brachytherapie in dieser Studie ebenfalls höher (Signifikanz nicht angegeben).

Die Rate an wiederholten Revaskularisationen ist in zwei Studien und in der Metaanalyse aller Studien signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studiengruppen. Das RR für wiederholte Revaskularisationen beträgt in der Metaanalyse bei fehlendem Nachweis auf statistische Heterogenität der Ergebnisse 0,47 (95 % CI: 0,27 bis 0,83).

Es versterben bis zum Follow-up nach sechs bis zwölf Monaten jeweils ein bzw. zwei Patienten in jeder Studiengruppe (Unterschied nicht signifikant). Als wesentliche Komplikation wird in einer Studie bei 27 % der Patienten nach Stenteinsatz und Brachytherapie vs. bei keinem nach Stenteinsatz ohne Brachytherapie späte thrombotische Verschlüsse nach Absetzung der Behandlung mit Clopidogrel beobachtet ($p < 0,05$).

Im durchschnittlichen Follow-up nach drei Jahren können keine signifikanten Unterschiede in der Restenoserate, Freiheit von angiografischen Restenosen, kumulierter nachhaltiger klinischer Erfolgsrate und in den Raten der wiederholten Revaskularisationen bei der gemeinsamen Datenauswertung aus zwei Studien von den Patientendaten einer Universitätsklinik festgestellt werden. Insgesamt sind 14 Patienten während dieses Follow-up gestorben.

- Studien zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach Stenting

Die einzige Studie zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach Stenting (in beiden Fällen wurde Stenting bei unzureichenden Ergebnissen nach einer Ballondilatation durchgeführt) zeigt keine signifikante Reduktion der Restenoserate sowohl in der per Protokoll- als auch in der Intention-to-treat-Analyse im Follow-up nach sechs Monaten. Das RR für Restenoserate

beträgt entsprechend 0,96 (95 % CI: 0,54 bis 1,72) in der per-Protokoll-Auswertung und 1,12 (95 % CI: 0,67 bis 1,87) in der Intention-to-treat-Analyse. Dementsprechend ist auch die Rate an klinischer Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (69 % vs. 74 %).

Die Rate an wiederholten Revaskularisationen ist ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studiengruppen nach sechs Monaten. Das RR für wiederholte Revaskularisationen beträgt 0,78 (95 % CI: 0,39 bis 1,57).

Vier Patienten versterben während des einjährigen Follow-up der Studie. Frühzeitige thrombotische Gefäßverschlüsse werden bei Patienten in der Brachytherapiegruppe signifikant häufiger festgestellt (17 % vs. 4 %, $p < 0,05$). Späte thrombotische Gefäßverschlüsse werden ebenfalls häufiger nach einer Brachytherapie beobachtet (7 % vs. 0 %, $p = 0,05$), davon bei zwei von drei Patienten nach Absetzung von Clopidogrel.

Beim zwölfmonatigen Follow-up liegt die Rezidivrate in der Brachytherapiegruppe nicht signifikant niedriger (43 % vs. 59 %), die Rate an klinischer Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße dementsprechend nicht signifikant höher (62 % vs. 54 %). Nach 24 Monaten gestalten sich die Rate an kumulierter Durchgängigkeit der Gefäße und die Rate an klinischer Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße bei der Brachytherapie nicht signifikant höher (43 % vs. 33 % und 57 % vs. 50 %).

Gesundheitsökonomische Bewertung

Die Literaturrecherche ergibt 73 Treffer. Es kann keine Publikation zu gesundheitsökonomischen Aspekten in die Bewertung mit einbezogen werden.

Gesundheitsökonomische Modellierung

Die geschätzten Zusatzkosten der Brachytherapie betragen je nach angewandten G-DRG ungefähr 1.655 bzw. 1.767 Euro. Das inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnis (d. h. Zusatzkosten pro Zusatzeffekt) pro vermiedener Restenose beträgt je nach angewandten G-DRG:

- 8.484 Euro (95 % CI: 5.970 bis 20.150 Euro) bzw. 9.058 Euro (95 % CI: 6.374 bis 21.514 Euro), zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation,
- 19.027 Euro (95 % CI: 11.709 bis 91.328 Euro) bzw. 20.314 Euro (95 % CI: 12.501 bis 97.509 Euro), zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz und
- -39.646 Euro (95 % CI: -5.468 bis 14.417 Euro) bzw. -48.330 Euro (95 % CI: -5.839 bis 15.393 Euro), zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach Stenting.

Bei Verwendung von per-Protokoll-Auswertungsdaten für vermiedene Revaskularisationen (keine Intention-to-treat-Data vorliegend) betragen die gesamten Zusatzkosten pro Patient bei Einweisung für eine Brachytherapie je nach angewandten G-DRG:

- 1.417 Euro (95 % CI: 1.256 bis 1.687 Euro) bzw. 1.529 Euro (95 % CI: 1.368 bis 1.799 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation,
- 1.434 Euro (95 % CI: 1.350 bis 1.584 Euro) bzw. 1.546 Euro (95 % CI: 1.462 bis 1.696 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz und
- 1.492 Euro (95 % CI: 1.204 bis 2.076 Euro) bzw. 1.604 Euro (95 % CI: 1.316 bis 2.188 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach Stenting.

Das inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnis pro vermiedener Revaskularisation beträgt wiederum je nach angewandten G-DRG:

- 14.468 Euro (95 % CI: 7.655 bis -127.457 Euro) bzw. 15.612 Euro (95 % CI: 8.338 bis -135.919 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation,
- 15.746 Euro (95 % CI: 10.767 bis 54.230 Euro) bzw. 16.976 Euro (95 % CI: 11.660 bis 58.065 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz und
- 22.287 Euro (95 % CI: 6.486 bis -11.967 Euro) bzw. 23.960 Euro (95 % CI: 7.089 bis -12.612 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach Stenting.

Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Es kann keine Publikation zu ethisch-sozialen und juristischen Aspekten in die Bewertung mit einbezogen werden.

4.5 Diskussion

Medizinische Bewertung

Die zum Teil mangelnde Berichtsqualität und Qualität der Studien erschweren die Interpretation und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse.

Die Forschungshypothese mit entsprechender Kalkulation der Teilnehmerzahl wird nur in vier Studienpublikationen angegeben, die Methode der Randomisierung in drei Publikationen. Für drei Studien gibt es keine Angaben zum Unterschied in Patientencharakteristika zwischen den Studiengruppen. Eine Scheinbestrahlung zum Zweck der Patientenverblindung wird in drei Studien durchgeführt. In den Studien wird meistens eine per-Protokoll-Analyse dargestellt, nach der vom Behandlungsprotokoll abweichende Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden. Bei fünf Studienbewertungen liegt die Vollständigkeit der Daten im klinischen Follow-up bei ca. 82 bis 95 %.

Die durchgeführten Studien sind nicht gleich in Bezug auf das untersuchte Patientenkollektiv (Anteil der Patienten in unterschiedlichen PAVK-Stadien, mit de-novo- bzw. mit restenotischen Läsionen, mit verschiedenen Stenosenlängen), Methode der Durchführung der Brachytherapie (Bestrahlungsdosis und –homogenität), Definition der Endpunkte, Methode der Endpunktanalyse sowie der Dauer des Follow-up. Es kann allerdings kein statistisch signifikanter und auch kein deutlich sichtbarer Trend bei der Betrachtung von Studienergebnissen in Abhängigkeit von diesen Parametern beobachtet werden.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Die durchgeführte gesundheitsökonomische Modellierung wird aus einer eingeschränkten gesamtgesellschaftlichen Perspektive durchgeführt. Bei dieser Modellierung werden die Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen, Kosten des Arbeitsausfalls sowie intangible Kosten nicht berücksichtigt, da diesbezügliche Daten aus den Studien fehlen.

Die Anwendung klinischer Annahmen aus der aktuellen Metaanalyse der RCT ermöglicht bei der gesundheitsökonomischen Modellierung den höchst erreichbaren Evidenzgrad (höchste Zuverlässigkeit der Ergebnisse) für die ermittelten Ergebnisse, sofern die Ergebnisse einzelner Studien nicht verzerrt sind. Die Anwendung von aktuellen Kostenannahmen für Deutschland aus dem Jahr 2007 über die entsprechenden G-DRG ermöglicht außerdem eine gute Annäherung an die realen Kosten bei der Anwendung von Brachytherapie bei PAVK.

Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Der Zugang von verschiedenen sozialen Schichten und ethnischen Gruppen zu Brachytherapie bei PAVK sowie die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten scheinen in Deutschland nicht eingeschränkt zu sein. Die informierte Einwilligung der Patienten und Dokumentation ist ein wichtiger Aspekt beim Einsatz von Brachytherapie bei PAVK-Patienten.

Eine Limitierung für den weitverbreiteten Einsatz der Brachytherapie aus organisatorischer Sicht stellt bei Verwendung des Gammastrahlers die Notwendigkeit der räumlich nahen Verknüpfung von Katheter- und Brachytherapieabteilung dar.

4.6 Schlussfolgerungen

Aus medizinischer Sicht kann der Einsatz der Brachytherapie nach einer erfolgreichen Ballondilatation bei PAVK zu mittelfristiger Verbesserung der Gefäßdurchgängigkeit (Reduktion der einjährigen Restenoserate) und zu Verlängerung der Zeit bis zum Rezidiv empfohlen werden. Das mögliche Auftreten verschiedener langfristiger Nebenwirkungen sollte dabei noch überprüft werden. Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist die Frage über die Kostenwirksamkeit der Brachytherapie nach einer Ballondilatation anhand der aktuellen Datenlage noch nicht gelöst.

Der Einsatz von Brachytherapie nach Stenting bei PAVK kann anhand der aktuellen Datenlage sowohl aus medizinischer als auch gesundheitsökonomischer Sicht nicht empfohlen werden. Weitere Studien können zu dieser Fragestellung mehr Klarheit schaffen. Die informierte Einwilligung der Patienten ist ein wichtiger ethischer Aspekt beim Einsatz von Brachytherapie.

5 Summary

5.1 Scientific background

Peripheral artery occlusive disease (PAOD) is a blood circulation dysfunction of the peripheral arterial vessels, which is caused through stenosis or occlusion of the arteries supplying the extremities. In more than 90 % of the cases, the vessels in the pelvic and/or in the legs are affected. The PAOD can pass asymptotically, refer to strain related pain in the extremities (claudicatio intermittens), pain in rest, up to necroses of the limbs with life threatening complications such as sepsis (blood poisoning).

In younger age groups, men are more frequently affected of PAOD than women. However, with increasing age women show a comparable incidence. Only approximately one-third of the PAOD patients shows clinical symptoms. The prevalence of claudicatio intermittens in over 65-year-old men is approximately 3 %. Within five years, on average 3 % of all men over 35 years newly develop symptoms of PAOD. Data about costs of PAOD in Germany are insufficient.

An important component of the therapy in PAOD is the "walking training". Additionally, medicines which influence the risk factors, improve blood flowing capacity or expand vessels (vasoactive substances) are used. Moreover, endovascular vessel expansions (percutaneous transluminal angioplasties, PTA) performed using balloon dilatation, sometimes also including stenting, i. e. implantation of small tubes, so called stents. Surgical interventions are also available (local thrombus endarterectomy, bypass surgery). In an advanced stage of PAOD, a leg amputation can serve as a final option.

The repeated stenosis of the vessels (restenosis) considered to be the Achilles' heel of the PTA (recurrence rate: 30 to 60 %). By the intravascular irradiation, called intravascular (endovascular) brachytherapy, the ray source is placed directly within the vessel close to the vessel wall that should be irradiated. The irradiation is performed with gamma or beta rays with the goal to prevent inflammatory proliferative restenosis. The intravascular brachytherapy after PTA promises a reduced restenosis and less frequently need of follow-up interventions.

It may be hypothesized that after PTA with intravascular brachytherapy treated PAOD patients show better long-term clinical results than conventionally treated PAOD patients. Systematic evaluations of the current data on clinical efficacy of this intervention are still missing. The cost-effectiveness of the intravascular brachytherapy in comparison with no brachytherapy after PTA and whether special ethical, social or legal concerns arise from the use of the intravascular brachytherapy remains questionable.

5.2 Research questions

Medical evaluation

- Is the medical efficacy of intravascular brachytherapy proven in the treatment of PAOD?
- And if yes, to what extent is it efficacious and what are the possible complications in comparison with no brachytherapy?

Health economic evaluation

- What is the cost-effectiveness of intravascular brachytherapy in PAOD in comparison with no brachytherapy?

Ethical, social and legal evaluation

- Which specific ethical, social and legal concerns are to be considered in the use of intravascular brachytherapy in PAOD?

5.3 Methods

A systematic literature search was performed in August 2007 in the medical electronic databases MEDLINE, EMBASE, SciSearch, BIOSIS, ETHMED, INAHTA, NHS-CRD-DARE, NHS EED, SOMED, Cochrane database etc. The search strategy was restricted on the publication data beginning from

2002 as well as on the languages German and English. The evaluation of the literature search results was performed in three steps (titles, summaries, complete publications). Two independent reviews were involved in the selection of the relevant publications.

Medical evaluation

The medical evaluation included randomized controlled trials (RCT) on the comparison of intravascular brachytherapy with no brachytherapy or with other intervention(s). The data from the included RCT were summarized based on a prepared extraction form concerning methods of the RCT, patient's characteristic, performed interventions and investigated end points. RCT were reviewed with respect to their methodical quality and validity. In the information synthesis study results were analyzed with respect to their statistical heterogeneity and if reasonable were summarized in meta-analyses. The meta-analyses calculated relative risks (RR) using a "random-effect" model.

Health economic evaluation

In the course of health economic evaluation the literature was searched for studies and systematic reviews on the health economic comparison of brachytherapy with no brachytherapy or with other intervention(s). As no relevant health economic publications could be identified, a health economic modeling with clinical assumptions derived from the meta-analyses (medical evaluation) and current economic assumptions derived from the German Diagnosis Related Groups (G-DRG, version 2007, diagnosis and resource use based classification system of medical care cases) was performed from a restricted societal perspective with a time horizon of up to one year. The base-case value was assumed to be 2,800 Euro.

Ethic, social and legal evaluation

In course of the ethic, social and legal evaluation the literature was searched for publications with an explicit view towards ethical, social and legal aspects in the use of intravascular brachytherapy in PAOD.

5.4 Results

Medical evaluation

The literature search yielded 353 hits. Twelve publications about seven RCT were included into the medical evaluation.

- *Studies on the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy, both after successful balloon dilatation.*

Two from three RCT on the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy, both after successful balloon dilatation, showed a significant reduction in the rate of restenosis, both in the per protocol and in the intention-to-treat analyses (in follow-up at six and/or twelve months). The results of the RCT showed no statistical heterogeneity. The RR for restenosis was found to be 0.47 (95 % CI: 0.33 to 0.69) in the meta-analysis for the per protocol and 0.62 (95 % CI: 0.46 to 0.84) for the intention-to-treat data (significant in both analyses). Respectively, the cumulative clinical patency rate was significantly higher for brachytherapy at twelve months (73.6 % vs. 51.9 %; data only for one study).

The rate of repeated revascularisations was neither in the single study nor in the meta-analysis of the studies significantly different between the study groups at six and/or twelve months. The results of the studies for the rate of repeated revascularisations showed no evidence of statistical heterogeneity, the RR in the meta-analysis was found to be 0.63 (95 % CI: 0.38 to 1.05).

The mortality in the brachytherapy group was low in follow-up at twelve months, one patient in each of the two RCT died, respectively (mortality data for the control group only in one study).

In the subgroup analysis in one RCT for diabetic vs. non-diabetic patients, patients with de novo vs. restenotic lesions, with stenosis vs. occlusion, with 4 to 10 cm long vs. over 10 cm long lesions the recurrence rate was consistently lower in the brachytherapy group than in the control group at six months. However, significant results were found only for patients with restenotic, over 10 cm long lesions and occlusions. In a separate analysis of data for de novo and restenotic lesions from two studies significant results were found for restenotic lesions.

At 24 months in one study the rate of cumulative patency of the revascularized vessel segment was significantly higher in the brachytherapy group both in the intention-to-treat and in the as treated analyses (54 % vs. 27 % and 77 % vs. 39 %, data only for one study).

The five year results (data only for one study) showed similar rates of repeated restenosis in patients with and without performed brachytherapy (both 72.5 %). Time to recurrence after brachytherapy was significantly longer (17.5 vs. 7.4 months, $p < 0.01$). The rate of repeated revascularisations of the target vessels was also similar (70.6 % vs. 72.5 %, difference was not statistically significant). From a total of 17 patients died, seven were in the brachytherapy group. The mortality and the recurrence rate of the clinical symptoms were not significantly lower in the brachytherapy group (13.7 % vs. 19.6 % and 56.6 % vs. 67.6 %).

- Studies on the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy, both after PTA with optional stent implantation.

From three RCT on the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy, both after PTA with optional stent implantation (in case of dissections and/or insufficient results of the balloon dilatation) only one study showed a significant reduction in the rate of restenosis, both in the per protocol and in the intention-to-treat analyses (in follow-up at six months). Only patients with de novo lesions were included in this study. The results of all three RCT showed no statistical heterogeneity. In the meta-analysis the RR for restenosis was found to be 0.58 (95 % CI: 0.42 to 0.80) in the per protocol and 0.76 (95 % CI: 0.61 to 0.95) in the intention-to-treat analyses (significant in both cases). Respectively, the survival without claudicatio intermittens in one RCT was significantly higher after the brachytherapy at six months (77% vs. 61%, $p < 0.05$). The rate of the cumulative patency of the revascularized vessels in this study was also higher after brachytherapy (significance not reported).

The rate of repeated revascularisations was significantly different between study groups in two RCT and in the meta-analysis of all RCT. The results of the studies for the rate of repeated revascularisations showed no evidence of statistical heterogeneity, the RR in the meta-analysis was found to be 0.47 (95 % CI: 0.27 to 0.83).

One or two patients in each study group died up to follow-up at six or twelve months (difference not statistically significant). As an important complication in a study, late thrombotic occlusions after discharge of the clopidogrel treatment were observed in 27% of the stented patients after brachytherapy vs. in no stented patients without brachytherapy ($p < 0.05$).

In the average follow-up of three years no significant differences in the restenosis rate, freedom from angiographic restenosis, cumulative sustained clinical success rate and in the rate of the repeated revascularisations could be found in the combined analysis of the data for one clinic from two RCT. A total of 14 patients died during this follow-up.

- Studies on the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy, both after stenting.

The single study on the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy, both after stenting (stenting was performed in case of insufficient results after balloon dilatation) no significant reduction in the rate of restenosis was shown both in the per protocol and in the intention-to-treat analyses in follow-up at six months. The RR for restenosis rate was found to be 0.96 (95 % CI: 0.54 to 1.72) in the per protocol analysis and 1.12 (95 % CI: 0.67 to 1.87) in the intention-to-treat analysis. Respectively, the rate of clinical patency of the revascularized vessels was not significantly different between the two groups (69 % vs. 74 %).

The rate of repeated revascularisations at six months was also not significantly different between both study groups. The RR for repeated revascularisations was found to be to 0.78 (95 % CI: 0.39 to 1.57).

Four patients died during the one-year follow-up of the study. Early thrombotic occlusions were found significantly more frequently in patients after brachytherapy (17 % vs. 4 %, $p < 0.05$). Late thrombotic occlusions were also observed more frequently in the brachytherapy group (7 % vs. 0 %, $p = 0.05$), in two of all three patients after discharge of clopidogrel.

In the twelve month follow-up the recurrence rate in the brachytherapy group was not significantly lower (43 % vs. 59 %), the rate of clinical patency of the revascularized vessels was not significantly higher, respectively (62 % vs. 54 %). At 24 months, the rate of cumulative patency of the vessels and

the rate clinically patency of the revascularized vessels were not significantly higher in the brachytherapy group (43 % vs. 33 % and 57 % vs. 50 %).

Health economic evaluation

The literature search yielded 73 hits. No publication concerning health economical aspects could be included into the evaluation.

Health economic modeling

The estimated additional costs of the brachytherapy corresponding to the used G-DRG were approximately 1,655 or 1,767 Euro. Respectively, the incremental cost-effectiveness ratio (i. e. additional costs per additional effect) per avoided restenosis was found to be to

- 8,484 Euro (95 % CI: 5,970 to 20,150 Euro) or 9,058 Euro (95 % CI: 6,374 to 21,514 Euro) for the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy after successful balloon dilatation,
- 19,027 Euro (95 % CI: 11,709 to 91,328 Euro) or 20,314 Euro (95 % CI: 12,501 to 97,509 Euro) for the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy after PTA with optional stent implantation and
- -39,646 Euro (95 % CI: -5,468 to 14,417 Euro) or -48,330 Euro (95 % CI: -5,839 to 15,393 Euro) for the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy after stenting.

Using per protocol data for avoided revascularisations (no intention-to-treat data were available) and corresponding to the used G-DRG the total additional costs per patient assigned to brachytherapy were found to be

- 1,417 Euro (95 % CI: 1,256 to 1,687 Euro) or 1,529 Euro (95 % CI: 1,368 to 1,799 Euro) for the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy after successful balloon dilatation,
- 1,434 Euro (95 % CI: 1,350 to 1,584 Euro) or 1,546 Euro (95 % CI: 1,462 to 1,696 Euro) for the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy after PTA with optional stent implantation and
- 1,492 Euro (95 % CI: 1,204 to 2,076 Euro) or 1,604 Euro (95 % CI: 1,316 to 2,188 Euro) for the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy after stenting.

According to the used G-DRG the incremental cost-effectiveness ratio per avoided revascularization was found to be

- 14,468 Euro (95 % CI: 7,655 to -127,457 Euro) or 15,612 Euro (95 % CI: 8,338 to -135,919 Euro) for the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy after successful balloon dilatation,
- 15,746 Euro (95 % CI: 10,767 to 54,230 Euro) or 16,976 Euro (95 % CI: 11,660 to 58,065 Euro) for the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy after PTA with optional stent implantation and
- 22,287 Euro (95 % CI: 6,486 to -11,967 Euro) or 23,960 Euro (95 % CI: 7,089 to -12,612 Euro) for the comparison of brachytherapy vs. no brachytherapy after stenting.

Ethic, social and legal evaluation

No publication concerning ethic, social or legal aspects of the intervention could be included into the evaluation.

5.5 Discussion

Medical evaluation

Partially poor performing and reporting quality of the RCT hinder the interpretation and the transferability of the study results.

The study hypothesis with corresponding calculation of the participant number was reported only in four, the method of the randomization in three publications. For three RCT no data for the difference in patient characteristics between the study groups were reported. A sham irradiation for the purpose of the patients blinding was performed in three RCT. RCT presented usually only results for per protocol

analysis, that means that the patients deviating from the treatment protocol were excluded from the analysis. In five study evaluations, the completeness of the data for clinical follow-ups was approximately 82 to 95 %.

The analyzed RCT differed with respect to the patient baseline characteristic (the proportion of patients in different PAOD stages, the proportion of patients with de novo or restenotic lesions, with different stenosis lengths), methods of the brachytherapy performance (irradiation dose and its homogeneity), definition of the end points, method of the end point analysis as well as the duration of the follow-up. However, no statistically significant and also no clearly visible trends could be observed if the study RR were analyzed in relation to these parameters.

Health economic evaluation

Health economic modeling was performed from a restricted societal perspective. In this modeling the costs of possible rehabilitations, costs of the work loss due to illness as well as intangible costs were not considered since referring data were missing in the studies.

The use of clinical assumptions from the current meta-analysis of the RCT enabled in the health economic modeling the highest evidence level (highest reliability) for the determined results, if the results of the single studies are considered to be valid. The use of current cost assumptions for Germany from the year 2007 over the corresponding G-DRG enables a good approximation of the current brachytherapy related costs for the German health care system.

Ethic, social and legal evaluation

The access of different social and ethnic groups to DES as well as independence and privacy of the patients seems not to be restricted in Germany. The informed consent of the patients and its documentation are important aspects in the use of brachytherapy in PAOD patients.

From an organizational point of view a limiting factor for the widespread use of brachytherapy with gamma irradiation is the necessity of the spatial connection of the catheter and brachytherapy departments.

5.6 Conclusions

From a medical point of view the use of brachytherapy in PAOD after successful balloon dilatation can be recommended for medium-term improvement of the vessel patency (reduction of the one-year restenosis rate) and for lengthening of the time to recurrence. The possible appearance of different long-term side-effects should be proven. From a health economic point of view and based on the current data the question about the cost-effectiveness of brachytherapy after balloon dilatation is still not answered yet.

Based on the current data the use of brachytherapy after stenting in PAOD cannot be recommended neither from a medical nor from a health economic point of view. Further studies could clarify this issue.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Unter peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) wird eine Durchblutungsstörung an den peripheren arteriellen Gefäßen verstanden, die durch stenosierende bzw. verschließende Veränderungen der die Extremitäten versorgenden Arterien verursacht wird^{6, 1}. In mehr als 90 % der Fälle sind die Gefäße im Becken und/oder in den Beinen betroffen. Die PAVK kann asymptomatisch verlaufen oder Krankheitsbilder von Schmerzen in den Extremitäten bei Belastung (Claudicatio intermittens) bzw. in Ruhe bis hin zu Nekrosen der Glieder mit lebensbedrohlichen Komplikationen wie Sepsis (Blutvergiftung) aufweisen^{6, 1}.

In den jüngeren Altersgruppen sind Männer öfter von PAVK betroffen als Frauen, allerdings zeigt sich bei Frauen mit zunehmendem Alter eine vergleichbare Inzidenz⁸. Nur ca. ein Drittel der PAVK-Patienten weist klinische Symptome auf⁹. Die Prävalenz von asymptomatischer PAVK in der Altersgruppe ab 65 Jahre liegt in Deutschland bei etwa 18 % (19,8 % bei Männern und 16,8 % bei Frauen). Die Prävalenz der Claudicatio intermittens bei über 65-Jährigen beträgt ca. 3 %⁹. Innerhalb von fünf Jahren erkranken durchschnittlich 3 % aller Männer über 35 Jahren neu an einer symptomatischen PAVK (Fünf-Jahres-Inzidenz)³⁵. Diese Rate steigt mit dem Alter; bei 70-Jährigen liegt sie schon bei 5 %³⁵. Ein hoher Anteil der PAVK-Patienten hat außerdem eine koronare Herzkrankheit und zerebrale Durchblutungsstörungen. Über 50 % der PAVK-Patienten sterben an einem Herzinfarkt, ca. 15 % an einem Schlaganfall⁸.

Die PAVK wird in der zehnten Revision der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) ungenau abgebildet. Sie kann in der klinischen Praxis mit ICD-10 I70, I73 oder I74 kodiert werden³⁸. Diese Kodierungen umfassen allerdings auch Gefäßkrankheiten, die nicht zur PAVK zu zählen sind. Die Anzahl an Sterbefällen in Deutschland für die Diagnosen I70, I73 und I74 liegt insgesamt bei über 16.000 (Angaben von 2006³⁶). Die Anzahl der stationären Fälle für die genannten Diagnosen wird mit etwa 170.000, davon ca. 65.000 Fälle mit Operationen (durchschnittliche Verweildauer ca. 18 Tage) für 2005 angegeben. Im gleichen Jahr sind für diese Diagnose entsprechend ca. 8.000 Fälle in Rehabilitationseinrichtungen mit mehr als 100 Betten registriert worden. Für 2005 wird die Anzahl der Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit durch die Diagnose I70 mit 1.315 Fällen angegeben (keine Angaben für I73 und I74)³⁶.

Die Daten zu Kosten der PAVK in Deutschland sind unzureichend. In einer Schätzung der gesamten direkten Kosten, die 1994 in Deutschland für Leistungen wegen Arteriosklerose, sonstiger peripherer Gefäßerkrankungen, arterieller Embolie und Thrombose entstanden sind, wird von 4,4 Mrd. Deutsche Mark (ca. 2,2 Mrd. Euro)³⁵ gesprochen. Besonders hoch erweisen sich die Kosten für stationäre Leistungen für PAVK-Patienten ab Stadium III³⁵.

Ein wichtiger Baustein der Therapie bei PAVK ist das Gehtraining^{6, 24}. Zusätzlich werden Medikamente eingesetzt, die die Risikofaktoren (z. B. Bluthochdruck, erhöhte Blutzucker- oder Cholesterinwerte) beeinflussen, die Fließfähigkeit des Blutes verbessern oder die Gefäße erweitern (vasoaktive Substanzen). Außerdem werden endovaskuläre, d. h. vom Gefäßinneren ausgehende, Gefäßerweiterungen (perkutane transluminale Angioplastien, PTA) durch Ballondilatation durchgeführt, manchmal auch mit Einsatz von Stents (kleine Gefäßstützen). Es stehen auch operative Maßnahmen zur Verfügung (lokale Thrombendarrektomie, Bypassanlage). Im weiter fortgeschrittenen Stadium der PAVK gilt als letzte Maßnahme eine Beinamputation^{6, 24}.

Die PTA verfügt über ein großes revaskularisierendes Behandlungspotential, jedoch gilt die Restenose (Wiederverengung) als die Achillesferse dieses Therapieverfahrens (Rezidivrate: 30 bis 60 %)^{24, 25}. Bei der intravaskulären Brachytherapie (auch endovaskuläre Strahlentherapie genannt) wird die Strahlenquelle direkt innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu bestrahlenden Gebietes im Körper des Patienten platziert. Die Bestrahlung erfolgt mit Beta- oder Gammastrahlen mit dem Ziel, entzündlich-proliferativ verursachte Restenosen zu verhindern. Die intravaskuläre Brachytherapie nach PTA verspricht eine reduzierte Restenosierung und weniger notwendige Folgemaßnahmen^{24, 25}.

Es wird hypothesiert, dass die nach PTA mit intravaskulärer Brachytherapie behandelten PAVK-Patienten langfristig bessere klinische Ergebnisse zeigen als konventionell Behandelte. Systematische Bewertungen der aktuellen Daten zur klinischen Wirksamkeit dieses Verfahrens fehlen allerdings

noch. Unbeantwortet bleibt bisher auch die Fragen nach der Kostenwirksamkeit der intravaskulären Brachytherapie im Vergleich zu keiner Therapie bzw. zu den alternativen Behandlungsverfahren nach PTA und ob spezielle ethisch-soziale und juristische Bedenken beim Einsatz dieser Therapie existieren.

6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

6.2.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

Die im Folgenden präsentierte Information über PAVK wird aus der Gesundheitsberichtserstattung des statistisches Bundesamtes von 1998³⁵, der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA) von 2001⁶, den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKDAE) von 2004¹ und dem Konsenspapier der Trans-Atlantic Inter-Society (TASC-II) von 2007²⁸ zusammengefasst.

6.2.1.1 Definition und Entstehung

Unter PAVK wird eine Durchblutungsstörung an den peripheren arteriellen Gefäßen (Gefäße der Extremitäten: Beine und Arme) verstanden, die durch stenosierende (d. h. Durchmesser verengende) bzw. verschließende Veränderungen der die Extremitäten versorgenden Arterien verursacht wird. In mehr als 90 % der Fälle sind bei der PAVK die Gefäße im Becken und in den Beinen durch Stenosierung bzw. Verschluss betroffen, eine PAVK der Arme oder Hände ist wesentlich seltener.

Die verengenden und verschließenden Prozesse können sehr unterschiedliche Ursachen haben. Neben der mit ca. 90 bis 95 % der Fälle am häufigsten vorkommenden arteriosklerotisch bedingten PAVK gibt es auch weitere z. B. autoimmunologische, entzündliche, embolische und traumatische Formen.

Die PAVK zählt zu einer der Varianten der arteriellen Verschlusskrankheit (AVK) – bei der AVK kann die Durchblutungsstörung auch Gehirn und innere Organe betreffen – und hat mit der AVK viele gemeinsame Risikofaktoren. Rauchen scheint der wichtigste Einzelrisikofaktor zu sein (dreifache Risikoerhöhung). Hinzu kommen Diabetes mellitus, genetische Prädisposition, Übergewicht, arterielle Hypertonie (Bluthochdruck) und Bewegungsmangel. Die Entwicklung der PAVK korreliert ebenfalls positiv mit zunehmendem Alter, männlichem Geschlecht und Erhöhung von bestimmten Substanzen im Blut (Cholesterin, Fibrinogen, Homocystein). Neuerdings werden im Zusammenhang mit der Verengung von Gefäßen auch infektiöse Prozesse diskutiert. Beim gleichzeitigen Vorliegen von mehreren Risikofaktoren steigt das Risiko einer PAVK überproportional an. Die Ähnlichkeit mit den Risikofaktoren für koronare Herzkrankheiten erklärt auch, warum bei Patienten mit PAVK zwei- bis viermal häufiger eine koronare Herzkrankheit als in der Normalbevölkerung beobachtet wird.

Im Fall eines gesunden arteriellen Gefäßsystems wird die Organdurchblutung maßgeblich über die Arteriolen (kleinste Arterien) gesteuert. Der systemische Blutdruck gilt in diesem System als Druckreservoir, das jederzeit zur Verfügung steht und verwendet werden kann. Das Signal hierzu geht von den Arteriolen aus. Die Information, die die Arteriolen veranlasst sich zu erweitern oder zu verengen, wird neuronal (z. B. Sympathikus) und humoral (z. B. Metabolite) vermittelt. Unter Belastung kann sich durch Erweiterung der Arteriolen der Druck in den Kapillaren (Gefäße, in denen Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe stattfindet) um das zehnfache bis 20-fache erhöhen.

Bei der Arteriosklerose kommt es zur Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverringern und Einengung von Gefäßen (Arterienstenose). In diesem Fall ist das Druckreservoir nicht mehr ausreichend verwendbar. Der Druck jenseits eines Arterienverschlusses sinkt je nach Bildung von Kollateralen (Umgehungskreislauf) mehr oder weniger ab. Entscheidend für die verbliebene Durchblutungsqualität ist die Druckdifferenz zwischen dem arteriellen Druck nach der Stenosierung und dem jenseits des durchblutenden Muskel- und Hautsystems herrschenden venösen Druck (20 bis 25 mm Hg). Bei arteriellen Drücken nach einer Stenosierung von 50 bis 70 mm Hg besteht in der Regel noch eine ausreichende Durchblutungsqualität und oberhalb dieses Bereichs eine befriedigende bis gute Kompensation. Die Drücke nach einer Stenosierung von 30 bis 50 mm Hg sind kritisch, da eine ausreichende Durchblutung meistens nicht mehr gewährleistet werden kann¹. Bei einer dadurch

verursachten Mangel durchblutung kann es zu Nekrose (Absterben von Gewebe) und Gangrän (Zersetzung von Gewebe) des von der Versorgung abhängigen Gewebes kommen.

6.2.1.2 Klinik und Klassifikation

Die Erscheinungsbilder der PAVK reichen von asymptomatischen Durchblutungsstörungen, Müdigkeit, Spannungsgefühl, Schmerzen in den Extremitäten bei Belastung und Einschränkung der Beweglichkeit bis hin zu Nekrosen der Glieder (oft mit Notwendigkeit einer Amputation) und lebensbedrohlichen Komplikationen wie Blutvergiftung. Hervorstechendes aber nicht immer auftretendes klinisches Zeichen der PAVK ist der belastungsabhängige Schmerz in den Beinen, der zu regelmäßigen Pausen beim Gehen zwingt (Claudicatio intermittens). Diese Beschwerde wird bildhaft auch als „Schaufensterkrankheit“ bezeichnet. Ein typisches Beispiel für eine fortgeschrittene PAVK ist das durch Ulzerationen (Geschwüre), Nekrose und Gangrän gekennzeichnete sog. „Raucherbein“³⁵.

Das Ausmaß und die Folgen der Durchblutungsstörung hängen vom Ort und Grad der Gefäßveränderung ab.

Je nach Lokalisation kann die PAVK in eine Durchblutungsstörung der oberen und der unteren Extremität unterschieden werden (entsprechend 10 % und 90 % der Fälle). Die PAVK der unteren Extremität lässt sich in Beckentyp (B-Typ bzw. aortoiliakal), Oberschenkeltyp (O-Typ bzw. femoropopliteal) und Unterschenkeltyp (U-Typ bzw. peripherer Typ) unterscheiden (entsprechend 35 %, 50 % und 15 % der Fälle¹). Je höher die Gefäßverengung bzw. der –verschluss sitzt, desto ausgeprägter kann die Durchblutungsstörung sein. Im Bezug auf die Betroffenheit von Gefäßen verschiedener Ebenen wird von Ein- bzw. Mehr-Etagen-Erkrankung gesprochen.

Viele Betroffene entwickeln Symptome erst bei Gefäßverengungen von mehr als 90 %. Eine der möglichen Gründe hierfür ist, dass der Körper neue Gefäße (Umgehungskreisläufe = Kollaterale) bilden kann. Das erste klinische Anzeichen einer PAVK sind meistens Schmerzen, die unterhalb der Gefäßveränderung auftreten. Je nach Grad und Ort der Engstelle in der Arterie kann sich auch ein Taubheitsgefühl im Gesäß, in den Oberschenkeln oder am Unterschenkel entwickeln; die Füße und Zehen werden zunehmend kalt und empfindungslos.

Zur Beurteilung der Schwere der Durchblutungsstörungen hat sich die Stadieneinteilung der PAVK nach Fontaine bewährt:

- Stadium I: Keine Beschwerden bei objektiv nachgewiesener PAVK
- Stadium II: Schmerzen beim Gehen (Stadien IIa und IIb je nach maximaler Gehstrecke)
- Stadium III: Schmerzen im Ruhezustand
- Stadium IV: Absterben der Gewebe (Nekrose, Gangrän)

Bei der Claudicatio intermittens sind beim Gehen sowohl die schmerzfreie als auch die absolute Gehstrecke verkürzt. Die schmerzfreie Gehstrecke und die Dauer der Erholung nach dem Stehenbleiben können als Maß für die Schwere der Durchblutungsstörung gewertet werden. Das Stadium II wird häufig in ein Stadium II a (maximale Gehstrecke über 200 m) und ein Stadium II b (maximale Gehstrecke unter 200 m) unterteilt. Als klinisch relevant wird eine Unterscheidung nach „Gehstrecke subjektiv zufrieden stellend – geringer Leidensdruck“ und „Gehstrecke unbefriedigend – hoher Leidensdruck“ genannt. Nicht immer drückt sich eine PAVK in Belastungsschmerzen aus, als Äquivalent wird gelegentlich nur eine Ermüdung der Extremität angegeben (insbesondere beim Schultergürtel- und beim Beckentyp).

Durch Traumata (z. B. Druckstelle) oder Begleiterkrankungen (z. B. chronische venöse Insuffizienz) können auch in anderen Stadien (meistens Stadium II) Nekrosen und Ulzera entstehen; wegen der besseren Prognose sollten diese Schädigungen von Nekrosen im Stadium IV unterschieden und z. B. als „kompliziertes Stadium II“ bezeichnet werden.

Im Fontaine-Stadium III treten Schmerzen bereits im Liegen und überwiegend im Vorfuß auf. Beim Herabhängen der Beine kann der Ruheschmerz wieder verschwinden. Im Stadium IV entwickeln sich als Folge der extremen Durchblutungsverminderung Nekrosen und/oder Ulzerationen meist im Bereich der Zehen, Vorfüße und Fersen¹. Die Stadien III und IV werden auch als „kritische Extremitätenischämie“ (engl.: critical limb ischemia) bezeichnet und sind durch einen mindestens zwei

Wochen anhaltenden Ruheschmerz (Stadium III) bzw. das Auftreten von Spontannekrosen bei einem systolischen peripheren Arteriendruck < 50 mm Hg (Stadium IV) charakterisiert⁶.

Beim plötzlichen Verschluss einer Beinarterie (akuter Arterienverschluss) durch eine Embolie oder akute Thrombose entsteht ein schwerer örtlicher Schmerz, verbunden mit Kälte- und Taubheit der Haut. Unterhalb der Verschlussstelle ist dann kein Puls mehr vorhanden.

Eine andere häufig angewendete Einteilung der PAVK ist die Klassifikation nach Rutherford. In der folgenden Tabelle werden die beiden Klassifikationen verglichen (Tabelle 1, zitiert nach TASC-II²⁸).

Die PAVK wird in der ICD-10 nur ungenau abgebildet³⁸. Sie kann in der klinischen Praxis unter „Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren“ mit ICD-10 I70 „Atherosklerose“, I73 „Sonstige periphere Gefäßkrankheiten“ und I74 „Arterielle Embolie und Thrombose“ kodiert werden, wobei eine Zuordnung zu der jeweiligen Diagnose nicht immer eindeutig ist. Neben der PAVK umfassen diese Kodierungen in gewissem Umfang auch Gefäßkrankheiten, die nicht zur PAVK zu zählen sind.

Tabelle 1: Klassifikationen der PAVK

Klassifikation nach Fontaine		Klassifikation nach Rutherford		
Stadium	Klinische Beschreibung	Grad	Kategorie	Klinische Beschreibung
I	Asymptomatisch	0	0	Asymptomatisch
IIa	Milde Claudicatio	I	1	Leichte Claudicatio
IIb	Mittelmäßige bis schwere Claudicatio	I	2	Mittelmäßige Claudicatio
		I	3	Schwere Claudicatio
III	Schmerzen im Ruhezustand	II	4	Schmerzen im Ruhezustand
IV	Ulzeration oder Gangrän	III	5	Kleiner Gewebeverlust
		IV	6	Großer Gewebeverlust

zitiert nach TASC-II²⁸, PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit.

6.2.1.3 Diagnostik

Die Diagnose einer PAVK kann durch gezielte Anamnese, klinische Untersuchung, Pulspalpation (Pulstastung) und Auskultation (Abhorchen) von Gefäßgeräuschen mit einiger Sicherheit vermutet bzw. ausgeschlossen werden.

Die asymptomatische PAVK verursacht definitionsgemäß keine Beschwerden und ist deshalb nur durch eine klinische Untersuchung zu erfassen. Bei der Untersuchung müssen die Pulse beidseitig im Seitenvergleich an der A. femoralis communis, A. poplitea, A. dorsalis pedis, A. tibialis posterior, A. radialis und A. ulnaris (A. = Arteria, lateinisch) getastet werden. Ein normaler Pulsstatus schließt eine PAVK nicht aus.

Gefäßgeräusche lassen Stenosen an der Arterie vermuten, beweisen sie aber nicht. Die Sensitivität der Auskultation für Arterienstenosen findet ihre Grenze in zu geringem (weniger als 50 % der Durchmesserreduktion) oder zu ausgeprägtem (mehr als 90 % der Durchmesserreduktion) Stenosierungsgrad: in diesen Bereichen ist meistens kein Geräusch mehr hörbar.

Bei der Untersuchung der Extremitäten muss auf Venenfüllung, Hautfarbe und –temperatur, Haarverlust, übermäßige Verhornung an den Fußsohlen, Pilzinfektionen der Fingernägel, Druckstellen, Hautdefekte, Nekrosen und lokale Entzündungszeichen geachtet werden. Die Inspektion darf sich nicht auf die frei sichtbaren Extremitätenbereiche beschränken, sondern muss auch z. B. die Zwischenräume der Zehen bzw. Finger umfassen.

Eine Untersuchung mit Inspektion, Pulstastung und Gefäßabhorchen kann nur Anhaltspunkte geben, ist jedoch in Verbindung mit einfachen Tests, wie bspw. einem standardisierten Gehetest, aussagefähiger. In standardisierter Form wird dieser Test auf dem Laufband mit 3,0 km/h oder 3,2 km/h bei einer Steigung von 12 % durchgeführt. Wenn kein Laufband zur Verfügung steht oder wenn der Patient die Laufbandbelastung nicht durchführen kann, geht der Patient mit zwei Schritten pro Sekunde in der Ebene (entsprechend ca. 5 km/h). Registriert werden die Strecke bis zum

Schmerzbeginn, die maximale Gehstrecke, die Schmerzlokalisierung, der Grund des Abbruchs und sonstige Beschwerden, die während des Gehtests auftreten.

Macht die klinische Untersuchung eine PAVK wahrscheinlich, sind zunächst weiterführende, nicht-invasive Untersuchungen erforderlich, um das Ausmaß der Durchblutungsstörung abschätzen zu können. Diese beinhalten die Messung der systolischen Knöchelarteriendrucke mit der Ultraschall-dopplermethode (Dopplersonografie) sowie die Aufzeichnung von Pulsvolumenkurven auf verschiedenen Ebenen der Extremität mittels segmentaler Oszillografie. Eine vaskuläre Bildgebung ist erforderlich, wenn revaskularisierende Maßnahmen für die Behandlung der Erkrankung in Erwägung zu ziehen sind. Nicht-invasiv kann dies durch farbkodierte Duplexsonografie, Kernspinalangiografie oder computertomografische Angiografie erfolgen, invasiv, insbesondere wenn gleichzeitig eine katheter-interventionelle Behandlung geplant ist oder als Vorbereitung für eine operative Revaskularisation, durch intraarterielle digitale Subtraktionsangiografie.

Durch einen Vergleich des systolischen Blutdrucks zwischen Unterschenkel und Arm kann ein objektives Maß für die Schwere der Durchblutungsstörungen bestimmt werden. Der Blutdruck wird am liegenden Patienten nach einer Ruhephase von mindestens 15 Minuten an beiden Oberarmen sowie beidseits an A. tibialis posterior mit der Dopplersonografie gemessen. Das Verhältnis des Arterien-drucks oberhalb des Knöchels zum Arterien-druck, der Ankle-Brachial Pressure Index (ABPI), liegt normalerweise bei 1. Je geringer nun der Druck am Knöchel im Verhältnis zum Druck am Arm ist, um so schwerwiegender ist die Durchblutungsstörung in den Beinen³⁵. Der ABPI ist ein sehr effektives Screeninginstrument bei der Diagnostik der PAVK. Mit einer hohen Sensitivität und Spezifität ist ein verminderter Index von unter 0,9 beweisend für eine PAVK⁸. Hinweisend auf eine PAVK sind auch Seitendifferenzen von über 10 mm Hg. Im Stadium III der PAVK ist der ABPI gewöhnlich auf 50 bis 80 % reduziert, im Stadium IV auf weniger als 50 %. Technisch aufwendigere Untersuchungsmöglichkeiten sind die Duplexsonografie, die Oszillografie und die Angiografie³⁵.

Die Duplexsonografie (eine Kombination von B-Bild-Sono- und Dopplersonografie) ermöglicht eine exakte Lokalisation und Charakterisierung von Strombahnhindernissen. Bedingt durch den nicht unerheblichen Aufwand ist ihre Domäne vorrangig die Planung von Gefäßrekonstruktionen. Wird eine elektive Gefäßrekonstruktion in Betracht gezogen, so lassen sich Angiografien durch die Duplex-sonografie einsparen. Bei der Duplexsonografie wird die intra- und prästenotische systolische Spitzengeschwindigkeit gemessen und ihr Quotient, PVR (engl.: peak-velocity ratio), berechnet. Als duplexsonografischer Nachweis einer Stenose von über 50 % wird meistens ein PVR-Wert von über 2,4 definiert.

Die Angiografie soll nicht zur Primärdiagnostik, sondern nur gezielt nach vorangegangener nicht-invasiver angiologischer Diagnostik und unter definierter Fragestellung (Gefäßrevaskularisation) durchgeführt werden. Die Angiografie kann in konventioneller Technik oder als digitale Subtraktions-angiografie durchgeführt werden. Vor einer Angiografie sollten die Laborwerte überprüft werden (Gerinnungsparameter, Nierenfunktion, Blutbild, Elektrolyte, bei Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Triiodthyronin, Thyroxin)¹.

In Einzelfällen können spezielle angiologische apparative Untersuchungsverfahren wie Oszillografie, Venenverschluss-Plethysmografie, akrale Photo-Plethysmografie, transkutane Sauerstoffdruckmessung, Laser-Fluss-Messung und nuklearmedizinische Untersuchungen zur Abklärung einer AVK in Betracht kommen.

6.2.1.4 Epidemiologie und Kosten

Die Prävalenz der PAVK in Industrieländern steigt mit zunehmendem Alter mit der Entwicklung der Arteriosklerose an. In den jüngeren Altersgruppen sind Männer häufiger von PAVK betroffen als Frauen. Allerdings tendiert die Inzidenz bei Frauen mit zunehmendem Alter zu einer ähnlichen Höhe wie bei Männern⁸.

In Deutschland gibt es ungefähr 3,3 Mio. an PAVK Erkrankte (Daten von 1998³⁵), dies entspricht etwa 4 % der Bevölkerung. Etwa 60 % der Erkrankten sind Männer. Es wird geschätzt, dass jährlich etwa 100.000 neue Patienten mit einer PAVK in die ambulante Versorgung kommen³⁵.

Nur ca. ein Drittel der PAVK-Patienten weist bei Untersuchungen mit nicht-invasiven Techniken klinische Symptome auf, zwei Drittel sind asymptomatisch. Die Prävalenz der Betroffenen mit asymptomatischer PAVK (definiert als ABPI von unter 0,9) ab einem Alter von 65 liegt in Deutschland etwa bei 18 % (19,8 % bei Männern und 16,8 % bei Frauen), d. h. fast jeder Fünfte ab 65 Jahren hat diese Erkrankung. Die Angaben für die Prävalenz der Claudicatio intermittens in den Industrieländern variieren bei über 50-Jährigen zwischen 2,7 % und 4,6 %. In Deutschland beträgt die Prävalenz der Claudicatio intermittens bei über 65-Jährigen ca. 3 %. Es muss damit gerechnet werden, dass mit zunehmender Lebenserwartung die Prävalenz der PAVK weiter ansteigen wird⁹.

Eine Untersuchung ergibt, dass innerhalb von fünf Jahren durchschnittlich 3 % aller Männer über 35 Jahren neu an einer symptomatischen PAVK erkranken (Fünf-Jahres-Inzidenz, Daten von 1998³⁵). Diese Rate steigt stark mit dem Alter; bei 70-Jährigen liegt sie schon bei 5 %³⁵.

Bei 25 % der Patienten mit Claudicatio intermittens tritt eine deutliche Verschlechterung im Laufe des Beobachtungszeitraums auf; 20 % der Patienten kommen in ein Stadium III oder IV. Patienten mit kritischer Extremitätenischämie zeigen eine Einjahresmortalitätsrate von 20 bis 40 % und eine Amputationsrate von 25 %.

Ein hoher Anteil der PAVK-Patienten hat außerdem eine koronare Herzkrankheit und zerebrale Durchblutungsstörungen. PAVK-Patienten sterben in aller Regel nicht an ihrer peripheren Durchblutungsstörung. Über 50 % der PAVK-Patienten sterben an einem Herzinfarkt, ca. 15 % an einem Schlaganfall⁸. Die Häufung von kardiovaskulären Ereignissen bei PAVK lässt vermuten, dass für Prognose und Lebenserwartung eines Patienten mit Claudicatio intermittens die hohe Zahl systemischer kardiovaskulärer Ereignisse weitaus entscheidender ist als der lokale arteriosklerotische Prozess in den Extremitätengefäßen¹.

Die Anzahl an Sterbefällen in Deutschland für die Diagnosen I70, I73 und I74 beträgt 10.539, 3.597 und 2.284 (insgesamt über 16.000), das Durchschnittsalter der Betroffenen liegt bei entsprechend 85,0, 80,5 und 81,4 Jahren (alle Daten für 2006). Die Anzahl der stationären Fälle für die genannten Diagnosen beträgt 145.263, 6.114 und 18.533 Patienten, davon 54.768, 1.024 und 9.678 Fälle mit Operationen (durchschnittliche Verweildauer 19,6, 17,9 und 14,9 Tage, Daten für 2005)³⁶. Für diese Diagnose werden in Deutschland entsprechend 5.926, 1.707 und 482 Fälle in Rehabilitationseinrichtungen mit mehr als 100 Betten registriert. Die Anzahl der Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit für die Diagnose I70 beträgt 1.315 Fälle (2005)³⁶.

Die Angaben zu den Kosten der PAVK in Deutschland sind mangelhaft. In einer Schätzung der gesamten direkten Kosten, die 1994 in Deutschland für Leistungen wegen Arteriosklerose, sonstiger peripherer Gefäßerkrankungen und arterieller Embolie und Thrombose entstanden sind, wird von 4,4 Mrd. Deutsche Mark (entspricht ca. 2,2 Mrd. Euro) gesprochen. Die durchschnittlichen Behandlungskosten für die PAVK in verschiedenen Stadien werden auf der Grundlage einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten geschätzt. Besonders hoch erweisen sich dabei stationäre Leistungen für Patienten mit PAVK ab Stadium III (Daten von 1998)³⁵. Durch die deutlich höhere Prävalenz von Patienten im Stadium II sollen die Gesamtkosten für alle Patienten in diesem Stadium allerdings höher ausfallen.

6.2.2 Etablierte Therapien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Im Weiteren wird die Therapie verschiedener PAVK-Stadien nach der Leitlinie der DGA von 2001⁶, den Therapieempfehlungen der AKDAE von 2004¹ und dem Konsenspapier der TASC-II von 2007²⁸ beschrieben.

6.2.2.1 Indikation und Therapieziele

Die Behandlung einer PAVK ist nach Therapieempfehlungen der AKDAE von 2004¹ indiziert, wenn:

- die Gehleistung des Patienten so vermindert ist, dass Aktionsradius und Lebensqualität erheblich reduziert sind,
- Ruheschmerzen vorliegen,
- ein Ulkus bzw. eine Gangrän bestehen und eine Amputation droht.

Die Behandlung des Patienten mit PAVK erfordert zwei Ansatzpunkte: Zum einen muss eine symptomatische Therapie durchgeführt werden, zum anderen muss auch eine Gesamtstrategie entwickelt werden, in die die Primär- und Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse wichtiger Gefäßgebiete miteinbezogen sind⁶.

Die Primär- und Sekundärprävention thrombotischer Ereignisse wird in allen Stadien durch Management der Risikofaktoren durchgeführt. Sie zielt auf die Beseitigung oder Verringerung der Arterioskleroseprogression und auf die Verminderung der Thrombogenität (Neigung zu thrombotischen Ereignissen). Die symptombezogene Therapie richtet sich nach dem klinischen Bild und ist in jedem Stadium unterschiedlich: Verbesserung der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke im Stadium II, Abheilung von Ulzerationen im komplizierten Stadium II, Beseitigung oder Verminderung der Ruheschmerzen im Stadium III und Abheilung von Nekrosen bzw. Gangränen zum Erhalt der Extremitäten im Stadium IV.

6.2.2.2 Basistherapie (Primär- und Sekundärprävention) der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Rauchen

Zigarettenrauchen ist der stärkste Risikofaktor für die Entstehung und Progression der PAVK. Die Raucherentwöhnungsprojekte bei PAVK-Patienten zeigen allerdings, dass nur 22 % der Patienten Nichtraucher werden und dies nach fünf Jahren weiterhin sind.

Diabetes mellitus

Es wird gefordert, den Blutzucker von PAVK-Patienten streng zu kontrollieren. Der Nüchternblutzucker sollte zwischen 80 bis 120 mg/dl liegen (nach den Mahlzeiten unter 180 mg/dl), der HbA1c-Wert sollte unter 7 % liegen. Eine besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einer diabetischen Neuropathie (Nervenschädigung) geboten. Diese Patienten müssen hinsichtlich des diabetischen Fußsyndroms eingehend geschult und überwacht werden.

Fettstoffwechselstörungen

Es wird bei PAVK-Patienten empfohlen – vor allem wegen der Koinzidenz einer koronaren Herzkrankheit – eine aggressive Lipidsenkung mit dem Ziel LDL-Cholesterin (engl.: low density lipoprotein) unter 100 mg/dl (besser sogar unter 70 mg/dl) durchzuführen²³. Wenn das LDL-Cholesterin diätetisch nicht unter 100 mg/dl gesenkt werden kann, empfiehlt sich eine medikamentöse Lipidsenkung².

Hypertonie

Bei PAVK-Patienten mit arterieller Hypertonie gilt es durch eine blutdrucksenkende Behandlung einen Schlaganfall, Herzinfarkt und den Tod durch vaskuläre Ursachen zu verhindern. Vorsicht mit einer zu ausgeprägten Blutdrucksenkung ist bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie gegeben, da eine zu schnelle Blutdrucksenkung die bereits in Ruhe nicht ausreichende Gefäßdurchblutung weiter verschlechtern kann.

Hyperhomocysteinämie

Die Behandlung mit Folsäure, Vitamin B-6 und Vitamin B-12 führt zu einer Senkung des Homocysteinspiegels. Ob damit auch eine Beeinflussung der PAVK oder der Mortalität möglich ist, ist nicht ausreichend geklärt.

Thrombozytenfunktionshemmer

Die frühzeitige Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern z. B. Acetylsalicylsäure (ASS), Ticlopidin, Clopidogrel ist für die PAVK-Patienten von vorrangiger Bedeutung, sofern dafür keine Kontraindikation vorliegt. Dies gilt sowohl für das Stadium der Claudicatio intermittens als auch für die kritische Extremitätenischämie.

Antikoagulantien

Eine Antikoagulationstherapie bei PAVK-Patienten ist in der Rezidivprophylaxe kardialer Embolien, als Begleitmedikation während Lysebehandlungen sowie bei arteriellen Verschlüssen mit überwiegend thrombotischer Komponente indiziert. In Akutsituationen, bei kurzfristiger Anwendung sowie bei Problemen mit oralen Antikoagulantien, wird primär Heparin eingesetzt.

6.2.2.3 Spezielle konservative Therapie im Stadium II

Kontrolliertes Gehtraining

Neben der Basistherapie ist im Fontaine-Stadium II ein kontrolliertes Gehtraining zur Verbesserung der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke indiziert. Ein kontrolliertes Gehtraining kann auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden. Es ist in ambulanten kontrollierten Trainingsgruppen zweimal pro Woche über ein bis anderthalb Stunden unter krankengymnastischer und/oder ärztlicher Kontrolle auf dem Laufband oder in der Ebene mit einem Taktgebergerät (Metronom) möglich. Für das Heimtraining ist dem Patienten anzuraten, dass er drei- bis fünfmal pro Woche regelmäßig bis zu einer Stunde entweder dreimal 20 Minuten oder zweimal 30 Minuten schnell gehen soll, bis erste Schmerzen in der Wade einsetzen. Bei Beginn der Schmerzen ist das Gehen zu unterbrechen und nach etwa fünf Minuten erneut aufzunehmen. Das Gehtraining ist bei Claudicatio intermittens lebenslang durchzuführen, wenn keine Verschlechterung der PAVK eintritt.

Für das Gehtraining ist der therapeutische Nutzen inzwischen belegt, wenn Arterienverschlüsse bzw. –stenosen im Becken/Beinbereich vorliegen, keine kardiorespiratorische Insuffizienz, keine begleitenden Gelenkerkrankungen und keine gravierenden neurologischen Krankheitsbilder bestehen. Allerdings kann etwa ein Drittel aller Patienten mit einer Claudicatio intermittens ein Bewegungstraining u. a. wegen dieser Erkrankungen nicht durchführen und ein weiteres Drittel ist für ein Bewegungstraining geeignet, dazu aber nicht bereit.

Vasoaktive Substanzen

Alternativ zum Bewegungstraining oder unterstützend können sog. vasoaktive Substanzen zum Zweck der Gefäßerweiterung verwendet werden. Die therapeutische Wirksamkeit von Naftidrofuryl ist bereits gesichert. Gesichert ist ebenfalls die Wirksamkeit von Cilostazol³². Wirksamkeitsnachweise für die oralen und intravenösen Formen von Pentoxifyllin und Buflomidil stehen gegenwärtig aber noch aus.

Vasoaktive Substanzen sind im Stadium II dann sinnvoll einzusetzen, wenn die Lebensqualität der Patienten erheblich reduziert ist und die schmerzfreie Gehstrecke unter 200 m liegt, ein Gehtraining nicht durchgeführt wird oder werden kann, andere Therapieprinzipien (Dilatationsverfahren, Operation, Lyse) nicht in Frage kommen, die systolischen Knöchelarteriendrucke an der A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior 60 mm Hg oder mehr betragen und keine Myokardinsuffizienz vorliegt. Bei Patienten mit sehr kurzer Gehstrecke kann die intravenöse Behandlung mit Prostaglandin E1 mit und ohne gleichzeitiges Gehtraining nachweisbar zu einer deutlichen Verlängerung der Gehstrecke führen. Der langfristige Nutzen einer oralen Behandlung mit vasoaktiven Substanzen ist bisher offen.

6.2.2.4 Katheterverfahren und operative Therapie im Stadium II

Trotz eines primär zu empfehlenden Gehtrainings und konservativer Therapie besteht bei PAVK eine Indikation zur Rekonstruktion bei Gefäßstrombahnhindernissen, wenn durch die Claudicatio intermittens die Lebensqualität des Patienten erheblich reduziert ist, das Langzeitergebnis des Eingriffes gut und die Belastung durch den Eingriff für den Patienten relativ gering ist.

Bei isolierten kurzstreckigen iliakalen oder femoralen Stenosen ist eine PTA einer Operation vorzuziehen. Bei schwierigen multiplen Stenosen und Verschlüssen wird zwischen einer erweiterten interventionellen Therapie und einem gefäßchirurgischen Eingriff entschieden.

Becken

Stenosen im Beckenbereich (aortoiliakaler Bereich) können mit der konventionellen Ballondilatation erfolgreich revaskularisiert werden. In Frage hierfür kommen bevorzugt Einzelstenosen, die kürzer als 3 cm sind. Bei erheblichen Beschwerden bzw. Leidensdruck können auch längere Stenosen, multiple Stenosen und Verschlüsse der Beckenstrombahn einer interventionellen Therapie zugeführt werden, wobei die Ballondilatation ggf. durch eine Thrombolyse und/oder eine Stentimplantation ergänzt werden muss.

Die Stentimplantation im Bereich der Beckenarterien ist bei hämodynamisch unbefriedigendem Resultat einer Ballondilatation durch elastische Rückfederung der Gefäßwand, gravierende gefäßeinengende Dissektionen (durch Eingriff verursachte Gefäßwandaufspaltung), Behandlung chro-

nischer Verschlüsse, Restenosierung nach primärem Erfolg einer Ballondilatation und komplexen Läsionen (Gefäßschädigungen) indiziert.

Femoropoplitealer Bereich

Stenosen und Verschlüsse in der femoropoplitealen Region, Bereich der Femoralarterien unterhalb des Leistenbandes, sind kathetertechnisch zwar rekanalisierbar (wiederdurchgängig zu machen), jedoch ist die Restenoserate höher als in den Iliacalarterien. Die Indikation ist daher zurückhaltender zu stellen als im Beckenbereich. Sowohl Stenosen als auch kürzere Verschlüsse in der femoropoplitealen Region sind einer primären Ballondilatation zugänglich.

Ergänzend zur Ballondilatation sind Thrombolysen und Thrombembolektomie zu erwägen, ein Stenting (PTA mit Stentimplantation) kommt nur bei ausgewählten Indikationen in Frage. Stenting im femoropoplitealen Bereich hat eine weit höhere Wiederverschlussrate als im Beckenbereich.

Bei ungünstigen Voraussetzungen für eine Katheterbehandlung kommen im femoropoplitealen Bereich operative Verfahren in Frage. Profundaplastik (die Ausschälung der tiefen Oberschenkelarterie, A. femoralis profunda) und isolierte Thrombendarteriektomie der A. femoralis communis ausgenommen, ist die Indikation zu operativen Verfahren bei infrainguinalen Läsionen im Stadium II zurückhaltend zu stellen.

Unterschenkelarterien

Durch deutlich verbessertes Interventionsmaterial wie hydrophile Drähte und Katheter können heute auch Stenosen und Verschlüsse in Unterschenkelarterien interventionell behandelt werden. Eingriffe im Bereich der Unterschenkelarterien sollten aber noch kritischer indiziert werden als im femoropoplitealen Bereich. Spezielle Indikationen zur endovaskulären Therapie stellen Anastomosenstenosen und Rekanalisation eines verschlossenen femoropoplitealen Bypasses mit lokaler Fibrinolyse und Embolektomie dar.

6.2.2.5 Konservative Therapie in den Stadien III und IV

In Stadien III und IV der PAVK stehen meist Schmerztherapie, Therapie einer Begleitinfektion sowie oft (von PAVK direkt nicht abhängige) kardiale Rekompensation und Wiederherstellung der pulmonalen Leistungsfähigkeit im Vordergrund. Die Indikation zur spezifischen Pharmakotherapie besteht bei allen Patienten, bei denen eine revaskularisierende Intervention nicht möglich erscheint, sowie als Zusatztherapie vor, während und nach invasiven Eingriffen.

Allgemeine Maßnahmen

In den Stadien III und IV sind relative Bettruhe, adäquate Extremitätenlagerung, leichte Senkung des Fußendes, Wattepolster mit freiliegender Ferse, Schaumgummiringe um die Knöchelregion zur Verhinderung von lagebedingten Ulzerationen, adäquate Schmerzbehandlung mit Analgetika und ggf. Periduralanästhesie sowie eine Therapie der begleitenden Ödeme notwendig.

Thrombozytenfunktionshemmung und Antikoagulation

Thrombozytenfunktionshemmer sind in Stadien III und IV genauso indiziert, wie im Stadium II. Der immobilisierte Gefäßpatient in den Stadien III und IV bedarf der Gabe von Heparin zur Thromboseprophylaxe.

Hämodilution und fibrinogensenkende Therapie

Eine adjuvante Hämodilution in Stadien III und IV kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Hämatokrit bei dem rehydrierten Patienten deutlich erhöht ist.

Eine Fibrinogensenkung kann durch intermittierende niederdosierte Thrombolytikagabe (z. B. Urokinase) erreicht werden. Diese Methode ist nicht in kontrollierten Studien evaluiert.

Prostanoide

Bei Patienten, bei denen entweder keine Gefäßrekonstruktion durchgeführt werden kann oder bei denen diese Maßnahmen zu keiner ausreichenden Gefäßdurchblutung führen, ist eine medikamentöse Behandlung mit Prostanoiden indiziert, wenn keine primäre Amputation durchgeführt werden muss.

Prostaglandin E1 ist für die Behandlung in den Stadien III und IV zugelassen, das Prostazyklin-Analogon Iloprost nur für die Behandlung der Thrombangiitis obliterans (Gefäßwandentzündung kleiner und mittelgroßer Arterien und Venen). Bei konsequenter Therapie kommt es nach derzeitiger Studienlage zur deutlich besseren Ulcusabheilung und Ruheschmerzreduktion sowie zu einer Verminderung der Amputationsrate.

Vasoaktive Substanzen

Vasoaktive Substanzen wie Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Buflomedil haben in Deutschland für die Anwendung in Stadien III und IV (nach Fontaine) keine Zulassung.

Lokale Wundbehandlung

Im Stadium IV kommt der Lokalbehandlung der ischämischen Läsion eine herausragende Bedeutung zu. Nekrotisches Gewebe ist zu entfernen. Eitrige Retentionshöhlen sind zu öffnen, durch Inzisionen und Einlegen von Laschen ist eine dauerhafte Drainage zu erzielen. Die lokale Anwendung von Antibiotika, Wachstumsfaktoren u. a. ist nicht in kontrollierten Studien geprüft.

Systemische Antibiose

Die Anwendung lokaler Therapien darf in keinem Fall die Anwendung notwendiger systemischer Therapieformen verzögern. Die systemische Antibiose ist bei allen Patienten indiziert, bei denen eine Ausbreitung eines Ulcus oder einer feuchten Gangrän nachweisbar ist.

Gentherapie

Die therapeutische Angiogenese (Neubildung von Blutgefäßen) mit der Applikation von angiogenetischen Wachstumsfaktoren steht derzeit im Anfangsstadium der Erprobung bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie.

Rückenmarkstimulation und Sympathikolyse

Eine Rückenmarkstimulation (der Hinterstrang des Rückenmarks wird mittels einer in den Epiduralraum eingebrachten Elektrode durch geringe elektrische Ströme stimuliert) kann den Analgetika-Bedarf der Patienten senken. Die Amputationsrate sowie die Mortalität der Patienten werden dadurch jedoch nicht positiv beeinflusst. Ebenso konnte kein therapeutischer Gewinn einer Computertomografie-gesteuerten lumbalen Sympathikolyse bei Patienten im Stadium IV gezeigt werden.

6.2.2.6 Katheterverfahren und operative Therapie in den Stadien III und IV

Im Gegensatz zum Stadium II, in dem die Gefäßrekonstruktion letztendlich elektiv (geplant) ist, muss im Stadium III und IV immer eine Gefäßrekonstruktion angestrebt werden. Hierbei sind auch aufwendigere Eingriffe mit erhöhter Komplikationsrate und Mortalität und weniger günstigen Langzeitergebnissen gerechtfertigt.

Häufig sind endovaskuläre und gefäßchirurgische Maßnahmen zu kombinieren, bspw. PTA mit oder ohne Stentimplantation im Beckenbereich und distal ein Bypass der Extremitätenarterien. Dabei sind in dieser Situation auch Interventionen bei längerstreckigen Läsionen und im Unterschenkelbereich bis zum Fuß gerechtfertigt. Analog dazu sind im operativen Bereich aufwendigere, bis weit in die Peripherie reichende Rekonstruktionen notwendig (z. B. cruropedaler Bypass).

Bei infektiöser Gangrän muss häufig eine akute Amputation durchgeführt werden. Vor einer Amputation muss die Möglichkeit einer revaskularisierenden Intervention abgeklärt werden.

Insgesamt ca. 50 % der Patienten in den Stadien der kritischen Extremitätenischämie (Stadien III und IV) können primär revaskularisiert werden, 25 % werden ausschließlich medikamentös behandelt, 25 % müssen primär amputiert werden. Nach einem Jahr sind bei der ausgeprägten Polymorbidität dieser Patienten 25 % verstorben, 30 % gebessert, 25 % amputiert und 20 % weiter im Stadium der kritischen Extremitätenischämie. Nur 40 % der amputierten Patienten können in einem zweijährigen Beobachtungszeitraum derart rehabilitiert werden, dass sie eine volle Mobilität erreichen.

6.2.3 Intravaskuläre Brachytherapie bei der Behandlung der peripherer arterieller Verschlusskrankheit

6.2.3.1 Definition und Formen der Brachytherapie

Das Kapitel wird in Anlehnung an das Handbuch für Brachytherapie von Gerbaulet et al.¹⁴ erstellt.

Die Brachytherapie (griechisch: brachys = nah/kurz) ist eine Form der Strahlentherapie, bei der eine Strahlenquelle innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu bestrahlenden Gebietes im Körper des Patienten platziert wird. Hauptanwendungsgebiete der Brachytherapie sind die Behandlung von Krebserkrankungen.

Brachytherapien können auf verschiedene Weise klassifiziert werden. Gebräuchlich ist eine Klassifikation nach dem Ort der Anwendung in:

- Oberflächenapplikationen. Dabei werden gekapselte Strahlenquellen auf oder in die Haut eingebracht, z. B. zur Behandlung von Hauttumoren.
- Interstitielle Brachytherapien. Hier werden gekapselte Strahlenquellen (radioaktive Körner, engl.: seeds) in Körpergewebe eingebracht, z. B. beim Prostatakrebs.
- Intrakavitäre Brachytherapien. Hier werden gekapselte Strahlenquellen in vorhandene Körperöffnungen eingeführt, z. B. beim Gebärmutterhalskrebs.
- Intravaskuläre Brachytherapien. Hier werden gekapselte Strahlenquellen zur Behandlung der Gefäßwände in Gefäße eingeführt, z. B. mittels eines Herzkatheters in der Kardiologie.

Der therapeutisch wirksame Bereich ist in Abhängigkeit vom benutzten Radionuklid auf wenige Zentimeter bei Gammastrahlern und wenige Millimeter bei Betastrahlern um die Position der Strahlenquelle beschränkt. Die verwendeten Nuklide sind heute meistens die Gammastrahler Iridium-192, seltener Cäsium-137, in früherer Zeit auch Radium-226, für Seed-Implantationen Palladium-103 oder Iod-125, in der intravaskulären Therapie die Betastrahler Strontium-90 und Yttrium-90. Bei Oberflächenapplikationen am Auge wird auch der Betastrahler Ruthenium-106 benutzt. Die Dosis ist definiert als die absorbierte Energie pro Kilogramm Materie, und die Einheit ist Gray (Gy), wobei 1 Gy = 1 Joule/kg. Es werden eine hoch dosierte (HDR, engl.: high dose rate) Brachytherapie mit hoher Aktivität der Quelle und Anwendungsdauern im Minutenbereich und niedrig dosierte (LDR, engl.: low dose rate) Brachytherapie mit geringerer Aktivität und Anwendungsdauern von mehreren Stunden unterschieden.

Das älteste, kaum noch gebräuchliche, Verfahren, ist die manuelle Applikation radioaktiver Gegenstände durch den Arzt, z. B. in Form von Nadeln oder Stäbchen, die dann nach vorausberechneter Zeit wieder entfernt werden. Dies wird heute durch Nachladeverfahren (Afterloading) ersetzt. Hierbei werden zunächst Führungen in Form von Hohlröhren, Hohladeln oder Schläuchen eingesetzt, durch die dann eine radioaktive Quelle, typischerweise an einem Drahtende montiert, ferngesteuert eingeführt, an unterschiedlichen Stellen in der Führung positioniert und wieder entfernt werden kann. Daneben existiert das Verfahren der Seed-(Saatgut)-Implantation, bei dem aus einem Applikator über Hohladeln geführte millimetergroße Seeds in das Zielgebiet (meistens Prostata) eingeschossen werden. Diese enthalten ein kurzlebige Radionuklid, das binnen einiger Wochen praktisch vollständig zerfällt, während die Seeds im Körper verbleiben oder auf natürlichem Weg unkontrolliert ausgeschieden werden.

Indikationen zur intravaskulären Brachytherapie sind Restenosen (insbesondere In-Stent-Restenosen) und de-novo-Stenosen atherosklerotischer Koronararterien, Nierenarterien und arteriovenöse Shunts (bei Dialysepatienten), aber auch Stenosen peripherer Gefäße.

6.2.3.2 Konzept der Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Die Angaben zum Konzept der Brachytherapie bei PAVK beziehen sich auf die Publikation zum Stellenwert der endovaskulären Therapie von Minar et al.^{25, 24}.

Die Rezidivstenose gilt als die Achillesferse der endovaskulären interventionellen Therapieverfahren. So liegt die nach einer Ballondilatation im femoropoplitealen Stromgebiet in der Literatur angegebene Rezidivrate bei 30 bis 60 %, wobei die Mehrzahl der Rezidive innerhalb der ersten sechs Monate auftritt. Bei der Behandlung komplexer oder längerstreckiger Läsionen muss sogar mit einer noch

höheren Rezidivrate gerechnet werden (40 bis 80 %²⁰). Durch die bisherigen medikamentösen Therapieansätze kann keine signifikante Reduktion der Häufigkeit der Spätrezidive nachgewiesen werden. Auch die Stentimplantation hat die Langzeitergebnisse der Katheterrekatheterisation femoropoplitealer Läsionen nicht verbessert. Ein neu publizierter RCT (randomisierte kontrollierte Studie) bei längerstreckigen Hochrisikoläsionen von über 10 cm zeigt jedoch einen Vorteil des primären Stenting (mit Ballon-expandierbaren Nitinol-Stents) gegenüber der Ballondilatation und optionalem Stenting bis zu zwei Jahren mit einer Reduktion der Restenoserate um etwa 30 %³³.

Für die Entwicklung einer Rezidivstenose nach Ballondilatation sind zwei wesentliche Mechanismen verantwortlich: einerseits die Ausbildung einer „neointimalen Hyperplasie“ (übermäßiges Wachstum bestimmter Gefäßwandzellen) sowie andererseits das „negative Remodelling“ (Schrumpfen der Gefäßwand). Durch eine Stentimplantation kann das unmittelbar nach der Ballondilatation häufig erfolgende elastische „Recoil“ (Rückfederung der Gefäßwand) und insbesondere das negative Remodelling als wesentlicher Faktor der Rezidivstenose verhindert werden, demgegenüber ist allerdings die Ausbildung der neointimalen Hyperplasie verstärkt.

Die Restenose repräsentiert gleichsam eine überschießende Antwort der Gefäßwand auf die Verletzung während der Intervention. Eine solche überschießende Narbenbildung (Keloid) z. B. an der Haut wird seit Langem erfolgreich mittels lokaler Strahlentherapie behandelt. Ebenso kann das verstärkte Zellwachstum bei malignen Erkrankungen durch eine Strahlentherapie verhindert werden. Ausgehend von diesen Erfahrungen und Kenntnissen über die Pathogenese der Rezidivstenose wird vermutet, dass eine unmittelbar an die Ballondilatation oder Stentimplantation angeschlossene Strahlentherapie die zur Rezidivstenose führenden Prozesse günstig beeinflussen müsste. Die Richtigkeit dieses Konzepts wird in mehreren tierexperimentellen Studien belegt und hat zur Durchführung klinischer Studien geführt.

Im Bereich der peripheren Gefäße wird derzeit fast ausschließlich ein Gammastrahler (Iridium-192) angewendet. Der zur Prävention der Rezidivstenose wirksame Dosisbereich liegt bei etwa 15 bis 20 Gy Einzeldosis, die Behandlungsdauer beträgt – in Abhängigkeit von der Aktivität der Quelle und der zu behandelnden Länge – etwa fünf bis zehn Minuten. Aus Strahlenschutzgründen ist es notwendig, die Behandlung in einem speziellen Bestrahlungsraum unter kontinuierlicher audiovisueller Überwachung des Patienten durchzuführen.

Die Zielzellen der Strahlentherapie zur Prävention der Rezidivstenose befinden sich im Bereich der Gefäßwandmedia und der Adventitia. Die luminale Auskleidung der Endothelzellen sollte jedoch – schon wegen ihrer antithrombogenen Eigenschaften – soweit als möglich geschont werden. Um die äußeren Schichten der Gefäßwand mit einer wirksamen Dosis zu erreichen und dennoch das Endothel möglichst zu schonen, wäre ein möglichst geringer radialer Dosisabfall in der Gefäßwand günstig. Das Problem wird erheblich durch die häufig vorliegenden asymmetrischen Plaquebildungen verschärft. Dies führt meist zu unterschiedlichen Distanzen zwischen dem geometrischen Zentrum des Lumens und dem Zielvolumen. Daher sollte bei der Bestrahlungsplanung darauf geachtet werden, auch bei einer ausgeprägten Gefäßwandverdickung eine ausreichende Dosis im Bereich der äußeren Media und Adventitia zu erzielen.

6.2.3.3 Voraussetzungen zur Durchführung der intravaskulären Brachytherapie

Im Folgenden werden der erforderliche Raumbedarf, die notwendige Personalausstattung und die apparative Ausrüstung nach der Leitlinie zu medizinphysikalischen Aspekten der intravaskulären Brachytherapie der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik e. V. von 2001⁷ dargelegt.

Bei der Anwendung des Iridium-192 im HDR-Afterloading zur intravaskulären Brachytherapie peripherer Gefäße ist der Raumbedarf ähnlich dem der „konventionellen“ Afterloading-Brachytherapie. Die Qualitätssicherungsmaßnahmen erfolgen in der Regel im Behandlungsraum. Zur Aufbewahrung der notwendigen Messmittel und zur Archivierung der Dokumente ist zusätzlicher Raum zu reservieren.

Benötigt werden ein ferngesteuertes Afterloading-Gerät, eine spezielle Röntgeneinrichtung zur Verifizierung der Bestrahlungskatheterposition, ein Bestrahlungsplanungssystem und ein Protokolliersystem. Zur exakten Erfassung der Bestrahlungslänge sowie zur Verifizierung der Katheterposition

nach dem Transport des Patienten vom Angiografielabor in die Brachytherapieabteilung sind u. a. geeignete Strahlerattrappen sowie radioopake Messlineale zu verwenden. Für die Qualitätssicherungsmaßnahmen sind geeignete Dosimetriesysteme und Phantome bereitzustellen.

Die intravaskuläre Brachytherapie bei PAVK ist an die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Angiologen, Anästhesisten und Strahlentherapeuten (umschlossene Radionuklide) bzw. Nuklearmedizinern (offene Radionuklide) mit Fachkunde im Strahlenschutz unter Einbindung eines Medizinphysikers mit Fachkunde im Strahlenschutz und mit besonderer Weiterbildung und ständiger Fortbildung auf dem Gebiet der intravaskulären Brachytherapie gebunden.

Strahlenschutzbereiche, je nach Höhe der Strahlenexposition werden in Sperr-, Kontroll- und Überwachungsbereich unterteilt, müssen klar festgelegt und gekennzeichnet werden. Dabei darf die Brachytherapie generell nur in Kontrollbereichen durchgeführt werden (Effektive Dosis von mehr als 15 mSv im Kalenderjahr, mSv = Milli-Sievert). Der Strahler muss stets, auch während des Transfers durch den Katheter, so abgeschirmt sein, dass eine Ortsdosisleistung höher als 3 mSv/h sicher ausgeschlossen ist (Untergrenze für die Deklaration als Sperrbereich). Bei HDR-Ir-192 Afterloading-Geräten mit Aktivitäten über 5×10^{10} Bq ist ein Bestrahlungsraum einzurichten. Die Bedienungseinrichtungen, die die Strahlung freigeben bzw. den Strahler kontrollieren, sollten sich in einem Raum außerhalb des Kontrollbereichs (Untergrenze für die Deklaration als Überwachungsbereich 5 mSv im Kalenderjahr) befinden. Für jede intravaskuläre Strahlenbehandlung sind strahlentherapeutische Verordnungen, Bestrahlungspläne und –nachweise anzulegen.

6.2.3.4 Durchführung der intravaskulären Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Die Beschreibung der Durchführung der intravaskulären Brachytherapie bei PAVK wird nach Minar et al.²⁵ und Minar²⁴ wiedergegeben.

Applikationsart

Der mit radioaktiven Substanzen gefüllte Ballonkatheter ermöglicht eine optimale und gleichförmige Dosisverteilung im Bereich der Gefäßwand. Einerseits kann der Ballon mit einem flüssigen oder gasförmigen Isotop gefüllt werden, wobei der Ballon also nur im entfalteten Zustand radioaktiv ist. Andererseits ist es möglich, das Ballonmaterial selbst radioaktiv zu machen. Diesbezüglich wird in peripheren Gefäßen das RDX-Ballonsystem (Radiance Medical Systems) verwendet. Bei diesem System ist die Radioaktivität als dünner 32-Phosphorfilm (Betastrahler) in der mittleren Schicht einer dreischichtig aufgebauten Ballonwand eingekapselt. Durch die zwei äußeren Schichten soll die radioaktive Kontamination von Patient und Umgebung verhindert werden.

Afterloading-Verfahren: Für die Durchführung der intravaskulären Brachytherapie im peripheren Gefäßgebiet wird bisher in erster Linie ein computergesteuertes HDR-Afterloading-Gerät verwendet. Der Afterloader erlaubt es, die radioaktive Quelle in Schrittweiten von 5 mm im Bestrahlungskatheter zu bewegen. Die Bestrahlungspositionen und Bestrahlungszeiten können bezogen auf das Zielvolumen individuell gewählt werden. Als radioaktive Quelle wird Iridium-192 (Gammastrahler) verwendet, wobei die aktive Länge der Quelle 3,5 mm beträgt (diese ist in einer Stahlkapsel von 5 mm Länge und 1,1 mm Durchmesser versiegelt).

Die Implantation radioaktiver Stents kommt nicht zur Anwendung, da negative Erfahrungen bei ihrer Anwendung im Bereich der Koronargefäße, insbesondere durch Stenosen im Stentrandbereich zu beobachten sind.

Zentrierung

Für die intravaskuläre Brachytherapie stehen sowohl nichtzentrierte als auch zentrierte Kathetersysteme zur Verfügung. Der Nachteil der nichtzentrierten Katheter ist eine mögliche Dezentrierung der Quelle innerhalb des Gefäßlumens mit der Möglichkeit einer inhomogenen Dosisverteilung in der Gefäßwand (lokale Unter- bzw. Überdosierung). Während die Dezentrierung insbesondere bei Verwendung eines Betastrahlers wegen der kurzen Reichweite problematisch ist, kommt diesem Faktor bei der Verwendung eines Gammastrahlers eine etwas geringere Bedeutung zu. Derzeit steht für die Anwendung in peripheren Gefäßen nur ein Zentrierungskatheter zur Verfügung (PARIS-Katheter). Dabei handelt es sich um einen 7-F-Doppellumen-Ballonkatheter, wobei ein Lumen zur

Balloninflation dient, und das zweite Lumen die radioaktive Quelle aufnimmt. Es stehen Ballondurchmesser zwischen 4 bis 8 mm zur Verfügung sowie Ballonlängen von 10 oder 20 cm. Der Nachteil dieses Zentrierungskatheters ist die Notwendigkeit der Verwendung einer großen 8-F-Katheterschleuse.

Bestrahlungslänge

Zur exakten Festlegung der Bestrahlungslänge müssen alle Positionen der Ballondilatation (somit die Interventionslänge) exakt dokumentiert werden. Ein röntgendichter Markierungsdraht und ein auf der Haut fixierter Markierungstreifen werden zur Festlegung der relevanten Parameter benutzt.

Ausgehend von der Interventionslänge wird für die Bestimmung der Länge des zu bestrahlenden Gefäßabschnitts sowohl proximal als auch distal ein Sicherheitsabstand von zumindest 1 cm hinzugefügt, weil die durch die Dilatation bedingte Traumatisierung der Gefäßwand üblicherweise über die dokumentierte Ballonlänge hinausreicht, und die Zone der randständigen Gefäßwandtraumatisierung in das Bestrahlungsfeld einbezogen werden muss.

Bestrahlungsplanung

Der Bestrahlungskatheter wird für den Patiententransport in die Brachytherapieabteilung in der Schleuse fixiert. In der Abteilung für Brachytherapie erfolgt die Bestrahlungsplanung unter Kenntnis der relevanten Parameter am Planungsrechner auf der Grundlage der Röntgendokumentation. Die Berechnung erfolgt anhand des mittleren postinterventionellen Gefäßradius (r), wobei die vorgesehene Dosis innerhalb einer festgelegten Tiefe in der Gefäßwand appliziert wird. Für periphere Gefäße wird eine Referenztiefe von 2 mm empfohlen, und somit liegt der Referenzpunkt für die vorgeschriebene Dosis im Gefäßdurchmesser plus 2 mm Abstand zur Quellenachse.

6.2.3.5 Potenzielle Probleme beim Einsatz der intravaskulären Brachytherapie

Potenzielle Probleme beim Einsatz der Brachytherapie bei PAVK werden ebenfalls nach Angaben in den Publikationen von Minar et al.^{25, 24} wiedergegeben.

Ionisierende Strahlen können prinzipiell der Ausgangspunkt strahleninduzierter Tumore sein. Die Strahlenbelastung von Patient und Personal macht deshalb geeignete Strahlenschutzmaßnahmen erforderlich. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit einer strahleninduzierten Karzinogenese im Rahmen der intravaskulären Brachytherapie als äußerst gering anzusehen, weil sehr kleine Volumina eines relativ unempfindlichen Gewebes bestrahlt werden.

Beim sog. „geographic miss“ (Ortsverfehlung) handelt es sich um eine Fehlpositionierung der Strahlenquelle, bei der der zu behandelnde Gefäßabschnitt nicht die vorgesehene Strahlendosis erhält. Demgegenüber sollte beim Einsatz in peripheren Gefäßen eine exakte Positionierung der Strahlenquelle eigentlich immer möglich sein. Die sorgfältige Dokumentation der gesamten Länge der PTA ist allerdings Voraussetzung zur Vermeidung dieses „geographic miss“.

Als „edge effect“ (Kanteneffekt) wird eine neu aufgetretene Stenose am Rande der Behandlungszone definiert. Neben der Fehlpositionierung der Strahlenquelle kommt für diesen Effekt insbesondere die niedrigere Dosis im Randbereich in Frage, da jede Strahlenquelle am Ende einen Dosisabfall aufweist. Aus experimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass eine sehr niedrige Strahlendosis eine proinflammatorische (entzündliche) Wirkung entfaltet und eine verstärkte Zellproliferation auslösen kann. Allerdings wurde dieses Problem im Rahmen klinischer Studien nur in Einzelfällen beobachtet.

Ein klinisch relevantes Problem kann das Auftreten von thrombotischen Spätverschlüssen (engl.: late thrombotic occlusion) nach Stentimplantation und Brachytherapie darstellen. Die Ursache für diese Komplikation dürfte in einer strahlungsbedingten verzögerten Endothelialisierung der Stents liegen. Diesem Problem kann wahrscheinlich durch Optimierung der anti-thrombotischen Therapie begegnet werden, wobei eine länger dauernde Sekundärprophylaxe mit dem Thrombozytenfunktionshemmer Clopidogrel (75 mg/Tag) empfohlen wird. Aufgrund aktueller Studienergebnisse sollte diese Sekundärprophylaxe zumindest zwölf Monate betragen.

Als Langzeitfolge einer strahleninduzierten Gefäßwandschädigung ist prinzipiell die Ausbildung eines Gefäßwandaneurysmas möglich. Diese Komplikation wird – bei allerdings fehlenden Langzeitbeobachtungen – im peripheren Gefäßgebiet bisher nicht beschrieben. Demgegenüber wird jedoch

eine mäßige Dilatation im Bereich der ursprünglich bestrahlten Gefäßwand von den Ärzten häufig beobachtet.

Die Effektivität der Strahlenbehandlung könnte bei stark verkalkten Stenosen oder durch eventuell aus Vorbehandlungen vorhandenen metallischen Stentfäden eingeschränkt sein. Mit diesem Problem muss allerdings nur bei Verwendung eines Betastrahlers gerechnet werden. Es soll noch bestimmt werden, ob das Auftreten von Spätrezidiven durch die Strahlentherapie verhindert oder letztlich nur verzögert wird.

6.2.3.6 Kosten der intravaskulären Brachytherapie

Eine PTA der peripheren Gefäße (meist Oberschenkelgefäße) wird mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 8-836.0b „Perkutan-transluminale Angioplastie (Ballon), Gefäße Oberschenkel“ und eine Brachytherapie der peripheren Gefäße mit OPS 8-524.61 „Brachytherapie mit umschlossenen Radionukliden, intravaskulär, sonstiges peripheres Gefäß“ kodiert. Bei der Abrechnung einer Patientenbehandlung mittels PTA ergibt sich nach persönlichen Angaben der Controllingabteilung der Medizinischen Hochschule Hannover meistens die G-DRG (engl.: German Diagnosis Related Groups, diagnose- und ressourcenverbrauchsbasiertes Klassifikationssystem zur Eingruppierung von Behandlungsfällen) F59B „Mäßig komplexe Gefäßeingriffe ohne Herz-Lungen-Maschine ohne äußerst schwere Komplikationen“ (Bewertungsrelation 0,867), die bei der derzeitigen Basisrate von 2.800 Euro einen Erlös von 2.428 Euro bedeuten würde. Je nach dem Alter der Patienten, der Verweildauer und Diagnose können die Kosten etwas abweichen.

Genauere Angaben für die Kosten der intravaskulären Brachytherapie bei peripheren Gefäßen liegen nicht vor. Ein Wert für eine PTA mit intravaskulärer Brachytherapie bei PAVK (wie bei der Brachytherapie koronarer Gefäße) existiert in der aktuellen G-DRG-Fassung nicht¹⁹.

6.3 Fragestellung

6.3.1 Medizinische Bewertung

Die medizinische Bewertung soll folgende Fragen beantworten:

- Ist die medizinische Wirksamkeit der intravaskulären Brachytherapie bei PAVK bewiesen?
- Wie gestalten sich die medizinische Wirksamkeit des Einsatzes von Brachytherapie nach PTA und die Komplikationsraten im Vergleich zu keiner oder einer anderen Intervention?

Weiterhin soll die Übertragbarkeit der Analyseergebnisse sowohl auf die in den Studien berücksichtigten als auch auf bisher nicht berücksichtigte Populationen diskutiert sowie die Übereinstimmung der Analyseergebnisse mit anderen Übersichtsarbeiten überprüft werden.

6.3.2 Ökonomische Bewertung

Im ökonomischen Teil wird folgende Fragestellung bearbeitet:

- Wie gestaltet sich die Kostenwirksamkeit des Einsatzes von intravaskulärer Brachytherapie bei PAVK im Vergleich zu keiner oder einer anderen Intervention?

Es soll die Robustheit der Analyseergebnisse überprüft sowie deren Übertragbarkeit und Übereinstimmung mit anderen Übersichtsarbeiten diskutiert werden.

6.3.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Die ethisch-soziale und juristische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

- Welche spezifischen ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz der intravaskulären Brachytherapie bei PAVK zu beachten?

6.4 Methodik

6.4.1 Medizinische Bewertung

6.4.1.1 Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE (ME00), EMBASE (EM00), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS00), Social SciSearch (IN00), AMED (CB85), BIOSIS (BA00), CAB Abstracts (CV72), CCMed (CC00), GLOBAL Health (AZ72), GMS (GA03), ISTEP + ISTEP/ISSHP (II98), MEDIKAT (MK77), ETHMED (ED93), INAHTA-Datenbank, DAHTA-Datenbank, NHS-CRD-DARE-Datenbank (CDAR94), NHS-EED-Datenbank (NHSEED), Deutsches Ärzteblatt (AR96), Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97), Karger-Verlagsdatenbank (KR03), SOMED (SM78), Springer-Verlagsdatenbank (SP97), Springer-Verlagsdatenbank PrePrint (SPPP), Thieme-Verlagsdatenbank (TV01), Cochrane Database – CENTRAL (CCTR93), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93) sowie Trials Register of the Cochrane Heart Group im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DAHTA@DIMDI) nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren im August 2007 extern durchgeführt. Die Recherchestrategie beschränkt sich auf die Jahre ab 2002 sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch. Die Literaturrecherche wird mit dem grips-open-Kommandomodus und nach den geltenden Anforderungen der DAHTA@DIMDI⁵ vorgenommen.

Entsprechend der Anforderungen der DAHTA@DIMDI⁵ wird die Literaturrecherche dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und Boole'sche Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert.

Die von der DAHTA@DIMDI durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang aufgelistet.

6.4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten, werden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA@DIMDI⁵ (Kapitel 3 des Handbuchs für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten, HTA = Health Technology Assessment) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgt in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden ausschließlich Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige und mit dem Vorgehen der evidenzbasierten Medizin vertraute Reviewer sind bei der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen zur medizinischen Bewertung nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn sicher zumindest eines der folgenden Merkmale in der Publikation festgestellt wird:

- a) Es handelt sich in einer Studie nicht um einen Vergleich von intravaskulärer Brachytherapie mit keiner oder einer anderen Intervention bei PAVK.
- b) Es handelt sich nicht um eine Untersuchung an Menschen.
- c) Es handelt sich bei einer Publikation nicht um eine systematische Übersichtsarbeit bzw. um eine kontrollierte klinische Studie.

Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen werden beim DIMDI bestellt.

Bei der dritten Sichtung werden nur systematische Übersichten und RCT zum Vergleich von Brachytherapie mit keiner oder anderen Interventionen in die Bewertung einbezogen. Zusammenfassungen, die lediglich Zwischenergebnisse berichten, werden ausgeschlossen.

6.4.1.3 Beschreibung und Bewertung der Studien

Die Daten aus den eingeschlossenen Studien werden anhand eines vorbereiteten Extraktionsformulars zusammengefasst. Folgende Parameter werden für die einzelnen Studien berücksichtigt:

- **Methodik**
 - Randomisierungsverfahren
 - Verblindung der Allokation (Patientenzuordnung in die Studiengruppen)
 - Angaben zu randomisierten aber bei der Bewertung nicht berücksichtigten Patienten
 - Anzahl der beteiligten Zentren
 - Forschungshypothese (Kalkulation der Teilnehmerzahl)
- **Patienten**
 - Kriterien zum Einschluss in die Studie
 - Zusammensetzung der Gruppen (Patientencharakteristika)
 - Unterschiede in Patientencharakteristika zwischen den Gruppen
- **Interventionen**
 - Technologiomodifikation der Brachytherapie (Dosis, Zentrierung etc.)
 - Technologiomodifikation der Kontrollgruppe
 - Begleittherapie
- **Endpunkte**
 - Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße (darunter auch Restenose) im Follow-up
 - Revaskularisationen der Zielgefäße (Gefäß mit zu behandelnder Stenose) bzw. der Ziel-läsionen (zu behandelnde Stenose im Zielgefäß)
 - Sterblichkeit

Die einzelnen Studien werden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und Validität überprüft. Validität einer Studie bedeutet die Abwesenheit der Beeinflussung der Studienergebnisse durch das Studiendesign sowie keine Durchführung der Studie zugunsten der einen oder der anderen Behandlungsalternative (systematische Fehler). Die Validität einer Studie rechtfertigt letztendlich die Annahme, dass sich der wahre Wert mit bestimmter Wahrscheinlichkeit innerhalb des Konfidenzintervalls der ermittelten Effektschätzer befindet (überwiegend wird 95-prozentige Konfidenzintervall verwendet, 95 % CI).

Für die dichotomen Endpunkte der Studien werden relative Risiken (RR) auf dem 95 % CI mit dem Programm Review-Manager 4.1 berechnet und visuell dargestellt.

6.4.1.4 Informationssynthese aus Studien

Bei der Informationssynthese werden die Studienergebnisse hinsichtlich ihrer Heterogenität statistisch überprüft und falls sinnvoll in Metaanalysen zusammengefasst.

Die Überprüfung der Heterogenität der Studienergebnisse ist eine statistische Methode zur (lediglich) formalen Kontrolle, ob die Studien dieselbe Fragestellung beantworten. Wird eine Heterogenität der Ergebnisse nachgewiesen (p-Wert), sollte nach einer Ursache dieser Heterogenität gesucht werden.

Die Metaanalyse ist eine statistische Methode zur Präzision und zur Stärkung der Ergebnisaussagekraft mehrerer ähnlicher und valider Studien (d. h. Bestimmung schärferer Konfidenzintervalle). Diese Methode ist allerdings nicht geeignet bei Heterogenität der Studien (z. B. stark unterschiedliche Bezugspopulationen, Technologiomodifikationen) und bei mangelnder Validität (Ergebnisse zugunsten einer der Behandlungsalternativen verfälscht). Bei der Metaanalyse kommen RR im Random-Effekt-Modell zur Anwendung. Für die Metaanalysen werden ebenfalls 95 % CI berechnet.

Für zwei Studien werden sowohl per Protokoll- bzw. as-treated- als auch Intention-to-treat-Analysen in den Publikationen präsentiert. Für weitere Studien werden nur per-Protokoll-Auswertungen angegeben. Für diese Studien werden ähnlich wie in der Vienna-3-Studie Intention-to-treat-Daten berechnet, wobei Patienten mit fehlenden Follow-up-Daten und Patienten mit frühzeitigem Rezidiv als Rückfallpatienten (bzw. Therapieversager) betrachtet werden. Für eine Studie⁴² mit angegebenen Ergebnissen für Intention-to-treat- und as-treated-Auswertungen können die per-Protokoll-Daten abgeleitet werden.

Für die Analyse der Daten und die Präsentation der Ergebnisse kommen die Programme Excel und „Statistical Package for the Social Sciences“ sowie die von der Cochrane Collaboration entwickelte Software Review Manager (Version 4.1) zur Anwendung.

6.4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

6.4.2.1 Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in den medizinischen darunter auch gesundheitsökonomisch relevanten elektronischen Datenbanken (Datenbanken werden bei der medizinischen Bewertung und im Anhang komplett aufgelistet) von der DAHTA@DIMDI nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren im August 2007 durchgeführt. Die Recherchestrategie wird auf die Jahre ab 2002 beschränkt sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch. Die Literaturrecherche wird mit dem grips-open-Kommandomodus und nach den geltenden Anforderungen der DAHTA@DIMDI⁵ vorgenommen.

Die Literaturrecherche wird wie bei der medizinischen Bewertung dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und der Boole'schen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert.

Die von der DAHTA@DIMDI durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang aufgelistet.

6.4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Gewährleistung der Nachvollziehbarkeit werden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA@DIMDI⁵ (Kapitel 3 des Handbuchs für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgt analog zum medizinischen Teil der Arbeit in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden die Titel der identifizierten Veröffentlichungen betrachtet, in der zweiten die Zusammenfassungen und anschließend in der dritten die vollständigen Veröffentlichungen. Zwei unabhängige Reviewer sind bei der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen zu gesundheitsökonomischen Publikationen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Merkmale zutrifft:

- a) Es handelt sich im Artikel nicht um einen Vergleich von intravaskulärer Brachytherapie mit keiner oder einer anderen Intervention bei PAVK.
- b) Es handelt sich bei der Publikation nicht um eine systematische Übersicht von Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen bzw. nicht um eine primäre gesundheitsökonomische Studie.

Bei der dritten Sichtung (Volltexte) werden ausschließlich systematische Übersichten von Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen oder primäre gesundheitsökonomische Studien in die Bewertung einbezogen, die intravaskuläre Brachytherapie mit keiner Intervention oder mit einer anderen Intervention verglichen. Zusammenfassungen, die lediglich Zwischenergebnisse berichten, werden nicht berücksichtigt.

6.4.2.3 Gesundheitsökonomische Modellierung

Da keine gesundheitsökonomische Publikation zum Einsatz von Brachytherapie bei PAVK identifiziert werden kann, wird eine gesundheitsökonomische Modellierung mit klinischen Annahmen aus der eigenen Informationssynthese (medizinische Bewertung) und aktuellen ökonomischen Annahmen aus einer eingeschränkten gesellschaftlichen Perspektive mit einem Zeithorizont von bis zu einem Jahr durchgeführt. In diesem Modell werden die zusätzlichen Kosten der Brachytherapie und die zusätzlichen Folgekosten aufgrund von unterschiedlichen Komplikationsraten berücksichtigt, nicht hingegen die Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen, Kosten des Arbeitsausfalls sowie intangible Kosten (diesbezügliche Daten fehlen).

Klinische Wahrscheinlichkeitsannahmen für Restenoseraten werden aus der eigenen Metaanalyse mit Intention-to-treat-Daten entnommen. Aus den in den Metaanalysen aggregierten Daten werden Schätzwerte vermiedener bzw. zusätzlicher Restenosen in Prozent der einer Therapie zugewiesenen Patienten auf dem 95 % Vertrauensbereich ausgerechnet. Diese Schätzwerte vermiedener bzw.

zusätzlicher Restenosen werden jeweils aus dem durchschnittlichen absoluten Risiko für die zusammengesetzte Kontrollgruppe und dem jeweiligem Effektschätzer für das RR kalkuliert.

Zur Ermittlung der zusätzlichen Kosten der Primärintervention werden die deutschen Fallpauschalen (G-DRG, Version 2007¹⁹) herangezogen. Da es für eine Brachytherapie bei PAVK keine spezielle G-DRG gibt, werden entsprechende G-DRG bei kardiovaskulären Eingriffen mit und ohne Brachytherapie angewendet: F52B „Perkutane Koronarintervention mit komplexer Diagnose ohne äußerst schwere Komplikationen oder mit intrakoronarer Brachytherapie“, F57B „Perkutane Koronarintervention mit komplexer Intervention ohne äußerst schwere Komplikationen“, und F58B „andere perkutane Koronarangioplastie ohne äußerst schwere Komplikationen“. Der Basisfallwert wird in Höhe von 2.800 Euro angenommen.

Anschließend werden inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnisse (d. h. Zusatzkosten pro Zusatzeffekt) pro vermiedene Restenose berechnet. Da keine Intention-to-treat-Daten für die wiederholten Revaskularisationen vorliegen, wird davon ausgegangen, dass der Kostenunterschied durch den Unterschied in den Kosten der Primärintervention (Brachytherapie vs. keine Brachytherapie) bedingt wird.

Formel 1: Inkrementelles Kostenwirksamkeitsverhältnis (Brachytherapie vs. keine Brachytherapie) pro vermiedene Restenose

$$IKER = \frac{\$Basiswert \times (BewR' mit' BR - BewR' ohne' BR)}{Rest' Kntr \times (1 - RR)}$$

\$ = Kosten. BewR = Bewertungsrelation. BR = Brachytherapie. IKER = Inkrementelles Kostenwirksamkeitsverhältnis. Rest-Kntr = Restenoserate in der Kontrollgruppe. RR = Relatives Risiko für Restenose.

Mit demselben Berechnungsansatz werden die Schätzwerte für vermiedene bzw. zusätzliche Revaskularisationen sowie die entsprechenden inkrementellen Kostenwirksamkeitsverhältnisse pro vermiedener Revaskularisation unter Verwendung der per-Protokoll-Studienauswertungen und Metaanalysen errechnet. Bei dieser Datenauswertung werden neben den Kosten der Primärintervention auch die Kosten für Folge-Revaskularisationen berücksichtigt, dabei wird davon ausgegangen, dass der Unterschied in den Folge-Revaskularisationen ausschließlich durch die unterschiedlichen PTA-Häufigkeiten verursacht wird.

Formel 2: Inkrementelles Kostenwirksamkeitsverhältnis (Brachytherapie vs. keine Brachytherapie) pro vermiedene Revaskularisationen

$$IKER = \frac{\$Basiswert \times ((BewR mit' BR - BewR ohne' BR) - BewR PTA \times Rev' Kntr \times (1 - RR))}{Rev' Kntr \times (1 - RR)}$$

\$ = Kosten. BewR = Bewertungsrelation. BR = Brachytherapie. IKER = Inkrementelles Kostenwirksamkeitsverhältnis. PTA = Perkutane transluminale Angioplastie. %Rev-Kntr = Revaskularisationsrate in der Kontrollgruppe. RR = Relatives Risiko für Revaskularisation.

6.4.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Bei der durchgeführten Literaturrecherche (Angaben zu Informationsquellen und Recherche-strategie siehe medizinische Bewertung) werden nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten der Anwendung intravaskulärer Brachytherapie bei PAVK gesucht. Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgt wegen einer einzelnen identifizierten Quelle in einem Schritt (Titel und Zusammenfassung werden gemeinsam ausgewertet).

Die eine identifizierte Literaturstelle wird aus der Analyse ausgeschlossen, da es sich in der Publikation nicht um eine Evaluation von intravaskulärer Brachytherapie bei PAVK handelt.

6.5 Ergebnisse

6.5.1 Medizinische Bewertung

6.5.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt 353 Treffer. Es werden insgesamt 353 Titel und 166 Zusammenfassungen durchgesehen. 48 Publikationen werden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ergebnisse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung

	N Treffer
Ergebnisse Literaturrecherche	353
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	353
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	166
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung):	48
	N Publikationen
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung):	48
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltexts:	39
Eingeschlossen nach Durchsicht des Volltexts:	9
Zusätzlich einbezogen	3
Insgesamt eingeschlossen	12 (zu 7 Studien)

*= Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen.

Bei der Literaturrecherche werden zwei Publikationen für eine systematische Übersicht mit der Literaturrecherche im Juli 2002 identifiziert (Hansrani et al.¹⁶, Hansrani et al.¹⁷). Da in dieser Übersicht nur ein RCT berücksichtigt wird, werden die Primärpublikationen zu dieser Studie ausgewertet und wie die anderen Primärstudien bewertet. Die genannte systematische Literaturübersicht bleibt unberücksichtigt.

Nach Durchsicht des Volltextes werden neun Publikationen und nach Durchsicht der Referenzlisten drei weitere Artikel eingeschlossen. Insgesamt werden zwölf Publikationen^{11, 13, 21, 22, 26, 30, 31, 37, 39, 40, 41, 42} über sieben Studien in die Bewertung einbezogen.

6.5.1.2 Beschreibung der Studien

Die Studien werden in folgende Vergleiche unterteilt

- Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach erfolgreicher Ballondilatation
- Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach PTA mit möglichem Stenteinsatz (bei unbefriedigenden Ergebnissen der Ballondilatation)
- Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach Stenting.

In dieser Reihenfolge werden die Studien im Bericht beschrieben und bewertet.

6.5.1.2.1 Die Vienna-2-Studie

Die Vienna-2-Studie (Minar et al.²⁶, Pokrajac et al.³¹, Wolfram et al.⁴¹), erste publizierte randomisierte Studie zum Stellenwert der Brachytherapie nach einer femoropoplitealen PTA, wird monozentrisch an der Universitätsklinik in Wien durchgeführt und 2000 veröffentlicht. Die Primärergebnisse dieser Studie werden in Minar et al.²⁶ publiziert, eine detaillierte Subgruppenanalyse in Pokrajac et al.³¹ und die Fünf-Jahres-Ergebnisse in Wolfram et al.⁴¹.

Bei der Rekrutierung in die Studie werden alle (n = 214) in der Zeit zwischen November 1996 und August 1998 mit PTA für femoropopliteale Läsionen behandelnden Patienten untersucht. Die Studie schließt mindestens 40-jährige Patienten mit über drei Monate lang dauernder Claudicatio intermittens (zweite oder dritte Stufe nach Rutherford) oder mit kritischer Extremitätenischämie ein. Es sollte sich dabei entweder um de-novo- (neue) Läsionen mit einer Länge von mindestens 5 cm oder um Restenosen nach einer PTA in der Vorgeschichte ohne Längeneinschränkung handeln.

Die Randomisierung, die nach drei Kriterien (neue Läsionen vs. Restenosen, Stenosen vs. Gefäßverschlüsse, Claudicatio intermittens vs. kritische Extremitätenischämie) stratifiziert wird, erfolgt erst nach einer erfolgreichen Ballondilatation, definiert als Residualstenose von unter 30 % des Gefäßdurchmessers. Die Methode der Randomisierung wird in der Publikation angegeben.

Patienten mit verbliebener Stenose über 30 % nach einer Ballondilatation oder mit Stentimplantation werden in die Studie nicht eingeschlossen. Insgesamt werden 117 Patienten für eine Brachytherapie oder keine weitere Intervention randomisiert (60 vs. 57 Patienten). Vier Patienten, davon drei aus der Brachytherapiegruppe, werden aus der Analyse ausgeschlossen (drei Patienten wegen frühzeitiger Gefäßwiederverengung, ein Patient wegen Ablehnung der Brachytherapie). Es wird keine Verblindung in dieser Studie durchgeführt, aber die Datenerhebung erfolgt ohne Kenntnis der Patientenzuordnung.

Von insgesamt 113 in der Studie beteiligten Patienten (davon 57 in der Brachytherapiegruppe) sind 50 Frauen, 55 Diabetiker, 25 Raucher und 69 Hypertoniker. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 71 Jahren. Die durchschnittliche Dauer der Symptomatik beträgt sechs Monate, die durchschnittliche Läsionslänge 8 cm. Eine kritische Extremitätenischämie weisen insgesamt 25 Patienten auf, Restenosen und Gefäßverschlüsse jeweils 55 Patienten. Die statistische Überprüfung der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fehlt in der Studienbeschreibung.

Die Brachytherapie wird mit einer Gammastrahlen emittierenden Iridium-192-Quelle, Durchmesser 1,1 mm, mit einer durchschnittlichen Aktivität von 200 GBq mittels Afterloading-Technik (micro Selectron, Nucletron) ohne Zentrierungskatheter durchgeführt. Dabei wird eine Referenzdosis von 12 Gy in 3 mm Abstand von der Bestrahlungsquelle appliziert. Der Bestrahlungsplan wird mit Hilfe eines computergesteuerten Systems (PLATO-BPS, Version 13,2 Nucletron) berechnet. Die durchschnittliche Bestrahlungsdauer beträgt 263 Sekunden. 100 mg ASS wird als langfristige Begleittherapie angewendet. Die Kontrollgruppe erhält nach der Randomisierung keine weitere Intervention.

Der Primärendpunkt der Studie ist die Durchgängigkeit des revaskularisierten Gefäßsegments nach sechs Monaten (eine eindeutige Definition der Durchgängigkeit des revaskularisierten Gefäßsegments ist in der Publikation nicht genannt, gemeint ist vermutlich eine fehlende Restenose). Die Kalkulation der Teilnehmeranzahl wird für den Endpunkt der Restenoserate gemacht: 30 % zu erwartende absolute Risikoreduktion der Restenoserate mit $p < 0,05$ und eine statistische Power mit 85 % (Angaben zu erwarteter Restenoserate in der Kontrollgruppe fehlen, 82 Patienten sind für den Nachweis der Primärhypothese erforderlich). Die Restenose wird als eine angiografisch verifizierte Wiederverengung des Gefäßdurchmessers von über 50 % definiert. Eine Kontrollangiografie wird bei Verschlechterung des ABPI von mindestens 0,15 und/oder bei duplexsonografischem Nachweis einer Stenose von über 50 % (fokale Zunahme der systolischen Spitzengeschwindigkeit von mindestens 140 %, entspricht PVR von über 2,4) durchgeführt.

Die Information zum Primärendpunkt nach sechs Monaten wird für 107 Patienten angegeben, davon für 53 aus der Brachytherapiegruppe (95 % der beteiligten Patienten, vier Patienten sind Loss-to-Follow-up und zwei weitere sind verstorben). Die Rezidivrate (unter Rezidiv ist vermutlich Restenose bzw. fehlende Durchgängigkeit revaskularisierter Gefäße gemeint) nach sechs Monaten beträgt in der Brachytherapiegruppe 28,3 % (15 von 53 Patienten), in der Kontrollgruppe 53,7 % (29 von 54 Patienten). Der Unterschied wird mit dem Chi²-Test überprüft und erweist sich als statistisch signifikant ($p < 0,05$, erreichte absolute Risikoreduktion im Gegensatz zur Forschungshypothese unter 30 %). Ein Vertrauensbereich für die Ergebnisse wird in der Publikation nicht angegeben. Angiografische Untersuchungen werden bei 69 Patienten durchgeführt, bei 32 in der Brachytherapie- und bei 37 in der Kontrollgruppe.

Von 109 Patienten mit Follow-up-Überlebensdaten versterben in der Studie sieben Patienten bis zur Untersuchung nach zwölf Monaten davon einer in der Brachytherapiegruppe. Die Revaskularisation der Zielläsionen wird bei 14 Patienten in der Brachytherapiegruppe und bei 22 Patienten in der Kontrollgruppe durchgeführt (keine Angaben zu statistischer Signifikanz der Unterschiede).

Die Rate an kumulierter Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße beim durchschnittlichen Follow-up nach zwölf Monaten beträgt in der Brachytherapiegruppe 63,6 % und in der Kontrollgruppe 35,3 % und ist statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,005$). Die Rate an kumulierter klinischer Durchgängigkeit der Gefäße (definiert als nachhaltige klinische Verbes-

serung von zumindest einer Stufe nach Rutherford, bei Gewebeschaden von zumindest zwei Stufen, und ohne erneute Revaskularisation) ist auch statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen nach zwölf Monaten und beträgt in der Brachytherapiegruppe 73,6 % und in der Kontrollgruppe 51,9 % ($p < 0,05$, Kaplan-Meier-Methode).

Bei der Betrachtung von mehreren Subgruppen der Patienten (Diabetiker oder Nichtdiabetiker, de-novo- oder restenotische Läsionen, Stenosen oder Gefäßverschlüsse, 4 bis 10 cm lange oder über 10 cm lange Läsionen) liegt die Rezidivrate nach einer Brachytherapie konsistent niedriger als in der Kontrollgruppe. Signifikante Ergebnisse nach sechs Monaten können allerdings nur für restenotische, über 10 cm lange Läsionen und Gefäßverschlüsse bei der Überprüfung mit der Kaplan-Meier-Methode identifiziert werden.

Die Auswertung für ein fünfjähriges Follow-up kann für 102 Patienten (51 Patienten in jeder Gruppe) durchgeführt werden. Diese beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant nur in der Rate der verbliebenen Stenose nach der Ballondilatation. Insgesamt sind 17 Patienten gestorben, davon sieben aus der Brachytherapiegruppe. Die gesamte Rezidivrate gestaltet sich mit 72,5 % ähnlich in den beiden Gruppen (jeweils 37 von 51 Patienten). Die Zeit bis zum Rezidiv einer Restenose ist in der Brachytherapiegruppe signifikant länger (17,5 vs. 7,4 Monate, $p < 0,01$). Die Rate erneuter Revaskularisationen der Zielgefäße beträgt 70,6 % (36 von 51 Patienten) in der Brachytherapiegruppe und 72,5 % (37 von 51 Patienten) in der Kontrollgruppe (Unterschied statistisch nicht signifikant). Die Rezidivrate bezüglich klinischer Symptomatik liegt bei 56,6 % in der Brachytherapie- und bei 67,6 % in der Kontrollgruppe, die reine angiografische Rezidivrate bei 43,4 % in der Brachytherapie- und bei 32,4 % in der Kontrollgruppe (beide Unterschiede statistisch nicht signifikant). Angiografische Untersuchungen werden bei 92 Patienten durchgeführt, bei 45 in der Brachytherapie- und bei 47 in der Kontrollgruppe.

6.5.1.2.2 Die Vienna-3-Studie

Die Vienna-3-Studie (Pokrajac et al.³⁰) wird multizentrisch in sechs österreichischen Zentren durchgeführt, die meisten Patienten werden allerdings an der Universitätsklinik in Wien eingeschlossen. Die Patientenrekrutierung erfolgt in der Zeit zwischen Oktober 1998 und Juli 2001, gleich nach Abschluss der Rekrutierung in die Vienna-2-Studie. Wesentliche Unterschiede im Vergleich zur Vienna-2-Studie sind die höhere applizierte Strahlendosis und die Verwendung eines zentrierten Applikators zum Einbringen der Strahlenquelle in das Gefäß.

Für den Einschluss in die Studie werden alle in den verschiedenen Zentren mit PTA für femoropopliteale Läsionen behandelten Patienten untersucht. Es werden mindestens 45-jährige Patienten mit Claudicatio intermittens (zweite oder höhere Stufe nach Rutherford) mit de-novo-Läsionen einer Länge von mindestens 5 cm oder mit Restenosen nach vorheriger PTA ohne Längeneinschränkung in die Studie eingeschlossen. Es soll bei den betroffenen Patienten die Stenose von über 50 % der Gefäßdurchmesser vorliegen sowie kein Stent in den betroffenen Gefäßen implantiert sein. Die Lebenserwartung der betroffenen Patienten soll über ein Jahr betragen.

Die Randomisierung erfolgt nach einer erfolgreichen Ballondilatation, definiert als Residualstenose von unter 30 % des Gefäßdurchmessers, dabei werden Patienten nach drei Kriterien (neue Läsionen vs. Restenosen, Stenosen vs. Gefäßverschlüsse, Stadium nach Rutherford II-III vs. IV-VI) stratifiziert. Die Methode der Randomisierung wird in der Publikation nicht angegeben. Insgesamt werden 134 Patienten für eine Brachytherapie oder eine Scheinbestrahlung randomisiert, jeweils 67 Patienten in die Brachytherapiegruppe und der Kontrollgruppe). Insgesamt 38 Patienten werden aus as-treated-Analysen (hier richtiger wäre die Bezeichnung per-Protokoll-Auswertung) ausgeschlossen: zehn Patienten mit im Nachhinein festgestellter Residualstenose von über 30 %, 19 Patienten mit fehlenden Follow-up-Daten und neun Patienten mit frühzeitigem Rezidiv. Bei der Intention-to-treat-Analyse werden diese Patienten berücksichtigt, dabei werden Patienten mit fehlenden Follow-up-Daten und Patienten mit frühzeitigem Rezidiv als Rückfallpatienten (bzw. Therapieversager) betrachtet.

Angaben zum Durchschnittsalter der Patienten fehlen in der Publikation. Von insgesamt 134 in der Studie beteiligten Patienten (jeweils 67 Patienten) sind 50 Frauen, 60 Diabetiker, 33 Raucher und 105 Hypertoniker. Die durchschnittliche Läsionslänge beträgt insgesamt ca. 9,7 cm. Ein Rutherford Stadium IV oder V weisen insgesamt 32 Patienten auf, Restenosen 33 und Gefäßverschlüsse

39 Patienten. Die statistische Überprüfung der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fehlt in der Studienbeschreibung. Angaben zu Patientencharakteristika der Intention-to-treat-Gruppen werden in der Publikation nicht präsentiert.

Die Brachytherapie wird mit einer Gammastrahlen emittierenden Iridium-192-Quelle mit einer durchschnittlichen Aktivität von 370 GBq mittels Afterloading-Technik (micro Selectron, Nucletron) über einen Zentrierungskatheter durchgeführt. Dabei wird eine Referenzdosis von 18 Gy im Gefäßradius, plus 2 mm Abstand von der Bestrahlungsquelle entfernt, appliziert. Der Bestrahlungsplan wird mithilfe eines computergesteuerten Systems (PLATO, Version 13,7 Nucletron) berechnet. Die durchschnittliche Bestrahlungsdauer beträgt 644 Sekunden. 100 mg ASS wird als langfristige Begleittherapie verordnet. Die Kontrollgruppe erhält verblindet eine Scheinbestrahlung. Ein spezielles Programm ermöglicht das gleiche Platzieren der inaktiven Quelle wie bei der Bestrahlungsquelle.

Der Primärendpunkt der Studie ist die Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße, definiert als Fehlen einer Restenose von über 50 % nach angiografischen oder duplexsonografischen Kriterien (PVR von über 2,4) zum Zeitpunkt zwölf Monate nach der Intervention. Die Kalkulation der Teilnehmeranzahl wird in der Publikation nicht angegeben. Angiografische Untersuchungen im Follow-up werden bei 75 Patienten durchgeführt, bei 35 in der Brachytherapiegruppe und bei 40 in der Kontrollgruppe, sowie von einem unabhängigen Untersucher begutachtet.

Die Rezidivrate (hier fehlende Durchgängigkeit revaskularisierter Gefäße) nach zwölf Monaten beträgt in der Intention-to-treat-Analyse in der Brachytherapiegruppe 41,7 % (28 von 67 Patienten), in der Kontrollgruppe 67,1 % (45 von 67 Patienten). Der Unterschied wird mit dem Chi²-Test überprüft und erweist sich als statistisch signifikant ($p < 0,05$). Ein Vertrauensbereich für die Ergebnisse wird in der Publikation nicht angegeben. In der as-treated-Analyse nach zwölf Monaten beträgt die Restenoserate 23,4 % (elf von 47 Patienten) in der Brachytherapiegruppe und 53,3 % (24 von 45 Patienten) in der Kontrollgruppe, der Unterschied war im Chi²-Test signifikant ($p < 0,05$; Daten für 92 von 96 Patienten der as-treated-Population).

Die Rate an kumulierter Durchgängigkeit des revaskularisierten Gefäßsegments beim durchschnittlichen Follow-up nach 24 Monaten beträgt in der Intention-to-treat-Analyse 54 % in der Brachytherapiegruppe und 27 % in der Kontrollgruppe und ist signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,005$). In der as-treated-Analyse beträgt sie 77 % in der Brachytherapiegruppe vs. 39 % in der Kontrollgruppe ($p < 0,005$).

Ein Patient aus der Brachytherapiegruppe verstirbt bis zum Follow-up nach zwölf Monaten (keine Angaben für Todesfälle in der Kontrollgruppe). Nach zwölf Monaten wird die erneute Revaskularisation der Zielläsionen bei fünf Patienten in der Brachytherapiegruppe und bei 14 Patienten in der Kontrollgruppe durchgeführt, bei zwei weiteren Patienten in der Brachytherapiegruppe erfolgen Revaskularisationen der Zielgefäße außerhalb der Zielläsionen (keine Angaben zu statistischer Signifikanz der Unterschiede).

6.5.1.2.3 Die gemeinsame Datenauswertung aus den Vienna-2- und Vienna-3-Studien

In einer 2005 publizierten gemeinsamen retrospektiven Auswertung der Daten aus den Vienna-2- und Vienna-3-Studien von Wolfram et al.³⁹ werden insgesamt Daten für 199 der in den beiden Studien am Vienna General Hospital eingeschlossenen Patienten mit einjährigem Follow-up ausgewertet (107 Patienten aus Vienna-2- und 92 aus Vienna-3-Studien). Es werden insgesamt 100 Patienten der Brachytherapiegruppen (53 aus Vienna-2- und 47 aus Vienna-3-Studie, 66 mit de-novo-Stenosen, 34 mit Restenosen) mit 99 Patienten der Kontrollgruppen (54 aus Vienna-2- und 45 aus Vienna-3-Studie, 68 mit de-novo-Stenosen, 31 mit Restenosen) verglichen.

Für die Information zum Patienteneinschluss, Technologien und Methodik der Studiendurchführung wird hier auf die Primärpublikationen verwiesen.

Von 134 Patienten mit de-novo-Läsionen sind 60 Frauen, 62 Diabetiker, 27 Raucher und 100 Hypertoniker, 68 Patienten mit Gefäßverschlüssen. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 72 Jahren, die durchschnittliche Läsionslänge bei 10 cm, die Länge des behandelten Segments bei 16 cm. Eine kritische Extremitätenischämie weisen insgesamt 32 Patienten auf. Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant im Anteil der Patienten mit Fibrat Medikation (kleiner in der Brachy-

therapiegruppe). Von 67 Patienten mit restenotischen Läsionen sind 26 Frauen, 33 Diabetiker, 18 Raucher und 42 Hypertoniker, 15 Patienten mit Gefäßverschlüssen. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei ca. 72 Jahren, die durchschnittliche Läsionslänge bei 7,3 cm und die Länge des behandelten Segments bei 15 cm. Eine kritische Extremitätenischämie weisen drei Patienten der Brachytherapiegruppe und zehn Patienten der Kontrollgruppe auf, der Unterschied ist signifikant.

Der von den Autoren angegebene Primärendpunkt dieser Analyse (ungewöhnlich für eine retrospektive Analyse, da nach diesem Punkt die Studiengröße berechnet wird) ist das Auftreten einer Restenose von über 50 % nach zwölf Monaten. Angaben zur Berechnung der Teilnehmeranzahl entsprechend der Forschungshypothese fehlen in der Publikation.

Die Rezidivrate (Restenose von über 50 % des behandelten Segments) unterscheidet sich nach zwölf Monaten nicht signifikant zwischen der Brachytherapiegruppe und der Kontrollgruppe bei Patienten mit de-novo-Läsionen (36 % in der Brachytherapiegruppe vs. 44 % in der Kontrollgruppe) und signifikant zwischen diesen Gruppen bei Patienten mit restenotischen Läsionen (26 % in der Brachytherapiegruppe vs. 71 % in der Kontrollgruppe). Angiografische Untersuchungen werden bei 148 Patienten durchgeführt, bei 73 in der Brachytherapie- und bei 75 in der Kontrollgruppe, bei den weiteren nur duplexsonografische Analysen.

Die Raten an erneuten Revaskularisation im Bereich des behandelten Gefäßsegmentes betragen 18 % in der Brachytherapiegruppe vs. 24 % in der Kontrollgruppe bei Patienten mit de-novo-Läsionen (Unterschied nicht signifikant) und 18 % in der Brachytherapiegruppe vs. 61 % in der Kontrollgruppe bei Patienten mit restenotischen Läsionen ($p < 0,05$).

6.5.1.2.4 Die Studie an der Universitätsklinik Köln

Der Zeitraum der Durchführung der Studie an der Universitätsklinik Köln wird in der Publikation nicht angegeben. Die Studie wird 2004 von Krueger et al. 2004²² veröffentlicht (vorläufige Ergebnisse für sechsmonatigen Follow-up 2002, Krueger et al. 2002²¹).

Die Studie schließt 30 über 50-jährige Patienten mit PAVK (in Stufe IIa bis III nach Fontaine) und de-novo-femoropoplitealen-Stenosen mit einer Länge von maximal 8 cm (Länge des Verschlusses unter 5 cm) ein. Patienten mit verbliebener Stenose von über 30 % nach der Ballondilatation werden ausgeschlossen.

Die Randomisierung in der Studie erfolgt nach einer erfolgreichen Ballondilatation, definiert als Residualstenose von unter 30 % des Gefäßdurchmessers. Die Methode der Randomisierung wird in der Publikation nicht angegeben. Insgesamt werden jeweils 15 Patienten für eine Brachytherapie oder Scheinbestrahlung randomisiert. Kein Patient wird nach der Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen. Es wird keine Verblindung der behandelnden Ärzte durchgeführt, aber die Datenerhebung erfolgt ohne Kenntnis der Patientenzuordnung.

Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 61 Jahre. Von 30 Patienten sind sieben Frauen, neun Diabetiker, jeweils 17 Raucher und Hypertoniker. Die durchschnittliche Läsionslänge beträgt 3 cm. Einen Gefäßverschluss weist nur ein Patient auf. Es können keine statistisch signifikanten Unterschiede der Patientencharakteristika zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Die Brachytherapie wird mit einer Gammastrahlen emittierenden Iridium-192-Quelle, Durchmesser 0,9 mm, mittels Afterloading-Technik (micro Selectron, Nucletron) mithilfe eines Zentrierungskatheters durchgeführt. Dabei wird eine Referenzdosis von 14 Gy in 2 mm Gefäßtiefe (d. h. Gefäßradius plus 2 mm) von der Bestrahlungsquelle appliziert. Die Methode der Berechnung des Bestrahlungsplans wird in der Publikation nicht angegeben. Die durchschnittliche Bestrahlungsdauer beträgt 320 Sekunden. Die Kontrollgruppe erhält verblindet eine Scheinbestrahlung. Alle Patienten bekommen 100 mg ASS als Begleittherapie.

Der Primärendpunkt der Studie ist die Änderung der angiografischen Gefäßstenose vom Basiswert bis zum Follow-up nach zwölf Monaten (Angiografie bei allen Patienten geplant). Die Kalkulation der Teilnehmeranzahl wird in der Publikation nicht angegeben. Ein Patient aus der Kontrollgruppe hat die angiografische Untersuchung nach zwölf und 24 Monaten abgesagt. Ein Patient aus der Brachytherapiegruppe verstirbt nach 15 Monaten. Die Änderung der angiografischen Gefäßstenose vom

Basiswert ist signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen nach sechs (Primärendpunkt) und nach 24 Monaten ($p < 0,001$ und $p < 0,05$).

Nach sechs bzw. zwölf Monaten weist kein Patient in der Brachytherapiegruppe im Vergleich zu jeweils sieben und fünf Patienten in der Kontrollgruppe eine Stenose von über 50 % auf (beide Unterschiede statistisch signifikant, $p < 0,01$ und $p < 0,05$). Nach 24 Monaten zeigen zwei Patienten in der Brachytherapiegruppe und fünf Patienten in der Kontrollgruppe eine Stenose von über 50 %, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Zwei erneute Revaskularisationen in der Kontrollgruppe und eine in der Brachytherapiegruppe werden in Bereichen der Zielläsionen durchgeführt. Jeweils ein, zwei und vier Patienten in der Brachytherapiegruppe erhalten eine Revaskularisation der Zielgefäße (nicht Zielläsionen) bis zum Follow-up nach sechs, zwölf und 24 Monaten, in der Kontrollgruppe nur zwei Patienten im Follow-up zwischen zwölf und 24 Monaten. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist für alle Follow-up statistisch nicht signifikant. Ein Patient aus der Brachytherapiegruppe verstirbt im Follow-up nach 15 Monaten (keine Angaben zu Todesfällen in der Kontrollgruppe).

6.5.1.2.5 Die PAB-Studie

Der Zeitraum der Durchführung der multizentrischen schweizerischen PAB-Studie (Gallino et al.¹³) wird in der Publikation nicht angegeben, die Studie wird 2004 veröffentlicht.

Die Studie schließt über 50-jährige Patienten mit chronischer moderater oder schwerer Claudicatio intermittens (zweite oder dritte Kategorie nach Rutherford) ein, was einer Stenose femoropoplitealer Arterien von über 50 % der Gefäßdurchmesser oder einem Gefäßverschluss entsprechen soll. Die Lebenserwartung der Patienten soll über sechs Monate betragen.

Die Randomisierung erfolgt in vier Studiengruppen (Brachytherapie plus Probuco, Brachytherapie plus Placebo, Probuco und Placebo) und mindestens 30 Tage vor einer PTA, die bei allen Patienten geplant ist. Das Stenting wird bei instabilen Dissektionen der Gefäßwände nach einer Ballondilatation erlaubt. Die Methode der Randomisierung wird in der Publikation nicht angegeben. Probuco bzw. Placebo werden Patienten unmittelbar beginnend nach der Randomisierung und doppel-verblindet gegeben. Die Brachytherapie wird ca. einen Monat nach der Randomisierung und unverblindet durchgeführt. Nach der Zwischenauswertung der Daten und Ermittlung statistisch signifikanter Ergebnisse wird die Rekrutierung in die Studie vorzeitig abgebrochen.

Von 335 randomisierten Patienten (83 - Brachytherapie plus Probuco, 81 - Brachytherapie plus Placebo, 87 - Probuco und 84 - Placebo) sind 39 % ($n = 129$) Frauen, 31 % ($n = 103$) Diabetiker, 28% ($n = 95$) Raucher und 62% ($n = 208$) Hypertoniker. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 72 Jahren. Die durchschnittliche Läsionslänge beträgt 5,1 cm. Schwere Claudicatio intermittens (Rutherford Stadium III) weisen insgesamt 127 Patienten auf. Es können keine signifikanten Unterschiede der Patientencharakteristika zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Die Brachytherapie wird mit einer Gammastrahlen emittierenden Iridium-192-Quelle, Durchmesser 1,1 mm, mit einer durchschnittlichen Aktivität von 200 GBq mittels Afterloading-Technik (micro Selectron, Nucletron) ohne Zentrierungskatheter durchgeführt. Dabei wird eine Referenzdosis von 14 Gy in 5 mm Abstand von der Bestrahlungsquelle appliziert. Der Bestrahlungsplan wird mithilfe eines computergesteuerten Systems (PLATO-BPS, Version 13,2 Nucletron) berechnet. Die durchschnittliche Bestrahlungsdauer beträgt 230 Sekunden. Alle Patienten erhalten 100 mg ASS als Begleittherapie. Stents werden bei insgesamt 41 Patienten eingesetzt (bei 22 Patienten in der Brachytherapie- und bei 19 in der Kontrollgruppe).

Der Primärendpunkt der Studie ist die Restenoserate nach sechs Monaten. Die Restenose wird als eine Wiederverengung des Gefäßdurchmessers von über 50 % nach duplexsonografischen Kriterien (fokale Zunahme der systolischen Spitzengeschwindigkeit vom proximalen zum dilatierten Segment von mindestens 100 %) definiert. Die Kalkulation der Teilnehmeranzahl geht von einer 35 % Rezidivrate (gemeint ist Restenoserate) in der Kontrollgruppe aus, 20 % zu erwartender Risikoreduktion der Restenoserate mit $p < 0,05$ und statistischer Power 90 % (360 Patienten sind für den Nachweis der Primärhypothese mit Berücksichtigung der 10 % Aussteiger erforderlich).

Patienten mit unzureichender Compliance (Einnahme unter 80 % der verordneten Medikamente nach vier Wochen, n = 29) sowie Patienten nach misslungener PTA (keine Öffnung der Okklusion, n = 9, bzw. verbliebener Stenose von über 50 %, n = 15) bzw. nicht durchgeführter PTA (n = 7) werden aus der Analyse ausgeschlossen, d. h. Ergebnisse werden für 275 von 335 Patienten präsentiert. Bis zur Nachuntersuchung nach sechs Monaten versterben drei Patienten, davon zwei in den Brachytherapiegruppen, vier Patienten haben ihre Beteiligung an der Studie abgebrochen, für sechs Patienten fehlen jegliche Daten zur Nachuntersuchung (Loss-to-Follow-up). Diese Patienten werden von den Autoren mitgezählt.

Die Restenoserate nach sechs Monaten beträgt in der Brachytherapiegruppe 17 % (23 von 133 Patienten) und in der Kontrollgruppe 35 % (50 von 142 Patienten). Der Unterschied wird mit logistischer Regression überprüft und erweist sich als statistisch signifikant ($p < 0,001$). Ein Vertrauensbereich für die Ergebnisse wird in der Publikation nicht angegeben.

Die Rate an kumulierter Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße nach sechs Monaten bei der Überprüfung mit der Kaplan-Meier-Methode beträgt in den Brachytherapiegruppen 80 % und 83 % (mit bzw. ohne Probuco) sowie in den Kontrollgruppen 73 % und 58 % (mit bzw. ohne Probuco). Die Revaskularisation der Zielgefäße wird bei 6 % (acht von 133) Patienten nach der Brachytherapie und bei 14 % (20 von 142) Patienten ohne Brachytherapie durchgeführt ($p < 0,01$). Das Überleben ohne Claudicatio intermittens nach sechs Monaten ist 77 % (102 von 133) nach der Brachytherapie und 61 % (87 von 142) ohne Brachytherapie ($p < 0,05$). Als wesentliche Komplikation werden in dieser Studie bei sechs von 22 Patienten (27 %) bei der Brachytherapie nach Stenting späte thrombotische Verschlüsse des intervenierten Segments nach Absetzung der Behandlung mit Clopidogrel beobachtet. Dieses Ereignis geschieht bei keinem der 19 Patienten ohne Brachytherapie nach Stenting (Unterschied signifikant, $p < 0,05$).

6.5.1.2.6 Die Studie an der Universitätsklinik in Bern

Eine weitere Studie wird an der Universitätsklinik in Bern (Zehnder et al.⁴²) durchgeführt. Die Patientenrekrutierung erfolgt in der Zeit zwischen März 1997 und Mai 2000. Wesentlicher Unterschied im Vergleich zu den oben beschriebenen Studien ist die Betrachtung von ausschließlich restenotischen Läsionen.

Alle Patienten der Universitätsklinik mit Restenosen bzw. Reokklusionen femoropoplitealer Gefäße nach einer PTA in der Vorgeschichte werden für den Einschluss in die Studie untersucht. Eingeschlossen in die Studie werden über 50-jährige Patienten mit Claudicatio intermittens bzw. mit chronischer Extremitätenischämie und Restenosen über 50 %, die keinen akuten oder subakuten Gefäßverschluss aufwiesen. Die Lebenserwartung der Patienten soll über sechs Monate betragen.

Die Randomisierung in die Studiengruppen erfolgt vor der durchzuführenden PTA. Die Methode der Randomisierung wird in der Publikation nicht präsentiert. Insgesamt werden 100 Patienten randomisiert, 51 Patienten in die Brachytherapie- und 49 in die Kontrollgruppe. Es wird in dieser Studie keine Verblindung durchgeführt.

Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 71 Jahren. Von allen 100 Patienten sind 42 Frauen, 26 Diabetiker, 40 Raucher und 61 Hypertoniker. Die durchschnittliche Läsionslänge beträgt 4,8 cm. Eine kritische Extremitätenischämie weisen insgesamt acht Patienten auf, Gefäßverschlüsse zehn Patienten. Bei fünf Patienten werden in den betroffenen Arterien bereits Stents eingesetzt. 88 Patienten erhalten ASS und zwölf einen Antikoagulant. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in ihren Patientencharakteristika.

Die Brachytherapie wird mit einer Gammastrahlen emittierenden Iridium-192-Quelle, Durchmesser 1,1 mm, mit medianer Aktivität von 297 GBq mittels Afterloading-Technik (micro Selectron, Nucletron) ohne Zentrierungskatheter durchgeführt. Dabei wird eine Referenzdosis von 12 Gy in 5 mm Abstand (Gefäßradius plus 2 mm) von der Bestrahlungsquelle appliziert. Der Bestrahlungsplan wird mithilfe eines computergesteuerten Systems (PLATO-BPS, Version 13,2 Nucletron) berechnet. Die durchschnittliche Bestrahlungsdauer beträgt 263 Sekunden. Stents werden bei postprozeduraler Restenose von über 30 % bei acht Patienten eingesetzt (fünf in der Brachytherapie-, drei in der Kontrollgruppe).

Der Primärendpunkt der Studie ist die Restenoserate nach zwölf Monaten. Die Restenose wird als eine Wiederverengung des Gefäßdurchmessers von über 50 % nach duplexsonografischen Kriterien (PVR von über 2,4) definiert. Die Kalkulation der Teilnehmeranzahl wird in der Publikation nicht angegeben.

Eine Restenose nach zwölf Monaten tritt bei 16 Patienten in der Brachytherapie- und bei 17 in der Kontrollgruppe auf (Unterschied nicht signifikant). Bei der as-treated-Auswertung (sieben Patienten der Brachytherapiegruppe ohne adäquate Brachytherapie werden der Kontrollgruppe zugerechnet, in der Studie wird diese Auswertung irrtümlich per-Protokoll-Auswertung genannt) zeigt sich bei Brachytherapie eine signifikante Reduktion der Restenoserate, 23 % vs. 42 % ($p < 0,05$; zehn vs. 23 Patienten). Es versterben im Laufe der Studie drei Patienten, davon einer in der Brachytherapiegruppe. Es werden bei drei Patienten erneute Revaskularisationen nach PTA und Brachytherapie sowie bei 13 Patienten nach PTA ohne Brachytherapie durchgeführt (Unterschied nach eigenen Berechnungen signifikant, $p < 0,05$. Daten nur für as-treated-Analyse). Es gibt in der Publikation keine Daten über späte Thrombosen bei Patienten mit der Brachytherapie nach Stenting.

6.5.1.2.7 Die gemeinsame Datenauswertung aus der PAB-Studie und der Studie an der Universitätsklinik Bern

Bei einer weiteren Analyse werden Patientendaten der Universitätsklinik in Bern (Diehm et al. 2005¹¹) zusammengefasst, die in der monozentrischen Studie an dieser Klinik und in der PAB-Studie teilgenommen haben, Patienten nach Stenting werden ausgeschlossen (Daten für 147 Patienten, 54 Patienten aus PAB-Studie und 93 Patienten aus der Studie an der Universitätsklinik in Bern. Unklar bleibt, welche von 100 Patienten aus der letzten Studie ausgeschlossen sind). Insgesamt 18 Patienten (sechs aus der Brachytherapiegruppe und zwölf aus der Kontrollgruppe) sind nach einem Jahr Loss-to-Follow-up.

Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 71 Jahre. Von 147 Patienten sind 65 Frauen, 43 Diabetiker, 80 Raucher und 108 Hypertoniker, 85 Patienten mit Restenosen (davon fünf mit In-Stent-Restenosen), 72 Patienten mit mehreren Läsionen und 33 mit Gefäßverschlüssen. Die durchschnittliche Länge der behandelten Läsion liegt bei ca. 58 cm. Eine kritische Extremitätenischämie weisen nur zwei Patienten auf, beide aus der Kontrollgruppe. Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant im Anteil der Patienten mit koronarer Herzkrankheit (kleiner in der Brachytherapiegruppe, 24 % vs. 35 %, $p = 0,001$).

Für die Information zum Patienteneinschluss, Technologien und Methodik der Studiendurchführung wird hier auf die Primärpublikationen verwiesen. Unklar bleibt, ob die aus der PAB-Studie eingeschlossenen Patienten z. T. oder nicht mit Probucol behandelt sind.

Angiografische Untersuchungen im Follow-up werden bei 83 Patienten (56 %) durchgeführt, bei 42 in der Brachytherapie- und bei 41 in der Kontrollgruppe. Es können keine signifikanten Unterschiede in der Restenoserate und in den Raten der wiederholten Revaskularisationen im durchschnittlichem Follow-up nach 30 Monaten festgestellt werden. Das Ausbleiben von angiografischen Restenosen im Follow-up nach einem, zwei und drei Jahren ist nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (82,7 % vs. 70,7 %, 64,3 % vs. 63,1 % und 64,3 % vs. 47,1 %). Es können ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in kumulierter nachhaltiger klinischer Erfolgsrate (Anteil überlebender Patienten ohne Revaskularisation mit langfristiger Verbesserung des ABPI-Werts von mehr als 0,1 bzw. von mindestens einem Punkt in der Einstufung nach Rutherford) im Follow-up nach einem, zwei und drei Jahren zwischen Brachytherapie und Kontrolle festgestellt werden (82,4 % vs. 84,3 %, 69,8 % vs. 82,1 % und 67,5 % vs. 76,4 %). Insgesamt sind 14 Patienten gestorben (Gruppenverteilung unklar).

6.5.1.2.8 Die VARA-Studie

Die VARA-Studie (Tongeren et al. 2005³⁷) wird in acht klinischen Zentren in den Niederlanden und Belgien durchgeführt. Die Patientenrekrutierung erfolgt in der Zeit zwischen Januar 1998 und August 2000.

Die Studie schließt 40- bis 80-jährige Patienten mit Claudicatio intermittens oder mit nicht akuter kritischer Extremitätenischämie (ab zweiter Stufe nach Rutherford) und mit Stenosen oder Gefäßverschlüssen von einer Länge unter 10 cm in femoropoplitealen Arterien mit einem Referenzdurchmesser von 4 bis 8 mm ein. Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen der iliakalen Arterie und Patienten mit einer Länge des Behandlungssegments über 13 cm werden ausgeschlossen.

Die Randomisierung in der Studie erfolgt vor einer PTA. Die Patientenzuordnung wird mit einem computergenerierten Verfahren durchgeführt und telefonisch vom Studienbüro abgefragt. Die Patienten werden nach den Kriterien: Stenosen vs. Gefäßverschlüsse, Läsionslänge unter 3 cm vs. 3 bis 10 cm und klinisches Zentrum stratifiziert. Es erfolgt keine Verblindung der Patienten.

Insgesamt werden 77 Patienten randomisiert, 17 Patienten werden nach der Randomisierung ausgeschlossen: fünf sind gesundheitlich ungeeignet für eine PTA, vier wegen nicht erfolgreicher PTA und acht wegen überschrittener Länge des Behandlungssegments. Die Brachytherapiegruppe schließt zunächst 27 Patienten, die Kontrollgruppe 33 Patienten ein. Außerdem werden weitere sieben zunächst eingeschlossene Patienten, vier aus der Brachytherapie- und drei aus der Kontrollgruppe, aus der Bewertung mit folgenden Begründungen ausgeschlossen: Rücknahme der Einwilligung für die Beteiligung an der Studie, nicht durchführbare Brachytherapie (starkes Kräuseln des proximalen Teils des Katheters), Loss-to-Follow-up und fehlende duplexsonografische Untersuchung.

Das Durchschnittsalter der randomisierten Patienten liegt bei 64 Jahren, 20 von 60 Patienten sind Frauen, zwölf Diabetiker, 54 Raucher und 23 Hypertoniker. Eine kritische Extremitätenischämie weisen insgesamt acht Patienten auf. Alle Patienten haben de-novo-Läsionen, die durchschnittliche Läsionslänge beträgt 3,5 cm. Die statistische Überprüfung der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fehlt in der Studienbeschreibung.

Die Brachytherapie wird mit einer Gammastrahlen emittierenden Iridium-192-Quelle in computergesteuerter Afterloading-Technik (micro Selectron, Nucletron) mithilfe eines Zentrierungskatheters durchgeführt. Die Entfernung von der Bestrahlungsquelle beträgt den Gefäßradius plus 2 mm. Dabei wird eine Referenzdosis von 14 Gy im Gefäßradius plus 2 mm Abstand von der Bestrahlungsquelle appliziert. Der Bestrahlungsplan ist computergestützt. Zur Behandlung schwerer Gefäßdissektionen werden bei zwei Patienten in der Brachytherapiegruppe Stents eingesetzt. Angaben zur durchschnittlichen Bestrahlungsdauer der Gefäße fehlen in der Publikation. Alle Patienten ohne vorherige antithrombotische Therapie erhalten ASS 100 mg.

Der Primärendpunkt der Studie ist die Restenoserate nach zwölf Monaten, die als eine Rate von Wiederverengung des Gefäßdurchmessers von über 50 % definiert wird. Das soll einer PVR von über 2,5 nach duplexsonografischen Kriterien entsprechen. Eine Angiografie wird ausschließlich bei klinischen Indikationen durchgeführt. Die Kalkulation der Teilnehmeranzahl wird in der Publikation angegeben und berücksichtigt 50 % Restenoserate in der Kontrollgruppe und 20 % zu erwartende Restenoserate in der Brachytherapiegruppe mit $p < 0,05$ und statistische Power 80 % (76 Patienten sind für den Nachweis der Primärhypothese erforderlich). Die Rekrutierung der Patienten wird wegen ausbleibender geeigneter Patienten vorzeitig gestoppt.

Die Information zur Restenoserate nach sechs Monaten liegt für 52 Patienten vor, nach zwölf Monaten (Primärendpunkt) für 50 Patienten. Zwei Patienten versterben in jeder Gruppe, für einen Patienten sind nur klinische Daten vorhanden. Eine Restenose nach sechs Monaten tritt bei 22 % (fünf von 23) Patienten in der Brachytherapiegruppe und bei 31 % (neun von 29) Patienten in der Kontrollgruppe auf, der Unterschied ist nicht signifikant. Die Restenoserate nach zwölf Monaten beträgt in der Brachytherapiegruppe 35 % (8 von 23 Patienten) und in der Kontrollgruppe 44 % (12 von 27 Patienten). Der Unterschied wird mit dem Chi²-Test überprüft und erweist sich als statistisch nicht signifikant. Ein Vertrauensbereich für die Ergebnisse wird in der Publikation nicht angegeben.

Die Revaskularisation der Zielläsionen nach zwölf Monaten wird bei 18 % (vier von 22) der Patienten nach PTA mit Brachytherapie und bei 19 % (sechs von 29) der Patienten nach PTA ohne Brachytherapie durchgeführt, der Unterschied ist nicht signifikant. Änderungen der klinischen Stufe nach Rutherford nach sechs und zwölf Monaten sind ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Bei einem von zwei Patienten mit Brachytherapie nach Stenting vs.

bei keinem ohne Brachytherapie wird eine Stentthrombose innerhalb von 24 Stunden nach der Implantation registriert.

6.5.1.2.9 Die Vienna-5-Studie

Die Vienna-5-Studie, die erste publizierte randomisierte Studie zum Stellenwert der Brachytherapie nach einer femoropoplitealen PTA mit Stenting, wird an einer Universitätsklinik in Wien durchgeführt und 2005 veröffentlicht (Wolfram et al. 2005⁴⁰). Die Patientenrekrutierung erfolgt in der Zeit zwischen Juni 1999 und Januar 2002.

Die Studie schließt über 50-jährige Patienten mit über drei Monate lang dauernder Claudicatio intermittens (zweite oder dritte Stufe nach Rutherford) oder mit kritischer Extremitätenischämie ein, die eine verbliebene Stenose nach einer Ballondilatation von über 30 % aufweisen. Die Stenose soll dabei mindestens 10 cm entfernt von der femoralen Bifurkation sein.

Die Randomisierung in der Studie erfolgt nach einer Ballondilatation. Die Methode der Randomisierung wird in der Publikation nicht angegeben. Insgesamt werden zunächst 94 Patienten eingeschlossen (Anzahl in den jeweiligen Gruppen unklar). Sechs Patienten werden aus der weiteren Bewertung ausgeschlossen: zwei Patienten nehmen ihre Einwilligung für die Beteiligung an der Studie zurück und vier Patienten weisen eine verbliebene Stenose nach der Stentimplantation von über 30 % auf.

Insgesamt 42 Patienten erhalten eine Brachytherapie und 46 eine Scheinbestrahlung. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 68 Jahren, 31 Patienten sind Frauen, 33 Diabetiker, 34 Raucher und 67 Hypertoniker. Die durchschnittliche Läsionslänge beträgt insgesamt ca. 11 cm. Eine kritische Extremitätenischämie weisen insgesamt elf Patienten auf, Restenosen 19 und Gefäßverschlüsse 56 Patienten. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in ihren Patientencharakteristika. Bei 28 (67 %) Patienten in der Brachytherapiegruppe und bei 40 (87 %) in der Kontrollgruppe werden Edelstahl-Stents, bei 14 (33 %) Patienten in der Brachytherapiegruppe und bei sechs (13 %) in der Kontrollgruppe werden Nitinol-Stents eingesetzt (jeweils $p = 0,05$).

Die Brachytherapie wird mit einer Gammastrahlen emittierenden Iridium-192-Quelle, Durchmesser 1,1 mm, mit einer durchschnittlichen Aktivität von 200 GBq mittels Afterloading-Technik (micro Selectron, Nucletron) mithilfe des Zentrierungskatheters durchgeführt, die Entfernung von der Bestrahlungsquelle beträgt den Gefäßradius plus 2 mm. Es wird eine Referenzdosis von 14 Gy im Abstand des Gefäßradius plus 2 mm entfernt von der Bestrahlungsquelle appliziert. Der Bestrahlungsplan wird mithilfe eines computergesteuerten Systems (PLATO-BPS, Version 13,2 Nucletron) berechnet. Als langfristige Begleittherapie werden 100 mg ASS und Clopidogrel für ein Jahr verordnet. Die Kontrollgruppe erhält verblindet eine Scheinbestrahlung. Ein spezielles Programm ermöglicht das gleiche Platzieren der inaktiven Quelle wie bei der Bestrahlungsquelle.

Der Primärendpunkt der Studie ist die Restenoserate nach sechs Monaten, definiert als Wiederverengung der Gefäße von über 50 % nach angiografischen oder duplexsonografischen Kriterien (PVR von über 2,4). Bei der Kalkulation der Teilnehmeranzahl wird von einer 30 % zu erwartenden absoluten Risikoreduktion der Restenoserate, $p < 0,05$ (einseitig) und statistischer Power von 90 % ausgegangen (Angaben zu erwarteter Restenoserate in der Kontrollgruppe fehlen, Anzahl der für den Nachweis der Primärhypothese erforderlichen Patienten wird nicht angegeben). Angiografische Untersuchungen im Follow-up werden bei 75 Patienten durchgeführt, bei 35 in der Brachytherapie- und bei 40 in der Kontrollgruppe.

Die Rezidivrate (Restenose oder thrombotischer Verschluss) nach sechs Monaten beträgt in der Brachytherapiegruppe 33 % (14 von 42 Patienten), in der Kontrollgruppe 35 % (16 von 46 Patienten). Der Unterschied wird mit Chi²-Test überprüft und erweist sich statistisch als nicht signifikant. Ein Vertrauensbereich für die Ergebnisse wird in der Publikation nicht angegeben.

Insgesamt vier Patienten versterben nach einjährigem Follow-up der Studie (Verteilung unklar). Frühzeitige thrombotische Gefäßverschlüsse (innerhalb von 30 Tagen nach Intervention) werden bei sieben Patienten in der Brachytherapiegruppe (17 %) und bei zwei in der Kontrollgruppe (4 %) festgestellt. Der Unterschied erweist sich als statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,05$). Späte thrombotische Gefäßverschlüsse (über 30 Tagen nach der Intervention) werden bei

drei Patienten (7 %) in der Brachytherapiegruppe vs. bei keinem Patient in der Kontrollgruppe beobachtet ($p = 0,05$), davon bei zwei Patienten nach Absetzung von Clopidogrel.

Die Raten an Revaskularisationen der Zielläsionen nach sechs Monaten betragen 21 % in der Brachytherapiegruppe und 28 % in der Kontrollgruppe, die Raten an Revaskularisationen der Zielgefäße entsprechend 24 % und 30 % (Unterschied statistisch nicht signifikant). Die Rate an klinischer Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße (definiert als Verbesserung von zumindest einer Stufe nach Rutherford, bei Gewebeschaden von zumindest zwei Stufen, und ohne erneute Revaskularisationen) beträgt 69 % in der Brachytherapiegruppe und 74 % in der Kontrollgruppe (Unterschied statistisch nicht signifikant).

Beim zwölfmonatigen Follow-up fehlen Daten für einen Patient aus der Brachytherapiegruppe. Die Rezidivrate nach zwölf Monaten beträgt in der Brachytherapiegruppe 43 %, in der Kontrollgruppe 59 %. Der Unterschied erweist sich als nicht signifikant. Die Rate an klinischer Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße nach zwölf Monaten beläuft sich auf 62 % in der Brachytherapiegruppe und 54 % in der Kontrollgruppe, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Die Rate an kumulierter Durchgängigkeit der Gefäße im Follow-up nach 24 Monaten beträgt 43 % in der Brachytherapiegruppe, 33 % in der Kontrollgruppe und ist nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Die Rate an klinischer Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße beläuft sich auf 57 % in der Brachytherapiegruppe und 50 % in der Kontrollgruppe, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

6.5.1.3 Studienübersicht

Es werden insgesamt zwölf Publikationen über sieben Studien in die Bewertung einbezogen^{11, 13, 21, 22, 26, 30, 31, 37, 39, 40, 41, 42}. Zwei von diesen Publikationen^{11, 39} fassen Patientendaten aus jeweils zwei Studien zusammen, die an jeweils einem klinischen Zentrum behandelt werden. Drei Studien stammen aus Österreich^{26, 30, 40}, zwei aus der Schweiz^{13, 42}, eine aus den Niederlanden und Belgien³⁷ sowie eine kleine Studie aus Deutschland^{21, 22}. Drei Studien^{13, 30, 37} werden an mehreren Zentren durchgeführt, weitere vier^{22, 26, 40, 42} sind monozentrisch. Die Patientenrekrutierung – hierzu gibt es Daten für fünf Studien^{26, 30, 37, 40, 42} – erfolgt zwischen 1996 und 2002. Die Anzahl rekrutierter Patienten liegt zwischen 30 und 335.

Es handelt sich in den Studien um über 40-, 45- bzw. 50-jährige Patienten mit Claudicatio intermittens (meistens ab der zweiten Stufe nach Rutherford) oder mit kritischer Extremitätenischämie (in einer Studie¹³ werden solche Patienten nicht einbezogen). In drei Studien^{13, 22, 37} werden ausschließlich Patienten mit de-novo-Läsionen behandelt, in einer Studie⁴² ausschließlich Patienten mit Restenosen nach einer vorherigen PTA. In einer weiteren Analyse³⁹ werden zusammengefasste Patientendaten aus zwei Studien mit de-novo-Läsionen bzw. mit Restenosen nach einer vorherigen PTA getrennt ausgewertet. In zwei Studien^{26, 30} soll die Länge von de-novo-Läsionen mindestens 5 cm betragen, in einer Studie²² maximal 8 cm und in einer weiteren Studie³⁷ maximal 10 cm. Patienten mit Verschlüssen werden in keiner Studie ausgeschlossen.

In sechs Studien^{22, 26, 30} erfolgt die Brachytherapie gleich nach einer erfolgreichen Ballondilatation, in drei Studien^{13, 37, 42} nach einer PTA mit möglichem Stenteinsatz und in einer Studie⁴⁰ nach Stenting der stenosierten Gefäße. Die Brachytherapie wird in allen Studien mit einer Gammastrahlen emittierenden Iridium-192-Quelle mittels Afterloading-Technik durchgeführt. Es werden Referenzdosen von zwölf bis 18 Gy im Abstand von 3 mm (eine Studie²⁶), 5 mm (eine Studie¹³) bzw. Gefäßradius plus 2 mm (fünf Studien^{22, 30, 37, 40, 42}) entfernt von der Bestrahlungsquelle appliziert. Der Bestrahlungsplan wird mit dem Computer berechnet. In vier Studien^{22, 30, 37, 40} wird der Zentrierungskatheter verwendet. In drei Studien^{22, 30, 40} erhält die Kontrollgruppe eine Scheinbestrahlung. Als langfristige Begleittherapie wird in den Studien ASS verordnet, in der Studie nach Stenting⁴⁰ eine Kombination von ASS und Clopidogrel.

Angaben zum primärem Endpunkt liefern alle Studienpublikationen, die Kalkulation der Teilnehmerzahl anhand der Forschungshypothese wird allerdings nur in vier Studienpublikationen^{13, 26, 37, 40} angegeben. Die Methode der Randomisierung wird in drei Publikationen^{22, 26, 37} beschrieben. Die Randomisierung erfolgt in drei Studien erst nach einer erfolgreichen Ballondilatation^{22, 26, 30}. In drei

weiteren Studien^{13, 37, 42} werden Patienten mit nicht erfolgreichen Ergebnissen nach Ballondilatation bzw. Stenting aus der Bewertung im Nachhinein ausgeschlossen. Die Scheinbestrahlung zum Zweck der Patientenverblindung wird in drei Studien^{22, 30, 40} durchgeführt. In diesen Studien werden sowohl die Patienten als auch die Untersucher verblindet. In einer weiteren Studie²⁶ wird ausschließlich die Datenerhebung verblindet. Für drei Studien^{26, 30, 37} gibt es keine Angaben zum Unterschied der Patientencharakteristika zwischen den Gruppen, vier weitere RCT^{13, 22, 40, 42} können keinen Unterschied nachweisen (bei beiden zusammengefassten Bewertungen jeweils zweier Studien werden einige Unterschiede festgestellt)^{11, 39}. Nur in zwei Studien^{30, 42} werden Daten für alle zunächst einbezogenen Patienten präsentiert, bei weiteren Studienbewertungen^{13, 22, 26, 37, 40} liegt die Vollständigkeit der Daten im Follow-up bei ca. 82 bis 95 %. Die Gründe für den Ausschluss sind meistens eine nicht erfolgreiche PTA, Absage der Beteiligung an der Studie oder Loss-to-Follow-up. Angiografien im Follow-up sind in keiner Studie obligatorischer Bestandteil des Studienprotokolls.

Tabelle 3: Patienten und Brachytherapie in den Studien

Studie	Patienten	Brachytherapie
Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach erfolgreicher Ballondilatation		
Vienna-2 ²⁶ (Österreich, 11/96-08/98)	≥ 40-jährige Patienten mit > 3 Monate lang dauernder CI (II. oder III. Stufe nach Rutherford) oder CLI, mit de-novo-Läsionen ≥ 5cm Länge oder Restenosen nach vorheriger PTA ohne Längeneinschränkung	Dosis 12 Gy in 3 mm Abstand, ohne Zentrierungskatheter Kontrollgruppe – keine Dosis (bei Patienten mit RS < 30% nach PTA, kein Stenting)
Vienna-3 ³⁰ (Österreich 10/98-07/01)	≥ 45-jährige Patienten mit CI (≥ II. Stufe nach Rutherford), mit de-novo-Läsionen ≥ 5cm Länge oder mit Restenosen nach vorheriger PTA ohne Längeneinschränkung, Stenose ≥ 50%, Lebenserwartung > 12 Monate	Dosis 18 Gy in r + 2 mm Abstand, mit Zentrierungskatheter Kontrollgruppe – Scheinbestrahlung (bei Patienten mit RS < 30% nach PTA, kein Stenting)
Gemeinsame Auswertung Vienna-2- und Vienna-3-Studien ³⁹	Daten für Patienten der Vienna-2- und Vienna-3-Studien mit Follow-up 1 Jahr. Getrennte Ergebnisse für Patienten mit de-novo-Stenosen und mit Restenosen	Gemischt, entsprechend Vienna-2- und Vienna-3-Studien
Uni-Klinik Köln ²² (Deutschland, Zeitraum: k. A.)	≥ 50-jährige Patienten mit PAVK (Stufe IIa bis III nach Fontaine) und de-novo- < 8 cm langen Stenosen (< 5 cm langem Gefäßverschluss)	Dosis 14 Gy in r + 2 mm Abstand, mit Zentrierungskatheter Kontrollgruppe – Scheinbestrahlung (bei Patienten mit RS < 30% nach PTA, kein Stenting)
Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach PTA mit möglichem Stenteinsatz		
PAB ¹³ (Schweiz, Zeitraum: k. A.)	> 50-jährige Patienten mit chronischer moderater oder schwerer CI (II. oder III. Kategorie nach Rutherford, soll einer Stenose ≥ 50% oder einem Gefäßverschluss entsprechen). Lebenserwartung > 6 Monate.	Dosis 14 Gy in 5 mm Abstand, ohne Zentrierungskatheter Kontrollgruppe – keine Dosis (nach PTA, Stenting erlaubt, Patienten mit RS > 50% ausgeschlossen)
Uni-Klinik Bern ⁴² (Schweiz, 03/97-05/00)	> 50-jährige Patienten mit CI bzw. CLI und Restenosen > 50% nach vorheriger PTA, ohne akuten/subakuten Gefäßverschluss. Lebenserwartung > 6 Monate	Dosis 12 Gy in r + 2 mm Abstand, ohne Zentrierungskatheter Kontrollgruppe – keine Dosis (nach PTA, Stenting erlaubt, bei allen Patienten RS < 30%)
Gemeinsame Auswertung PAB- und Uni-Klinik Bern-Studien ¹¹	Daten für Patienten der Uni-Klinik Bern, die an der PAB- und Uni-Klinik Bern-Studien teilgenommen haben. Patienten nach Stenting wurden ausgeschlossen	Gemischt, entsprechend PAB- und Uni-Klinik Bern-Studien
VARA ³⁷ (Niederlande und Belgien, 01/98-08/00)	40- bis 80-jährige Patienten mit CI oder nicht akuter CLI (ab II. Stufe nach Rutherford), mit ≤ 10 cm Stenosen oder Gefäßverschlüssen (Behandlungssegment ≤ 13 cm). RD = 4-8mm. Alle Patienten mit de-novo-Läsionen	Dosis 14 Gy in r + 2 mm Abstand, mit Zentrierungskatheter Kontrollgruppe – keine Dosis (nach PTA, Stenting erlaubt, Patienten mit RS > 20% ausgeschlossen)

Fortsetzung Tabelle3: : Patienten und Brachytherapie in den Studien

Studie	Patienten	Brachytherapie
Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach Stenting		
Vienna-5 ⁴⁰ (Österreich, 06/99-01/02)	≥ 50-jährige Patienten mit > 3 Monate lang dauernder CI (II. oder III. Stufe nach Rutherford) oder CLI. Die Stenose ≥ 10 cm entfernt von der femoralen Bifurkation.	Dosis 14 Gy in r + 2 mm Abstand, mit Zentrierungskatheter Kontrollgruppe – Scheinbestrahlung (nach Stenting von Patienten mit RS > 30% nach Ballondilatation, Patienten mit RS > 30% ausgeschlossen)

CI = Claudicatio intermittens. CLI = Kritische Extremitätenischämie. Gy = Gray. k. A. = Keine Angaben. PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit. PTA = Perkutane transluminale Angioplastie. r = Gefäßradius, RD = Referenzdurchmesser, RS = Residualstenose, Uni-Klinik = Universitätsklinik.

Tabelle 4: Methodische Aspekte der Studien

Studie	N Zentren	Angaben zu primärem Endpunkt	Methode Randomisierung	Zeitpunkt Randomisierung	Scheinbestrahlung	Verblindung	Unterschied in Charakteristika	Patientenanteil mit Follow-up#	Patientenanteil mit Angiografie
Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach erfolgreicher Ballondilatation									
Vienna-2 ²⁶ ,	1	Mit Kalk.	Ang.	Nach erfolgreicher Ballondilatation	Nein	Datenerhebung	K. A.	91%	64%
Vienna-3 ³⁰	6	Ohne Kalk.	K. A.	Nach erfolgreicher Ballondilatation	Ja	Doppelblind	K. A.	100%	78%
Gemeinsame Auswertung Vienna-2- und Vienna-3 ³⁹ -Studien	1	Nicht zutreffend					< Grad (Patienten mit Restenosen)	93%	74%
Uni-Klinik Köln ²²	1	Ohne Kalk.	Ang.	Nach erfolgreicher Ballondilatation	Ja	Patienten und Datenerhebung	NS	93%	97%
Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach PTA mit möglichem Stenteinsatz									
PAB ¹³	M*	Mit Kalk.	K. A.	Vor PTA (Aus*)	Nein	Keine	NS	82%	K. A.
Uni-Klinik Bern ⁴²	1	Ohne Kalk.	K. A.	Vor PTA (alle erfolgreich)	Nein	K. A.	NS	100%	k. A.:
Gemeinsame Auswertung PAB- und Uni-Klinik Bern-Studien ¹¹	1	Nicht zutreffend					< KHK	95%	56%
VARA ³⁷	8	Mit Kalk.	Ang.	Vor PTA (Aus*)	Nein	K. A.	K. A.	88%	K. A.
Brachytherapie vs. keine Brachytherapie jeweils nach Stenting									
Vienna-5 ⁴⁰	1	Mit Kalk.	K. A.	Stenting (Aus*)	Ja	Doppelblind	NS	93%	85%

Ang. = Angegeben. Aus* = Patienten mit unbefriedigenden Ergebnissen ausgeschlossen. K. A. = Keine Angaben. Kalk. = Kalkulation der Teilnehmeranzahl zum Nachweis der Primärhypothese. KHK = koronare Herzkrankheit M* = Multizentrisch. NS = nicht signifikant PTA = Perkutane transluminale Angioplastie. Uni-Klinik = Universitätsklinik. # = In Relation zu zunächst eingeschlossenen Patienten.

6.5.1.4 Informationssynthese aus den Studien

Es lässt sich kein statistisch signifikanter und auch kein deutlich sichtbarer Trend bei der Betrachtung von Ergebnissen aus Studien mit und ohne Zentrierungskatheter, mit und ohne Scheinbestrahlung sowie in Abhängigkeit von weiteren untersuchten Parametern (Applikationsdosis der Bestrahlung, Zeitraum der Studiendurchführung, Anzahl der beteiligten Zentren, Verblindung der Datenerhebung, Vollständigkeit der Angaben zur Methode der Randomisierung oder zur Berechnung der Teilnehmeranzahl entsprechend der Primärhypothese) beobachten.

6.5.1.4.1 Studien zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation

Von drei Studien^{22, 26, 30} zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation zeigen zwei Studien^{26, 30} eine signifikante Reduktion der Restenoserate, beide sowohl in der per-Protokoll- als auch in der Intention-to-treat-Analyse (im Follow-up nach sechs bzw. zwölf Monaten). Die Ergebnisse aller drei Studien weisen keine statistische Heterogenität auf. Das RR für die Restenoserate in der Metaanalyse beträgt 0,47 (95 % CI: 0,33 bis 0,69) in der per-Protokoll-Auswertung, 0,62 (95 % CI: 0,46 bis 0,84) in der Intention-to-treat-Analyse und ist somit signifikant in den beiden Analysen.

Die Risikoreduktion ist weniger stark ausgeprägt bei der Intention-to-treat-Analyse als bei der per-Protokoll-Auswertung.

Dementsprechend liegt die Rate an kumulierter klinischer Durchgängigkeit der Gefäße (nachhaltige klinische Verbesserung von zumindest einer Stufe, bei Gewebeschaden von zumindest zwei Stufen nach Rutherford und ohne Re-Revaskularisation) bei der Brachytherapie nach zwölf Monaten signifikant höher (73,6 % vs. 51,9 %; Angaben für eine Studie²⁶).

Die Rate an wiederholten Revaskularisationen (laut Angaben in den Studienpublikationen) ist weder in einer Studie noch in der Metaanalyse dieser Studien signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studiengruppen nach sechs bzw. zwölf Monaten. Das RR für wiederholte Revaskularisationen beträgt in der Metaanalyse bei fehlendem Nachweis auf statistische Heterogenität der Ergebnisse 0,63 (95 % CI: 0,38 bis 1,05; Englisch, eigene Berechnungen. 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko. Abbildung 3).

Die Sterblichkeit in der Brachytherapiegruppe bis zur Untersuchung nach zwölf Monaten ist gering: in zwei RCT jeweils ein Patient (Angaben für Todesfälle in der Kontrollgruppe nur für eine Studie, kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe angegeben).

Bei der Betrachtung von mehreren Subgruppen der Patienten in einem RCT (Diabetiker oder Nichtdiabetiker, de-novo- oder restenotische Läsionen, Stenosen oder Gefäßverschlüsse, 4 bis 10 cm lange oder über 10 cm lange Läsionen) liegt die Rezidivrate nach einer Brachytherapie nach sechs Monaten konsistent niedriger als in der Kontrollgruppe, signifikante Ergebnisse können allerdings nur für restenotische, über 10 cm lange Läsionen und Gefäßverschlüsse identifiziert werden²⁶. Bei getrennter Auswertung von Studiendaten für de-novo- und restenotische Läsionen – hierzu werden kombinierte Ergebnisse aus den Vienna-2- und Vienna-3-Studien einbezogen – zeigen sich signifikante Ergebnisse für restenotische Läsionen³⁹.

Nach 24 Monaten ist die Rate an kumulierter Durchgängigkeit des revaskularisierten Gefäßsegments in einer Studie signifikant höher in der Brachytherapiegruppe sowohl bei der Intention-to-treat- als auch bei der as-treated-Analyse (54 % vs. 27 % und 77 % vs. 39 %, Angaben für eine Studie³⁰).

Die Fünf-Jahres-Ergebnisse (Daten nur für Vienna-2-Studie²⁶) zeigen ähnliche Raten an erneuten Restenosen mit und ohne durchgeführte Brachytherapie (jeweils 72,5 %). Die Zeit bis zum Rezidiv ist nach Brachytherapie signifikant länger (17,5 vs. 7,4 Monate, $p < 0,01$). Die Rate erneuter Revaskularisationen der Zielgefäße ist ähnlich (70,6 % vs. 72,5 %, Unterschied statistisch nicht signifikant). Insgesamt sind 17 Patienten gestorben, davon sieben aus der Brachytherapiegruppe. Die Sterblichkeit und die Rezidivrate bezüglich der klinischen Symptomatik ist nicht signifikant niedriger in der Brachytherapiegruppe (13,7 % vs. 19,6 % und 56,6 % vs. 67,6 %).

6.5.1.4.2 Studien zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach perkutaner transluminaler Angioplastie mit möglichem Stenteinsatz

Von drei Studien^{13, 37, 42} zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz (bei Dissektionen bzw. bei unzureichenden Ergebnissen der Ballondilatation) zeigt nur eine Studie¹³ eine signifikante Reduktion der Restenoserate, und zwar sowohl in der per-Protokoll- als auch in der Intention-to-treat-Analyse (im Follow-up nach sechs Monaten). In dieser Studie werden ausschließlich Patienten mit de-novo-Läsionen einbezogen. Die Ergebnisse aller drei Studien weisen keine statistische Heterogenität auf. Das RR für Restenoserate in der Metaanalyse beträgt 0,58 (95 % CI: 0,42 bis 0,80) in der per-Protokoll-Auswertung, 0,76 (95 % CI: 0,61 bis 0,95) in der Intention-to-treat-Analyse und ist somit signifikant in den beiden Analysen (Abbildung 1, Abbildung 2). Die Risikoreduktion ist weniger stark ausgeprägt bei der Intention-to-treat-Analyse als bei der per-Protokoll-Auswertung.

Dementsprechend ist das Überleben ohne Claudicatio intermittens nach sechs Monaten in einem RCT nach der Brachytherapie signifikant höher (77 % vs. 61 %, $p < 0,05$, Daten für eine Studie¹³). Die Rate an kumulierter Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße ist nach der Brachytherapie in dieser Studie ebenfalls höher (Signifikanz nicht angegeben).

Die Rate an wiederholten Revaskularisationen (laut per-Protokoll-Angaben in den Studienpublikationen) ist in zwei Studien^{13, 42} und in der Metaanalyse aller Studien signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studiengruppen. Das RR für wiederholte Revaskularisationen beträgt in der Metaanalyse bei fehlendem Nachweis auf statistische Heterogenität der Ergebnisse 0,47 (95 % CI: 0,27 bis 0,83; Englisch, eigene Berechnungen. 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko. Abbildung 3).

Es verstarben bis zum Follow-up nach sechs bis zwölf Monaten jeweils ein bzw. zwei Patienten in jeder Gruppe (Unterschied nicht signifikant). Als wesentliche Komplikation der Brachytherapie bei Patienten nach Stentimplantation werden in einer Studie¹³ bei sechs solcher Patienten (27 %) im Vergleich zu keinem Patient ohne Brachytherapie nach Stentimplantation späte thrombotische Verschlüsse nach Absetzung der Behandlung mit Clopidogrel beobachtet ($p < 0,05$).

Im durchschnittlichen Follow-up nach drei Jahren (Median) können keine signifikanten Unterschiede in der Restenoserate, das Ausbleiben von angiografischen Restenosen, kumulierter nachhaltiger klinischer Erfolgsrate und in den Raten der wiederholten Revaskularisationen bei der gemeinsamen Datenauswertung aus zwei Studien von den Patienten der Universitätsklinik Bern festgestellt werden¹¹ (einzige Daten zu diesem Follow-up). Insgesamt sterben 14 Patienten während dieses Follow-up (Gruppenverteilung unklar).

6.5.1.4.3 Studien zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach Stenting

Die einzige Studie⁴⁰ zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach Stenting (in beiden Fällen wird Stenting bei unzureichenden Ergebnissen nach einer Ballondilatation durchgeführt) zeigt keine signifikante Reduktion der Restenoserate sowohl in der per-Protokoll- als auch in der Intention-to-treat-Analyse im Follow-up nach sechs Monaten. Das RR für Restenoserate beträgt entsprechend 0,96 (95 % CI: 0,54 bis 1,72) in der per-Protokoll-Auswertung und 1,12 (95 % CI: 0,67 bis 1,87) in der Intention-to-treat-Analyse (Abbildung 1, Abbildung 2).

Dementsprechend ist auch die Rate an klinischer Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße (definiert als Verbesserung von zumindest einer Stufe nach Rutherford, bei Gewebeschaden von zumindest zwei Stufen und ohne erneute Revaskularisationen) zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (69 % vs. 74 %).

Die Rate an wiederholten Revaskularisationen ist nach sechs Monaten ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studiengruppen. Das RR für wiederholte Revaskularisationen betrug 0,78 (95 % CI: 0,39 bis 1,57; Englisch, eigene Berechnungen. 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko. (Abbildung 3).

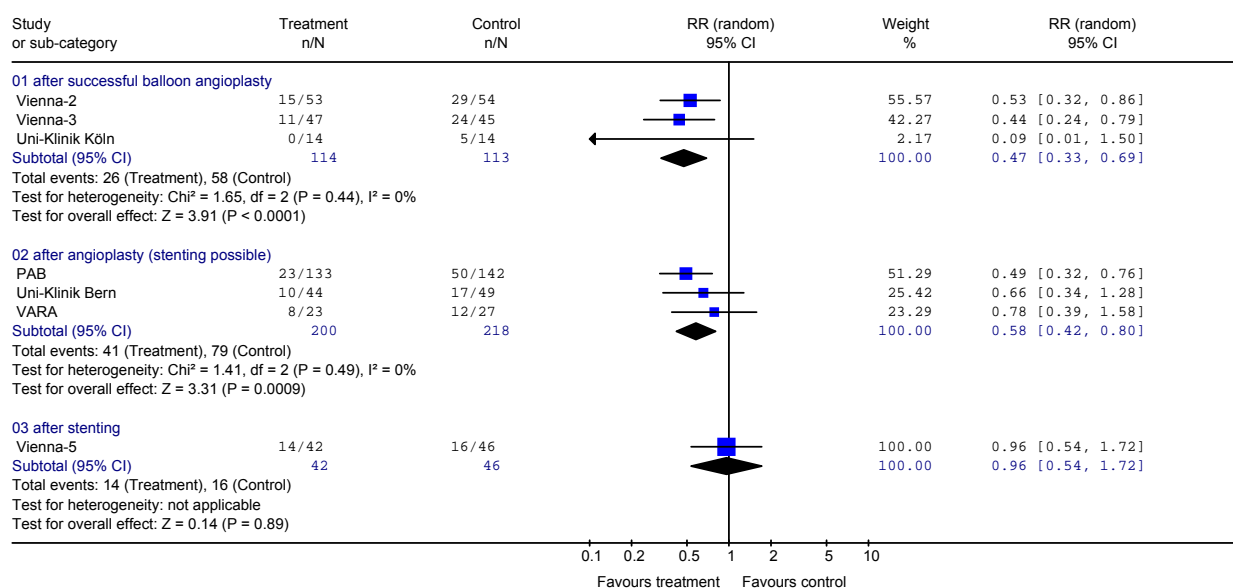
Vier Patienten verstarben während des einjährigen Follow-up der Studie. Frühzeitige thrombotische Gefäßverschlüsse werden bei Patienten in der Brachytherapiegruppe signifikant häufiger festgestellt (17% vs. 4%). Späte thrombotische Gefäßverschlüsse werden ebenfalls häufiger nach Brachytherapie

beobachtet (7 % vs. 0 %, $p = 0,05$), davon bei zwei von drei Patienten nach Absetzung von Clopidogrel.

Beim zwölfmonatigen Follow-up liegt die Rezidivrate in der Brachytherapiegruppe nicht signifikant niedriger (43 % vs. 59 %), die Rate an klinischer Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße dementsprechend nicht signifikant höher (62 % vs. 54 %).

Nach 24 Monaten ist die Rate an kumulierter Durchgängigkeit der Gefäße und die Rate an klinischer Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße bei der Brachytherapie nicht signifikant höher (43 % vs. 33 % und 57 % vs. 50 %).

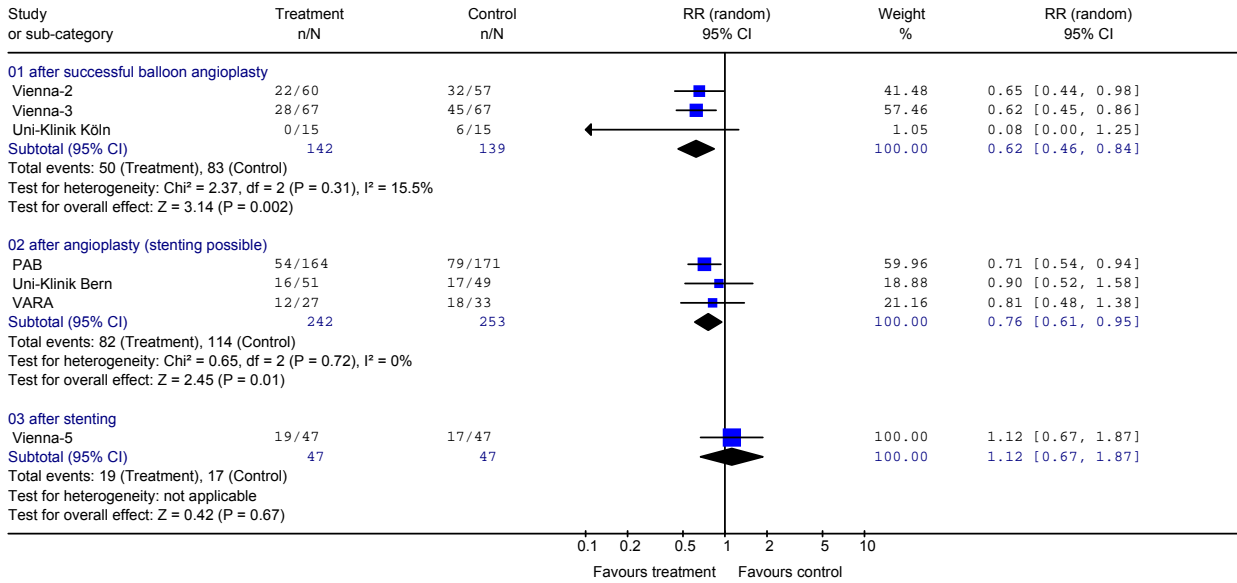
Review: Intravascular Brachytherapy for peripheral vascular disease
 Comparison: 01 Brachytherapy vs. no brachytherapy
 Outcome: 01 Rate of Restenosis (per protocol / as treated)



Englisch, eigene Berechnungen. 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko.

Abbildung 1: Metaanalyse für Restenoserate nach sechs bzw. zwölf Monaten aus per-Protokoll-Daten

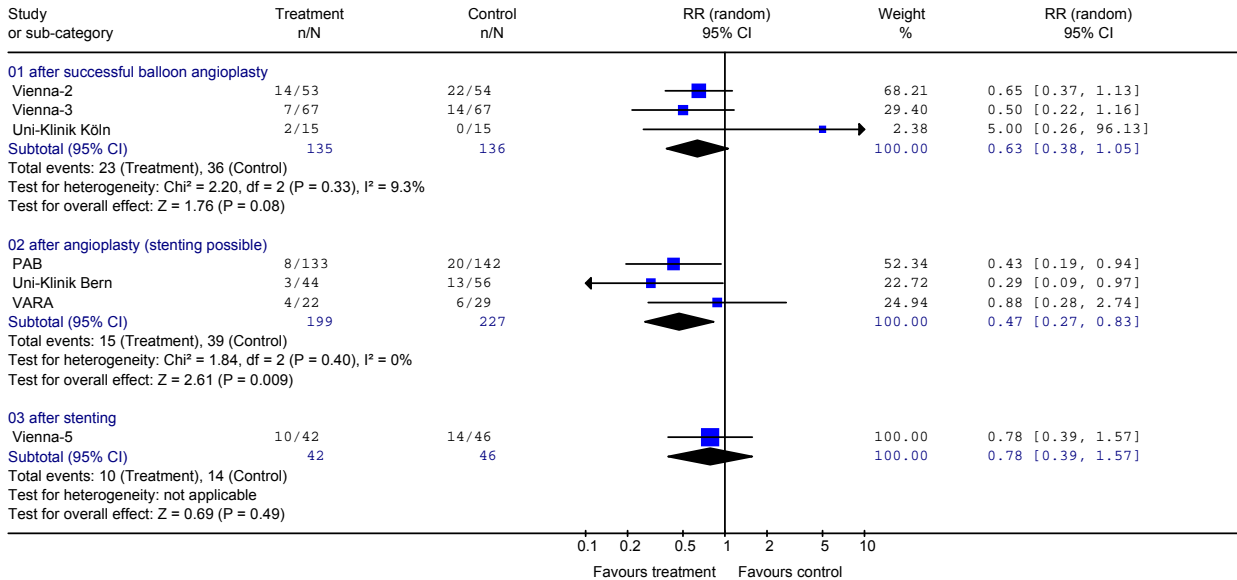
Review: Intravascular Brachytherapy for peripheral vascular disease
 Comparison: 01 Brachytherapy vs. no brachytherapy
 Outcome: 02 Rate of Restenosis (intention-to-treat)



Englisch, eigene Berechnungen. 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko.

Abbildung 2: Metaanalyse für Restenoserate nach sechs bzw. zwölf Monaten aus Intention-to-treat-Daten

Review: Intravascular Brachytherapy for peripheral vascular disease
 Comparison: 01 Brachytherapy vs. no brachytherapy
 Outcome: 03 Revascularisations



Englisch, eigene Berechnungen. 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko.

Abbildung 3: Metaanalyse für Revaskularisationsrate nach sechs bzw. zwölf Monaten (per-Protokoll-Daten)

6.5.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

6.5.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt 73 Treffer. Es werden insgesamt 73 Titel und 37 Zusammenfassungen durchgesehen. Zwölf Publikationen werden im Volltext ausgewählt. Es kann keine Publikation zu gesundheitsökonomischen Aspekten in die Bewertung einbezogen werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse der Literaturrecherche zur gesundheitsökonomischen Bewertung

	N Treffer
Ergebnisse Literaturrecherche	73
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	73
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	37
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung):	12
	N Publikationen
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung):	12
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltexts:	12
Insgesamt eingeschlossen	0

* = Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen.

6.5.2.2 Gesundheitsökonomische Modellierung

Ein Bewertungsrelationswert für eine PTA mit intravaskulärer Brachytherapie bei PAVK existiert in der aktuellen G-DRG Fassung nicht. Deswegen werden die Kosten der Brachytherapie bei PAVK aus den entsprechenden G-DRG für PTA mit und ohne Brachytherapie der Koronargefäße geschätzt.

Die Bewertungsrelation für eine „perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose, ohne äußerst schwere Komplikationen oder mit intrakoronarer Brachytherapie“ (F52B) beträgt 1,490 Punkte, für eine „perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Intervention ohne äußerst schwere Komplikationen“ (F57B) 0,899 und für „andere perkutane Koronarangioplastie ohne äußerst schwere Komplikationen“ (F58B) 0,859 Punkte. Der Unterschied liegt bei ca. 0,59 bzw. 0,63 Punkten. Bei einem Basisfallwert von 2.800 Euro betragen die Zusatzkosten der Brachytherapie ungefähr 1.655 bzw. 1.767 Euro.

Das inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnis pro vermiedener Restenose beträgt je nach angewandten G-DRG (Tabelle 6):

- 8.484 Euro (95 % CI: 5.970 bis 20.150 Euro) bzw. 9.058 Euro (95 % CI: 6.374 bis 21.514 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation,
- 19.027 Euro (95 % CI: 11.709 bis 91.328 Euro) bzw. 20.314 Euro (95 % CI: 12.501 bis 97.509 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz und
- -39.646 Euro (95 % CI: -5.468 bis 14.417 Euro) bzw. -48.330 Euro (95 % CI: -5.839 bis 15.393 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach Stenting.

Die negativen Werte ergeben sich durch den klinischen Vorteil der Interventionen ohne Brachytherapie.

Tabelle 6: Inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnisse (Brachytherapie vs. keine Brachytherapie) pro vermiedene Restenose

Verwendete G-DRG	Diff. in BewR.	\$-Diff	RR (95 % CI)	AR in Kontr.	ARR (95 % CI)	IKER (95 % CI), Euro
<i>Nach erfolgreicher Ballondilatation</i>						
F52B-F57B	0,591	1655	0,62 (0,46; 0,84)	51%	20% (8%; 28%)	8.484 (5.970; 20.150)
F52B-F58B	0,631	1767	0,62 (0,46; 0,84)	51%	20% (8%; 28%)	9.058 (6.374; 21.514)
<i>Nach Ballondilatation mit möglichem Stenteinsatz</i>						
F52B-F57B	0,591	1655	0,76 (0,61; 0,95)	36%	9% (2%; 14%)	19.027 (11.709; 91.328)
F52B-F58B	0,631	1767	0,76 (0,61; 0,95)	36%	9% (2%; 14%)	20.314 (12.501; 97.509)
<i>Nach Stenting</i>						
F52B-F57B	0,591	1655	1,12 (0,67; 1,87)	35%	-4% (-30%; 11%)	-39.646 (-5.468; 14.417)
F52B-F58B	0,631	1767	1,12 (0,67; 1,87)	35%	-4% (-30%; 11%)	-48.330 (-5.839; 15.393)

95 % CI = 95-% Konfidenzintervall, AR = Absolutes Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, Diff. in BewR. = Differenz in Bewertungsrelation, G-DRG = German Diagnosis Related Groups, IKER = Inkrementelles Kostenwirksamkeitsverhältnis, Kontr. = Kontrollgruppe, RR = Relatives Risiko, \$-Diff. = Differenz in Kosten pro Patient.

Bei Verwendung von per-Protokoll-Auswertungsdaten für vermiedene Revaskularisationen (keine Intention-to-treat-Daten vorliegend) betragen die gesamten Zusatzkosten pro Patient bei Einweisung für eine Brachytherapie je nach angewandten G-DRG (Tabelle 7):

- 1.417 Euro (95 % CI: 1.256 bis 1.687 Euro) bzw. 1.529 Euro (95 % CI: 1.368 bis 1.799 Euro), zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation
- 1.434 Euro (95 % CI: 1.350 bis 1.584 Euro) bzw. 1.546 Euro (95 % CI: 1.462 bis 1.696 Euro), zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz und
- 1.492 Euro (95 % CI: 1.204 bis 2.076 Euro) bzw. 1.604 Euro (95 % CI: 1.316 bis 2.188 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach Stenting).

Das inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnis pro vermiedener Revaskularisation beträgt wiederum je nach angewandten G-DRG:

- 14.468 Euro (95 % CI: 7.655 bis -127.457 Euro) bzw. 15.612 Euro (95 % CI: 8.338 bis -135.919 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation,
- 15.746 Euro (95 % CI: 10.767 bis 54.230 Euro) bzw. 16.976 Euro (95 % CI: 11.660 bis 58.065 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz und
- 22.287 Euro (95 % CI: 6.486 bis -11.967 Euro) bzw. 23.960 Euro (95 % CI: 7.089 bis -12.612 Euro) zum Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach Stenting (Tabelle 7).

Auch hier ergeben sich die negativen Werte durch den klinischen Vorteil der Interventionen ohne Brachytherapie.

Tabelle 7: Inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnisse (Brachytherapie vs. keine Brachytherapie) pro vermiedene Revaskularisation

Verwendete G-DRG	AR in Kontr.	RR (95 % CI)	ARR (95 % CI)	\$-Diff (95 % CI)	IKER (95 % CI), Euro
F52B-F57B	26%	0,63 (0,38; 1,05)	10% (16%; -1%)	1.417 (1.256; 1.687)	14.468 (7.655;-127.457)
F52B-F58B	26%	0,63 (0,38; 1,05)	10% (16%; -1%)	1.529 (1.368; 1.799)	15.612 (8.338;-135.919)
F52B-F57B	17%	0,47 (0,27; 0,83)	9% (13%; 3%)	1.434 (1.350; 1.584)	15.746 (10.767; 54.230)
F52B-F58B	17%	0,47 (0,27; 0,83)	9% (13%; 3%)	1.546 (1.462; 1.696)	16.976 (11.660; 58.065)
F52B-F57B	30%	0,78 (0,39;1,57)	7% (19%; -17%)	1.492 (1.204; 2.076)	22.287 (6.486; -11.967)
F52B-F58B	30%	0,78 (0,39; 1,57)	7% (19%; -17%)	1.604 (1.316; 2.188)	23.960 (7.089; -12.612)

(laut per-Protokoll-Daten) 95 % CI = 95-% Konfidenzintervall, AR = Absolutes Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, G-DRG = German Diagnosis Related Groups, IKER = Inkrementelles Kostenwirksamkeitsverhältnis, Kontr. = Kontrollgruppe, RR = Relatives Risiko, \$-Diff. = Differenz in Kosten pro Patient.

6.5.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Die systematische Literaturrecherche ergibt einen Treffer. Diese Literaturstelle wird aus der Analyse ausgeschlossen, da es sich in der Publikation nicht um eine Evaluation von intravaskulärer Brachytherapie bei PAVK handelt. Es kann keine Publikation zu ethisch-sozialen und juristischen Aspekten in die Bewertung einbezogen werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnisse der Literaturrecherche zur ethisch-sozialen und juristischen Aspekten

	N Treffer
Ergebnisse Literaturrecherche	1
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	1
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	1
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung):	0

* = Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen.

6.6 Diskussion

6.6.1 Medizinische Bewertung

6.6.1.1 Methodische Aspekte

Die vorliegende Evidenz wird aus den durch die systematische Literaturrecherche identifizierten primären Studien und ihre Metaanalyse zusammengefasst, deswegen muss hier auf die methodischen Aspekte der Recherche, der Studien und der Informationssynthese eingegangen werden.

6.6.1.1.1 Literaturrecherche

Für den vorliegenden HTA-Bericht werden nach Vorgabe der DAHTA@DIMDI⁵ eine systematische Recherche in den wichtigsten medizinischen Datenbanken für publizierte Studien durchgeführt und die Suchstrategie sehr breit angelegt. Nicht publizierte Studien werden nicht berücksichtigt. Deshalb ist ein systematischer Fehler (sog. Publikationsbias), der durch eine selektive Berücksichtigung von publizierten Studien - eher Studien mit zufriedenstellenden Ergebnissen für eine neue Intervention - entstanden sein könnte, nicht vollkommen auszuschließen.

6.6.1.1.2 Berichtsqualität, Forschungshypothesen und Präzision der Studien

Die zum Teil mangelnde Berichtsqualität der primären Studien erschwert die Interpretation und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse. Nicht einheitlich und ausreichend war die Beschreibung des Rekrutierungsprozesses und der Patientenbeteiligung an der Studie (nach dem Schema des CONSORT-Statements²⁷) sowie des Zeitraums der Studiendurchführung, die Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien, der Patientencharakterisierung sowie der Methoden der Randomisierung in die Studiengruppen und der Verblindung der Patientenzuordnung. Die Qualität der Beschreibung entspricht nicht den vorgeschlagenen Standards für die Berichtsqualität der Studien zu den endovaskulären Interventionen¹⁰.

Angaben zum primären Endpunkt liefern alle Studienpublikationen. Dieser war in sechs Studien die Restenose bzw. fehlende Restenose nach sechs bzw. zwölf Monaten. Die in den verschiedenen Studien ähnlichen Endpunkte und ihre relativ gleiche statistische Power ermöglichen einen guten Vergleich der Studienaussagen. Allerdings wird die Forschungshypothese mit entsprechender Kalkulation der Teilnehmerzahl nur in vier Studienpublikationen^{13, 26, 37, 40} angegeben, was die Frage aufkommen lässt, ob in den anderen Studien^{22, 30, 42} diese Primärendpunkte wirklich vor der Studiendurchführung definiert worden sind.

Neben der Überprüfung der Forschungshypothese (Widerlegung bzw. keine Widerlegung der Null-Hypothese) ist die statistische Präzision des Effektschätzers (Schärfe der Konfidenzintervalle) der wichtigste Ergebnisparameter. Die Präzision der Studien sowie die statistische Trennscharfe hängen von der Größe der Studienarme und von den angenommenen Eintrittswahrscheinlichkeiten der in diesen Studien untersuchten Ereignisse ab.

Es ist anzumerken, dass signifikante Studienergebnisse nicht überschätzt werden sollten. Sie können durch Zufall (alpha-Fehler) oder durch systematische Fehler (Bias) z. B. durch das Studiendesign entstehen und so zu Verzerrungen der Studienergebnisse zugunsten der einen oder anderen Behandlungsalternative führen. Bei der Betrachtung sekundärer Endpunkte soll die Signifikanzprüfung bzw. die Berechnung der Konfidenzintervalle je nach Anzahl dieser Endpunkte entsprechend korrigiert werden, was in den Studien in der Regel nicht erfolgt. Bei signifikanten Ergebnissen mit einem nahe bei 1,0 liegenden und schmalen (präzisen) 95 % Konfidenzintervall muss außerdem bedacht werden, dass der wahre Wert für die Klinik trotzdem wenig relevant sein kann.

Zu erwähnen ist auch, dass nicht signifikante Studienergebnisse nicht als Nachweis fehlenden Unterschieds zwischen den Alternativen überbewertet werden sollten, da die Studie auch einfach keine ausreichende statistische Power zum Nachweis dieser Hypothese besitzen kann. Es muss daher bei nicht signifikanten aber wenig präzisen Ergebnissen (Resultate mit breiten 95 % Konfidenzintervallen) bedacht werden, dass der wahre Wert doch relevant sein könnte. Je seltener die Ereignisse vorkommen (meistens Sicherheitsparameter), desto größer soll die Patientenzahl in den Studien sein, um entsprechende Power zu erreichen.

6.6.1.1.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Bezugspopulationen und Technologie-modifikationen (interne Validität)

Nicht ausreichend ist die Beschreibung des Rekrutierungsprozesses an den Studien. Der Anteil der eine Randomisierung ablehnenden Patienten bleibt für alle Studien unbekannt und es ist daher unklar, inwieweit die randomisierten Patienten der Bezugspopulation entsprechen. Sowohl die Patienten mit besseren als auch mit schlechteren klinischen Prognosen können die Randomisierung für die Studie ablehnen.

Alle einbezogenen Studien werden von den Studienautoren als RCT angegeben und gehören damit der höchsten Evidenzstufe an (d. h. hohe Zuverlässigkeit der Ergebnisse)⁴. Inwiefern die Aufteilung der Patienten in die jeweiligen Studiengruppen in den Studien tatsächlich verdeckt erfolgt, kann im Nachhinein nicht überprüft werden. Daher wird von einer vorhandenen Glaubwürdigkeit der Studien ausgegangen. Die Methode der Randomisierung wird nur in drei Publikationen^{22, 26, 37} beschrieben. Erfolgt in den Studien keine verdeckte Zuordnung, dann kann die Gefahr eines Selektionsbias sowohl durch eine selektierte Teilnahme der Patienten als auch durch eigene Präferenzen der Ärzte bei der Therapieauswahl nicht ausgeschlossen werden.

Für drei Studien^{26, 30, 37} gibt es keine Angaben zum Unterschied in Patientencharakteristika zwischen den Studiengruppen, vier weitere RCT^{13, 22, 40, 42} können keinen Unterschied in den Patientencharakteristika zwischen den Gruppen nachweisen. Bei beiden zusammengefassten Bewertungen jeweils zweier Studien^{11, 39} werden einzelne Unterschiede festgestellt, d. h. in diesen Auswertungen kann man einigen Studienergebnisse diese Unterschiede zuschreiben (Selektionsbias). Dasselbe gilt auch für die Studien, die nur eine kleine Anzahl der Ausgangscharakteristika zwischen den Therapiegruppen vergleichen bzw. darlegen.

Eine Scheinbestrahlung zum Zweck der Patientenverblindung wird in drei Studien durchgeführt^{22, 30, 40}. In diesen Studien werden sowohl die Patienten als auch die Untersucher verblindet. In einer weiteren Studie²⁶ wird ausschließlich die Datenerhebung verblindet. Eine fehlende Verblindung kann durch die Präferenzen der Untersuchenden bzw. der Ergebnisauswerter zu einer Überschätzung der Erfolg versprechenderen Therapie und folglich zu Verzerrungen in diesen Studien führen (Informationsbias, sog. Detection Bias). Das Problem der Wirksamkeitsüberschätzung von Erfolg versprechenderen Therapien kann auch durch ein Unsicherheitsgefühl bei den Patienten verstärkt werden, sodass die Patientenzuweisung zur Brachytherapie bzw. keiner Brachytherapie einen starken psychologischen Effekt bedingen kann. Das Wissen über die Intervention kann entweder zu einem höheren Sicherheits- oder Unsicherheitsgefühl führen und folglich die Schmerzwahrnehmung sowie die Reinterventionsschwelle beeinflussen (Einfluss auf die Rate der Claudicatio intermittens und auf die Reinterventionsrate).

In den Studien wird meistens eine per-Protokoll-Analyse dargestellt, nach der vom im Behandlungsprotokoll vorgesehenen Therapie abweichende Patienten (engl.: departures) aus der Analyse ausgeschlossen werden. Der Einfluss der zurückgetretenen bzw. im Nachhinein aus der Analyse ausgeschlossenen Patienten auf die Studienergebnisse (Selektionsbias) - in drei Studien^{13, 37, 40} werden mehrere Patienten mit nicht erfolgreichen Ergebnissen nach Ballondilatation bzw. Stenting aus der Bewertung im Nachhinein ausgeschlossen - kann ziemlich groß sein. In den durchgeführten Metaanalysen aus Intention-to-treat-Daten werden solche ausgeschlossene Patienten als Rückfallpatienten (bzw. Therapieversager) betrachtet.

Zwar erhalten nicht alle Patienten in vollem Umfang im Laufe des gesamten Follow-up die ihrem Studienarm zugewiesene Therapie (engl.: departures), doch ihre Outcomes werden bei der Intention-to-treat-Auswertung dem anfänglichen Arm zugerechnet, was dem Studiendesign eines RCT entspricht. Es wird in diesen Studien nicht die Wirksamkeit der Therapie „an sich“ analysiert, sondern die Ergebnisse der Therapieeinweisung modelliert¹².

Nur zwei Studien^{30, 42} präsentieren Daten für alle zunächst einbezogenen Patienten, bei weiteren Studienbewertungen^{13, 22, 26, 37, 40} liegt die Vollständigkeit der Daten im klinischen Follow-up bei ca. 82 bis 95 %. Die Gründe für den Ausschluss sind meistens eine nicht erfolgreiche Ballondilatation, Absage der Beteiligung an der Studie oder Loss-to-Follow-up-Angiografie im Follow-up ist kein obligatorischer Bestandteil des Studienprotokolls in allen Studien. Die Unvollständigkeit der Follow-up kann die Ergebnisse der Studien verzerren (engl.: attrition bias bzw. exclusion bias). Dies ist

besonders beim angiografischen Follow-up wichtig, weil ein großer Anteil der Patienten mit diesen Methoden nicht untersucht wird. Da sowohl mehr Patienten mit besserem bzw. mit schlechterem Behandlungsergebnis zu den sog. Loss-to-Follow-up zählen können, kann dies systematisch sowohl zur Unter- als auch zur Überschätzung des Effekts einer Therapie führen.

Die durchgeführten Studien sind nicht gleich in Bezug auf das untersuchte Patientenkollektiv (Anteil Patienten in unterschiedlichen PAVK-Stadien, Patientenanteil mit de-novo- bzw. mit restenotischen Läsionen, durchschnittliche Stenosenlänge), Methode der Durchführung der Brachytherapie (Bestrahlungsdosis und Homogenität, d. h. Zentrierung), Definition der Endpunkte, Methode der Endpunktanalyse sowie der Dauer des Follow-up. Deswegen sind die aus diesen Studien ermittelten Effekte nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Es kann allerdings kein statistisch signifikanter und auch kein deutlich sichtbarer Trend bei der Betrachtung von Studienergebnissen in Abhängigkeit von mehreren untersuchten Parametern beobachtet werden (verschiedene Patientengruppen, Bestrahlungsdosen und ihre Homogenität). Dies spricht nicht dafür, dass die Studienergebnisse von diesen Parametern – zumindest bei dieser Datengenauigkeit – abhängig sind.

Die Validität der in vorliegender Analyse durchgeführten Informationssynthese hängt in erster Linie von der Validität der einzelnen Studien ab. Außerdem gibt es eine Unsicherheit dadurch, dass einige Intention-to-treat-Daten innerhalb der Studien rekonstruiert werden, wobei ausgeschlossene Patienten als Rückfallpatienten betrachtet werden. Auch durch die Kombination von Ergebnissen der Studien mit etwas unterschiedlichen Studienpopulationen, Technologiemodifikationen, Endpunktdefinitionen und Zeitpunkten der Follow-up-Untersuchungen könnte trotz angewendetem Random-Effekt-Modell der Metaanalyse die kombinierte Effektschätzer etwas beeinflusst werden.

6.6.1.1.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und Technologiemodifikationen (externe Validität)

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den vorliegenden Studien auf andere Populationen bzw. Technologiemodifikationen soll in Hinblick auf zwei Aspekte diskutiert werden.

Eine Frage ist die Übertragbarkeit der überwiegend im Ausland durchgeführten Studien auf die Situation in Deutschland, da nur eine kleine von sieben Studien in Deutschland durchgeführt wird, dagegen drei in Österreich und zwei in der Schweiz. Die Studienergebnisse sind zwar gesundheitssystemisch beeinflusst, dürften aber, was den technischen Standard betrifft, problemlos auf die Realität in Deutschland übertragbar sein.

Ein weiterer Aspekt ist die Übertragbarkeit auf die in den RCT nicht berücksichtigten Populationen und Technologiemodifikationen (Generalisierbarkeit bzw. Extrapolation).

Werden nur selektierte Patientengruppen in einer Studie berücksichtigt, können einige Nachteile entstehen. Einerseits kann die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die ausgeschlossenen Patientengruppen nicht angemessen sein. Dies kann dazu führen, dass in der Praxis Patienten mit schlechterem Risikoprofil der Intervention unterzogen werden und die Ergebnisse schlechter ausfallen. Andererseits ist es auch möglich, dass im klinischen Alltag bei Patienten mit anderen Risikoprofilen auch bessere Ergebnisse erzielt werden können. Es besteht dabei die Möglichkeit, dass effektive Maßnahmen den Patienten vorenthalten werden, die von der Maßnahme profitieren würden, aber von der Studie ausgeschlossen sind²⁹.

6.6.1.2 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

6.6.1.2.1 Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation

Im Fall einer Entscheidung für oder gegen eine Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation ist von einer Reduktion der Restenoserate im mittelfristigen Follow-up von sechs bis zwölf Monaten auszugehen. Dafür sprechen die Ergebnisse für primäre Endpunkte zweier einzelner Studien und die Ergebnisse der Metaanalyse von drei Studien. Diese drei Studien scheinen aus methodischer Sicht zuverlässig zu sein, insbesondere da in zwei zur besseren Verblindung die Scheinbestrahlung verwendet wird. Erwartungsgemäß ist die in der Metaanalyse ermittelte Risikoreduktion weniger stark bei der Intention-to-treat- als bei der per-Protokoll-Auswertung, RR = 0,62 (95 % CI: 0,46 bis 0,84) vs. RR = 0,47 (95 % CI: 0,33 bis 0,69). Der Ausschluss von Patienten aus der Bewertung nach einer

Randomisierung ist problematisch, deswegen werden bei der vorliegenden Analyse neben per-Protokoll-Ergebnissen die Intention-to-treat-Daten für einige Studien nachkonstruiert, wobei diese Patienten als Rückfallpatienten (bzw. Therapieversager) betrachtet werden. Signifikante Resultate für beide Auswertungsmethoden stärken die Aussagekraft dieser Ergebnisse.

Die Aussagekraft der Subgruppenanalysen ist aus methodischer Sicht eingeschränkt (fehlende Vergleichbarkeit der Gruppen, nicht ausreichende statistische Power etc.). Konsistent niedrige Restenoserate nach einer Brachytherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe in einem RCT für mehrere Subgruppen der Patienten (Diabetiker oder Nichtdiabetiker, de-novo- oder restenotische Läsionen, Stenosen oder Gefäßverschlüsse, 4 bis 10 cm lange oder über 10 cm lange Läsionen) und signifikante Ergebnisse für einige dieser Subgruppen lassen mit gewisser Sicherheit die ermittelten Ergebnisse für alle untersuchten Patientensubgruppen übertragen.

Entsprechend diesen Ergebnissen liegt in einer Studie auch die Rate an kumulierter klinischer Durchgängigkeit der Gefäße bei der Brachytherapie nach zwölf Monaten signifikant höher. Auch nach 24 Monaten bleibt laut Angaben einer anderen Studie die kumulierte Durchgängigkeit des revaskularisierten Gefäßsegments nach einer Brachytherapie häufiger als ohne Brachytherapie erhalten. Der Unterschied in den Raten an wiederholten Revaskularisationen kann weder in den einzelnen Studien noch in der Metaanalyse dieser Studien im mittelfristigen Follow-up (nach sechs bzw. zwölf Monaten) festgestellt werden.

Nach fünf Jahren kann nicht mehr von einer Reduktion in der Rate an erneuerten Restenosen und in der Rate erneuter Revaskularisationen nach einer Brachytherapie ausgegangen werden (sog. „catch-up“ Phänomen, Nachholeffekt). Ein wichtiges Ergebnis des Einsatzes einer Brachytherapie ist die Verlängerung der Zeit bis zum Rezidiv. Im Durchschnitt ist diese um zehn Monate länger, Ergebnisse sind signifikant, allerdings sind Konfidenzintervalle nicht angegeben. Die Sterblichkeit und die Rezidivrate bezüglich der klinischen Symptomatik nach fünf Jahren im Durchschnitt um ca. ein Drittel niedriger (allerdings nicht signifikant) in der Brachytherapiegruppe. Dieser Trend sollte noch in den weiteren Auswertungen überprüft werden.

6.6.1.2.2 Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach einer perkutanen transluminalen Angioplastie mit möglichem Stenteinsatz

Bei der Zuweisung von PAVK-Patienten für eine Ballondilatation ist es unvermeidbar, dass bei einigen Patienten wegen Dissektionen bzw. unbefriedigender Ergebnisse ein Stent implantiert wird. Da bislang in der Brachytherapie nach Stenting kein Vorteil nachgewiesen ist (siehe unten), werden die Ergebnisse in den beiden Studienarmen ähnlicher als nach PTA ohne Stenting. Die Risikoreduktion der Restenoserate ist deshalb weniger stark ausgeprägt in den Metaanalysen von Studien zum Vergleich der beiden Technologien nach PTA als in der Metaanalyse von Studien zum Vergleich dieser Technologien nach einer erfolgreichen Ballondilatation sowohl bei den per-Protokoll- als auch bei den Intention-to-treat-Auswertungen.

Trotzdem kann bei der Entscheidung für oder gegen eine Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz ebenfalls von einer Reduktion der Restenoserate nach einer Brachytherapie ausgegangen werden. Dafür sprechen die Ergebnisse für den primären Endpunkt einer Studie und die Resultate der Metaanalyse von drei Studien. Die drei zugrunde gelegten Studien scheinen aus methodischer Sicht allerdings weniger zuverlässig als die Studien für die Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation zu sein, insbesondere da keine Studie die Scheinbestrahlung verwendet. Die Risikoreduktion ist auch hier erwartungsgemäß weniger stark ausgeprägt bei der Intention-to-treat-Analyse als bei der per-Protokoll-Auswertung, RR = 0,58 (95 % CI: 0,42 bis 0,80) vs. RR = 0,76 (95 % CI: 0,61 bis 0,95), was wiederum die Problematik des Patientenausschlusses aus der Bewertung nach einer Randomisierung widerspiegelt. Entsprechend dieser Ergebnisse ist auch ein häufigeres Überleben ohne Claudicatio intermittens nach sechs Monaten beim Einsatz der Brachytherapie zu erwarten.

Die signifikanten Ergebnisse für die Reduktion der Raten an wiederholten Revaskularisationen sollten dagegen insbesondere hinsichtlich fehlender Vortäuschung der Verblindung in den Studien und fehlender Intention-to-treat-Daten sehr vorsichtig interpretiert werden. Falls dieser Effekt wirklich vorhanden ist, wird seine Größe vermutlich weniger stark als in der Metaanalyse ermittelt ausfallen.

Nach drei Jahren kann nach heutiger Datenlage nicht vom Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Interventionen ausgegangen werden.

Als wesentliche Komplikation der Brachytherapie bei Patienten mit Stentimplantation werden in einer Studie bei ca. jedem vierten solcher Patienten im Vergleich zu keinem Patient ohne Brachytherapie nach Stentimplantation späte thrombotische Verschlüsse nach Absetzung der Behandlung mit Clopidogrel beobachtet. Dieser Effekt wird in der Studie beim Einsatz der Brachytherapie nach Stenting auch beobachtet (siehe unten).

6.6.1.2.3 Brachytherapie vs. keine Brachytherapie nach Stenting

Es liegt nur eine Studie zum Vergleich von Brachytherapie gegenüber keiner Brachytherapie nach Stenting vor, in der Stenting im Fall unbefriedigender Ergebnisse nach einer Ballondilatation durchgeführt worden ist. Laut den Resultaten dieser Studie ist nicht von einer Reduktion der Restenoserate nach einer Brachytherapie im Follow-up nach sechs Monaten auszugehen. Die in den Metaanalysen aus per-Protokoll- und Intention-to-treat-Daten ermittelten Durchschnittswerte liegen nahe bei 1, die 95 % CI sind allerdings wegen insgesamt niedriger Patientenanzahl ziemlich breit, d. h. eine fast doppelte Risikoreduktion bzw. eine Risikozunahme ist nicht auszuschließen, $RR = 0,96$ (95 % CI: 0,54 bis 1,72) und $RR = 1,12$ (95 % CI: 0,67 bis 1,87).

Dementsprechend gibt es auch keine Nachweise für die Beeinflussung der Rate an klinischer Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße und der Rate an wiederholten Revaskularisationen nach sechs Monaten. Auch beim Follow-up nach zwölf und nach 24 Monaten sind nach heutiger Datenlage keine Effekte durch Brachytherapie zu erwarten. Dafür sprechen die Studienergebnisse für die Rezidivrate und die Rate an klinischer Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße nach zwölf Monaten sowie für die Rate an kumulativer Durchgängigkeit der Gefäße und die Rate an klinischer Durchgängigkeit der revaskularisierten Gefäße nach 24 Monaten.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist von häufigeren frühzeitigen thrombotischen Gefäßverschlüssen und von häufigeren späten thrombotischen Gefäßverschlüssen nach Brachytherapie auszugehen. Diese Thrombosen in den Studien erfolgen gehäuft nach Absetzung von Clopidogrel und sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen. Der mögliche Effekt der Brachytherapie auf eine Thrombosenbildung muss beim Einsatz dieser Technologie immer beachtet werden.

6.6.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

6.6.2.1 Methodische Aspekte

Für den vorliegenden HTA-Bericht wird eine systematische Literaturrecherche nach publizierten gesundheitsökonomischen Studien mit einer breit angelegten Suchstrategie in den wichtigsten medizinischen und gesundheitsökonomischen Datenbanken durchgeführt, zu denen die DAHTA@DIMDI Zugang hat. Um relevante Studien nicht zu übersehen, wird die Suchstrategie für den gesundheitsökonomischen Teil nicht auf randomisierte Studien eingeschränkt. Trotz der breit angelegten Suchstrategie kann keine entsprechende gesundheitsökonomische Studie identifiziert werden.

Zur Abschätzung gesundheitsökonomischer Konsequenzen der Zuweisung für eine Brachytherapie nach PTA bei PAVK wird eine eigene gesundheitsökonomische Modellierung mit aktuellen klinischen Annahmen aus der eigenen Metaanalyse und den Kostenannahmen für Deutschland von 2007 aus einer eingeschränkten gesamtgesellschaftlichen Perspektive mit einem Zeithorizont von bis zu einem Jahr durchgeführt. Bei dieser Modellierung werden die Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen, Kosten des Arbeitsausfalls sowie intangible Kosten nicht berücksichtigt, da diesbezügliche Daten aus den Studien fehlen.

Der Vorteil von Modellierungen liegt in der Möglichkeit der Zusammenführung klinischer Evidenz aus verschiedenen Quellen sowie in der Anwendung von aktuellen und auf das jeweilige Gesundheitssystem bezogenen Ressourcenverbräuchen und Kostengrößen. Die ermittelten Ergebnisse sind von der Modellstruktur abhängig. Je realitätsnäher die getroffenen Annahmen im jeweilig analysierten Gesundheitskontext sind und je plausibler das Modell ist, desto präziser sind die Aussagen der Modelle (zumindest) für das entsprechende Gesundheitssystem. Das angewendete Modell bezieht nur die wichtigsten Zusammenhänge des Versorgungsgeschehens mit ein.

Ein wichtiger Aspekt bei den Modellierungen ist die Möglichkeit der Übertragung von Daten aus internationalen Studien – drei von sieben zu Grunde gelegten Studien werden in Österreich und zwei in der Schweiz durchgeführt – auf den deutschen Versorgungskontext. Mit großer Sicherheit lassen sich Teilaspekte des Versorgungsgeschehens insbesondere klinische Parameter wie z. B. die angewendete Brachytherapiedosis aus diesen Ländern auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Es liegt aber kein validiertes Instrument für eine systematische Bewertung der Übertragbarkeit des gesamten Versorgungsgeschehens und deren inhärenten Grad an Unsicherheit vor.

Die klinischen Annahmen, die bei der Modellierung angewendet werden, basieren auf den Metaanalysen primärer RCT und sind deshalb von der Validität dieser Studien abhängig. Die methodischen Aspekte zu den eingeschlossenen RCT sind bereits in der Diskussion der medizinischen Bewertung beschrieben (6.6.1.1). Zur Kostenermittlung werden die deutschen G-DRG einbezogen. Die Kostenparameter in den G-DRG werden insgesamt aus ca. 200 repräsentativen Krankenhäusern erhoben, die an der Kalkulation zur Weiterentwicklung des G-DRG-Systems teilnehmen. Diese Kosten repräsentieren nur eine Annäherung an die in der Realität anfallenden Kosten, die von Klinik zu Klinik und von Fall zu Fall unterschiedlich ausfallen können.

Die Anwendung klinischer Annahmen aus der aktuellen Metaanalyse der RCT ermöglicht bei der gesundheitsökonomischen Modellierung den höchsten Evidenzgrad (höchste Zuverlässigkeit) aus medizinischer Sicht für die ermittelten Ergebnisse, sofern die Ergebnisse einzelner Studien nicht verzerrt sind (6.6.1.1). Die Anwendung von aktuellen Kostenannahmen für Deutschland von 2007 über die entsprechenden G-DRG ermöglicht außerdem eine gute Annäherung an das reelle, kontextbezogene kostenseitige Versorgungsgeschehen zur Anwendung der Brachytherapie bei PAVK.

6.6.2.2 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

Ein Bewertungsrelationswert für eine PTA mit intravaskulärer Brachytherapie bei PAVK existiert in der aktuellen G-DRG-Fassung¹⁹ nicht. Deswegen werden bei der vorliegenden Analyse die Zusatzkosten der Brachytherapie bei PAVK aus den entsprechenden G-DRG für PTA mit und ohne Brachytherapie der Koronargefäße geschätzt. Diese Kosten betragen ungefähr 1.655 bis 1.767 Euro. Es liegt kein Hinweis vor, dass die Zusatzkosten einer Brachytherapie bei PAVK sich relevant von den Zusatzkosten einer Brachytherapie bei Koronargefäßen unterscheiden.

In der Metaanalyse mit Intention-to-treat-Daten kann ausschließlich eine Reduktion der Restenoserate durch eine Brachytherapie nach einer PTA im Follow-up nach sechs bis zwölf Monaten nachgewiesen. Deswegen werden bei der gesundheitsökonomischen Analyse für vermiedene Restenosen die Zusatzkosten einer Brachytherapie den vermiedenen Restenosen gegenüber gestellt.

Laut vorliegenden Ergebnissen ist nicht von einer Reduktion der Restenoserate durch Brachytherapie nach Stenting, das im Fall unbefriedigender Ergebnisse nach einer Ballondilatation durchgeführt wird, auszugehen. Dementsprechend zeigt die gesundheitsökonomische Bewertung im Durchschnitt Dominanz für das Stenting ohne Brachytherapie. Falls die Brachytherapie sich in weiteren Studien doch als wirksam in Bezug auf die Restenoserate erweisen sollte (Untergrenze des 95 % CI liegt unter 1), kann mit Zusatzkosten von über 14.417 bzw. 15.393 Euro pro vermiedener Restenose gerechnet werden.

Das inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnis beträgt anhand der ermittelten Ergebnisse zwischen 5.970 und 21.514 Euro (95 % CI) pro vermiedene Restenose im Fall des Einsatzes einer Brachytherapie ausschließlich nach erfolgreicher Ballondilatation und 11.709 bis 97.509 Euro (95 % CI) bei Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz (bei unzureichenden Ergebnissen der Ballondilatation), wodurch die Resultate der Brachytherapie nach Stenting bei einigen Patienten mitgezählt werden. Die ermittelten Ergebnisse für eine Brachytherapie ausschließlich nach erfolgreicher Ballondilatation sind relevanter als für eine Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz, da aufgrund fehlender Wirksamkeit der Brachytherapie nach Stenting diese Patienten nicht bestrahlt werden sollten.

Ob eine Brachytherapie bei PAVK kostenwirksam ist bzw. sein kann, ist nicht eindeutig zu beurteilen. In Deutschland gibt es im Gegensatz z. B. zum britischen System, in dem Schwellengrößen der

Kosteneffektivität bei der Technologiebewertung als Orientierungshilfe gelten, bislang keine solchen Schwellengrößen.

Zwar setzen Siebert et al.³⁴ in ihrer gesundheitsökonomischen Bewertung eine Schwellengröße im Sinn einer Arbeitsdefinition von 60.000 Euro/QALY fest, diese orientiert sich am Zugewinn in QALY, zu dem keine Daten aus den Studien im vorliegenden Bericht existieren und sich darüber hinaus an Zahlungsbereitschaften in den vereinigten Staaten von Amerika (USA) orientieren. Siebert et al.³⁴ errechnen, ausgehend von einem Rechenansatz von Berry et al.³, eine gesellschaftliche Zahlungsbereitschaftsgrenze in Höhe von 14.400 Euro pro vermiedener Restenose, indem 0,24 QALY pro vermiedener Revaskularisation in ihre als Arbeitsdefinition dienende Zahlungsbereitschaft von 60.000 Euro/QALY eingehen. Dieser Ansatz kann zumindest als unverbindliche Referenzgröße zur Beurteilung der Kosteneffektivität von Brachytherapie bei PAVK dienen, d. h. ein Kosteneffektivitätsverhältnis unter 14.400 Euro pro vermiedene Restenose kann als kosteneffektiv betrachtet werden.

Im Fall einer Brachytherapie ausschließlich nach erfolgreicher Ballondilatation bzw. nach PTA mit möglichem Stenteinsatz liegt der genannte Schwellenwert für das inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnis pro vermiedener Restenose (14.400 Euro) innerhalb der ermittelten 95 % CI. Das bedeutet, dass die Frage nach der Kostenwirksamkeit der Brachytherapie nach Einsatz der Ballondilatation nicht eindeutig geklärt ist. Bei der Brachytherapie nach Stenting ist dies auch in der besten Konstellation nicht erreichbar, da diese Schwellengröße außerhalb der 95 % CI liegt.

Bei der Verwendung von per-Protokoll-Auswertungsdaten für vermiedene Revaskularisationen (keine Intention-to-treat-Daten vorliegend) können auch die gesamten Zusatzkosten pro Patient und das inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnis pro vermiedener Revaskularisation bei der Einweisung für eine Brachytherapie abgeschätzt werden. Diese Zusatzkosten betragen zwischen 1.256 und 1.799 Euro bei Brachytherapie nach erfolgreicher Ballondilatation, zwischen 1.350 und 1.696 Euro bei Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz und zwischen 1.204 und 2.188 Euro bei Brachytherapie nach Stenting (entsprechend den Ergebnissen für das 95 % CI). Kostenersparnisse sind aus der aktuellen Datenlage in keinem der geschilderten Szenarien zu erwarten.

Bei Brachytherapie nach Stenting kann das inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnis pro vermiedener Revaskularisation in der besten Konstellation 6.486 Euro betragen, bei Brachytherapie ausschließlich nach erfolgreicher Ballondilatation im günstigsten Fall 7.655 Euro (Untergrenzen der 95 % CI), ggf. kann die Intervention ohne Brachytherapie auch dominant sein. Bei Brachytherapie nach PTA mit möglichem Stenteinsatz liegt dieses inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnis zwischen 10.767 und 58.065 Euro. Es ist hier zu erwähnen, dass erwartungsgemäß die Einbeziehung von Intention-to-treat-Auswertungsdaten den Wirksamkeitseffekt mildern und folglich das inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnis steigern würde, d. h. zu einer Verschlechterung der Relation für Brachytherapie führen würde.

Da Restenosen innerhalb der Skala schwerwiegender klinischer Ereignisse (z. B. Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation) vom klinischen Schweregrad her eher geringer als die anderen Ereignisse einzuordnen sind, kann nach Meinung von Siebert et al.³⁴ der Grenzwert von 14.400 Euro pro vermiedene Restenose auch als konservativer Schwellenwert pro vermiedene Revaskularisation angesehen werden. Einige Autoren^{15, 18} favorisieren für Interventionen wie Brachytherapie und Stenting im kardiologischen Bereich eine interventionsspezifische Schwellengröße für die Kosteneffektivität in Höhe von < 10.000 USD pro vermiedener wiederholter Revaskularisation (Zahlen aus 2002 und 2004, umgerechnet ohne Berücksichtigung von Kaufkraftparitäten ca. 9.500 Euro am 01.01.2003, ca. 7.952 Euro am 01.01.2004). Theoretisch wäre eine Kostenwirksamkeit der Brachytherapie sowohl nach Ballondilatation als auch nach Stenting unter Anwendung dieser Schwellenwerte auch für vermiedene Revaskularisationen erreichbar, da diese Werte innerhalb der ermittelten 95 % CI liegen. Weitere Studien könnten zu dieser Fragestellung Klarheit schaffen.

6.6.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Es kann bei der Literaturrecherche keine relevante Publikation primär zu ethischen Aspekten identifiziert werden, deswegen kann über ethische Aspekte beim Einsatz von Brachytherapie bei PAVK nur diskutiert werden.

Der Zugang von verschiedenen sozialen Schichten und ethnischen Gruppen zu Brachytherapie bei PAVK scheint in Deutschland nicht eingeschränkt zu sein. Wichtig ist beim Einsatz von Brachytherapie wie bei allen anderen Interventionen die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten nur so wenig wie möglich einzuschränken. Aus dieser Sicht ist die „partizipative Entscheidungsfindung“ bei der Patient-Arzt-Beziehung bei der Entscheidung für oder gegen eine Brachytherapie von besonderer Bedeutung.

Eine Limitierung für den weitverbreiteten Einsatz der Brachytherapie aus organisatorischer Sicht stellt bei Verwendung des Gammastrahlers die Notwendigkeit der räumlich nahen Verknüpfung von Katheter- und Brachytherapieabteilung dar. Dieses Problem könnte – ähnlich wie bei koronaren Interventionen – bei Verwendung eines im Katheterlabor einsetzbaren Betastrahlers gelöst werden. Diesbezügliche Ergebnisse von bisher nicht publizierten Pilotstudien scheinen vielversprechend²⁴.

Es liegen keine Daten für Deutschland über juristische Folgen der Brachytherapieanwendung bei PAVK vor. In den USA ist die erste und bisher auch einzige Indikation, für die die intravaskuläre Strahlentherapie von der Food and Drug Administration zugelassen ist, die „In-Stent-Rezidivstenose“ im Bereiche der Koronargefäße²⁴. Ob juristische Auswirkungen in den USA sowohl beim Einsatz von Brachytherapie bei als nicht gesichert geltenden Indikationen der PAVK und folgenden Komplikationen als auch bei fehlendem Einsatz bei als gesichert geltenden Indikationen mit folgender Gefäßstenose zu befürchten¹⁸ sind, ist unwahrscheinlich, da beide Optionen nicht unter die dort geltenden Definitionen von Kunstfehlern fallen. Diese sieht eine Abweichung von der örtlichen Standardpraxis (keine Leitlinien vorhanden) und nachfolgender Körperverletzung vor, die anderweitig nicht vorkäme. Eine informierte Einwilligung der Patienten und Dokumentation ist ein wichtiger Aspekt bei der Einweisung für eine Brachytherapie von PAVK-Patienten. In Deutschland darf die Brachytherapie bei PAVK in Krankenhäusern angewendet werden.

6.7 Beantwortung der Forschungsfragen

6.7.1 Medizinische Bewertung

- Ist die medizinische Wirksamkeit der intravaskulären Brachytherapie bei PAVK bewiesen? Wie gestalten sich die medizinische Wirksamkeit des Einsatzes von Brachytherapie nach PTA und die Komplikationsraten im Vergleich zu keiner oder einer anderen Intervention?

Es gibt Nachweise für eine Reduktion der Restenoserate durch Brachytherapie bei PAVK-Patienten nach erfolgreicher Ballondilatation im mittelfristigen Follow-up von sechs bis zwölf Monaten. Die Effektgröße ist mittelstark, bei jedem zweiten bis jedem sechsten Patienten wird eine Restenose vermieden (95 % CI für RR von 0,46 bis 0,84). Diese Aussage lässt sich mit gewisser Sicherheit für alle untersuchten Patientensubgruppen übertragen. Die Raten an kumulierter Durchgängigkeit der Gefäße, an Überleben ohne Claudicatio intermittens und an Überleben ohne Revaskularisationen kann bei der Brachytherapie ein bis zwei Jahre nach der Primärintervention erhöht bleiben. Nach fünf Jahren soll nicht mehr von einer Reduktion der Restenoserate nach einer Brachytherapie ausgegangen werden, die Zeit bis zum Rezidiv wird nach der Brachytherapie allerdings verlängert.

Allerdings sind keine Reduktion der Restenoserate und keine Verbesserung in anderen Parametern durch Brachytherapie nach Stenting aus der aktuellen Datenlage zu erwarten. Weitere Studien könnten die vorliegenden Ergebnisse präzisieren. Außerdem ist von häufigeren frühzeitigen thrombotischen Gefäßverschlüssen und von häufigeren späten thrombotischen Gefäßverschlüssen durch Brachytherapie nach Stenting auszugehen. Diese Thrombosen erfolgen gehäuft nach Absetzung von Clopidogrel und sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen.

6.7.2 Ökonomische Bewertung

- Wie gestaltet sich die Kostenwirksamkeit des Einsatzes von intravaskulärer Brachytherapie bei PAVK im Vergleich zu keiner oder einer anderen Intervention?

Es sind bei heutiger Datenlage keine Kostenersparnisse durch Brachytherapie sowohl nach einer Ballondilatation als auch nach Stenting bei PAVK-Patienten zu erwarten.

Bei einer Brachytherapie nach Ballondilatation unter Anwendung eines Schwellenwertes in Höhe von 14.400 Euro für das inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnis pro vermiedener Restenose ist die Frage nach der Kostenwirksamkeit nicht eindeutig geklärt (Schwellenwert liegt innerhalb des 95 % CI, 5.970 bis 21.514 Euro). Bei der Brachytherapie nach Stenting ist dieser Schwellenwert auch in der besten Konstellation nicht erreichbar, da er außerhalb des 95 % CI liegt.

Theoretisch wäre eine angemessene Kostenwirksamkeit auch pro vermiedene Revaskularisation bei einer Brachytherapie sowohl nach Ballondilatation als auch nach Stenting erreichbar (Schwellenwert liegt innerhalb der ermittelten 95 % CI), mit gewisser Wahrscheinlichkeit könnte allerdings die Intervention ohne Brachytherapie aber auch dominant sein (Grenze der 95 % CI im negativen Bereich). Weitere Studien könnten zu dieser Fragestellung mehr Klarheit schaffen.

6.7.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung

- Welche spezifischen ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz der intravaskulären Brachytherapie bei PAVK zu beachten?

Es gibt keine Hinweise, dass bei Brachytherapieeinsatz bei PAVK-Patienten ethisch-soziale bzw. juristische Konsequenzen zu befürchten sind. Wichtig ist, die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten so wenig wie möglich einzuschränken und den Zugang zur Brachytherapie für alle sozialen Schichten zu garantieren. Die informierte Einwilligung der Patienten soll dabei dokumentiert werden.

6.8 Schlussfolgerungen

Aus medizinischer Sicht kann der Einsatz von Brachytherapie nach einer erfolgreichen Ballondilatation bei PAVK zu mittelfristiger Verbesserung der Gefäßdurchgängigkeit (Reduktion der einjährigen Restenoserate) und zu Verlängerung der Zeit bis zum Rezidiv empfohlen werden. Das mögliche Auftreten verschiedener Nebenwirkungen, darunter strahleninduzierter Tumoren, soll dabei noch überprüft werden. Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist die Frage zur Kostenwirksamkeit der Brachytherapie nach einer Ballondilatation anhand der aktuellen Datenlage noch nicht geklärt.

Der Einsatz von Brachytherapie nach Stenting bei PAVK kann anhand aktueller Datenlage sowohl aus medizinischer als auch gesundheitsökonomischer Sicht nicht empfohlen werden. Weitere Studien können zu dieser Frage mehr Klarheit schaffen.

Die informierte Einwilligung der Patienten ist ein wichtiger ethischer Aspekt beim Einsatz von Brachytherapie.

6.9 Literaturverzeichnis

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 3. Auflage ed. 2004.
2. Aung P, Maxwell H, Jepson R, Price J, Leng G. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (Issue 4. Art. No: CD000123).
3. Berry E, Kelly S, Hutton J, Lindsay HSJ, Blaxill JM, Evans JA, et al. 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): 1-108. 2000.
4. Center for Evidence Based Medicine (CEBM). Levels of Evidence. www.cebm.net (20.06.2006).
5. DAHTA@DIMDI: Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten. Köln, Deutschland, 2006.
6. Deutsche Gesellschaft für Angiologie. Diagnostik und Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit der Becken-Beinarterien. *Vasa* 2001; 30(Suppl.57).
7. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik e. V.: Leitlinie zu Medizinphysikalischen Aspekten der intravaskulären Brachytherapie. 2001.
8. Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa* 2004; 33(4): 183-189.
9. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch HJ. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172(1): 95-105.
10. Diehm N, Baumgartner I, Jaff M, Do DD, Minar E, Schmidli J, Diehm C, Biamino G, Vermassen F, Scheinert D, van Sambeek MRHM., Schillinger M. A call for uniform reporting standards in studies assessing endovascular treatment for chronic ischaemia of lower limb arteries. *European Heart Journal* 2007; 28(N7): 798-805.
11. Diehm N, Silvestro A, Do DD, Greiner R, Triller J, Mahler F, Baumgartner I. Endovascular brachytherapy after femoropopliteal balloon angioplasty fails to show robust clinical benefit over time. *Journal of endovascular therapy* 2005; 12(6): 723-730.
12. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendung*. Ullstein Medical, 1999.
13. Gallino A, Do DD, Alerci M, Baumgartner I, Cozzi L, Segatto JM, Bernier J, Tutta P, Kellner F, Triller J, Schneider E, mann-Vesti B, Studer G, Jäger K, Aschwanden M, Canevascini R, Jacob AL, Kann R, Greiner R, Mahler F. Effects of probucol versus aspirin and versus brachytherapy on restenosis after femoropopliteal angioplasty: the PAB randomized multicenter trial. *Journal of endovascular therapy* 2004; 11(6): 595-604.
14. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon J-J, Meertens H, van Limbergen E: *The GEC/ESTRO Handbook of Brachytherapy*. 2002.
15. Greenberg D, Cohen DJ. Examining the economic impact of restenosis: implications for the cost-effectiveness of an antiproliferative stent. *Z.Kardiol.* 2002; 91 Suppl 3: 137-143.
16. Hansrani M, Overbeck K, Smout J, Stansby G. Intravascular brachytherapy for peripheral vascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; (2007 Issue 3): CD003504.
17. Hansrani M, Overbeck K, Smout J, Stansby G. Intravascular brachytherapy: a systematic review of its role in reducing restenosis after endovascular treatment in peripheral arterial disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2002; 24(5): 377-382.

18. Hodgson JM, Bottner RK, Klein LW, Walpole J, Cohen DJ, Cutlip DE, Fenninger RB, Firth BG, Greenberg D, Kalisky I, Meskan T, Powell W, Stone GW, Zito JP, Clark MA. Drug-Eluting Stent Task Force: Final Report and Recommendations of the Working Committees on Cost-Effectiveness/Economics, Access to Care, and Medicolegal Issues. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2004; 62(1): 1-17.
19. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. G-DRG-2007. www.g-drg.de (25-07-2007).
20. Johnston KW. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 1992; 183(3): 767-771.
21. Krueger K, Landwehr P, Bendel M, Nolte M, Stuetzer H, Bongartz R, Zaehring M, Winnekendonk G, Gossmann A, Mueller RP, Lackner K. Endovascular gamma irradiation of femoropopliteal de novo stenoses immediately after PTA: interim results of prospective randomized controlled trial. *Radiology* 2002; 224(2): 519-528.
22. Krueger K, Zaehring M, Bendel M, Stuetzer H, Strohe D, Nolte M, Wittig D, Mueller RP, Lackner K. De novo femoropopliteal stenoses: endovascular gamma irradiation following angioplasty--angiographic and clinical follow-up in a prospective randomized controlled trial. *Radiology* 2004; 231(2): 546-554.
23. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJP, Shepherd J, Wenger NK, the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352(14): 1425-1435.
24. Minar E. Stellenwert der endovaskulären Brachytherapie in der interventionellen Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Vasa* 2004; 33(Suppl.64): 65-72.
25. Minar E, Pokrajac B, Budinsky A, Pötter R. Endovascular brachytherapy in peripheral arteries. *Vasa* 2003; 32: 3-9.
26. Minar E, Pokrajac B, Maca T, Ahmadi R, Fellner C, Mittlbock M, Seitz W, Wolfram R, Potter R. Endovascular brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal angioplasty: results of a prospective randomized study. *Circulation* 2000; 102(22): 2694-2699.
27. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001 Apr 14;357(9263):1191-4. 2001; 357([9263]): 1191-1194.
28. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc. Surg* 2007; 45 Suppl S: S5-67.
29. Perleth M. Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität. in Perleth M und Kochs G: "Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit" 1999; Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information, Band 10.Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden 1999.
30. Pokrajac B, Potter R. Endovascular brachytherapy prevents restenosis after femoropopliteal angioplasty: results of the Vienna-3 randomised multicenter study. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 74(N1): 3-9.
31. Pokrajac B, Potter R, Maca T, Fellner C, Mittlbock M, Ahmadi R, Seitz W, Minar E. Intraarterial (192)Ir high-dose-rate brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty: the prospective randomized Vienna-2-trial radiotherapy parameters and risk factors analysis. *Int.J Radiat Oncol.Biol.Phys.* 2000; 48(4): 923-931.
32. Rowlands TE, Donnelly R. Medical Therapy for Intermittent Claudication. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2007; 34(3): 314-321.

33. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Loewe C, Cejna M, Lammer J, Minar E. Sustained Benefit at 2 Years of Primary Femoropopliteal Stenting Compared With Balloon Angioplasty With Optional Stenting. *Circulation* 2007; 115(21): 2745-2749.
34. Siebert U, Brundobler M, Klauss V, Rieber M, Perleth M, Wasem J, Leidl R. Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit, gesundheitsökonomische Bewertung. in Gorennoi V und Siebert U (Hrsg.) "Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit" 2003; Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Band 31. Asgard-Verlag Sankt Augustin 2003.
35. Statistisches Bundesamt. Periphere arterielle Verschlusskrankheit. Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998.
36. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung für Deutschland. www.destatis.de (11.10.2007).
37. van Tongeren RB, van Sambeek MR, van OH, Coen VL, Schmitz PI, Gescher FM, Wittens CH, Vernhout RM, van UH, Levendag PC, Buijninckx CM. Endovascular brachytherapy for the prevention of restenosis after femoropopliteal angioplasty. Results of the VARA Trial. *The Journal of cardiovascular surgery* 2005; 46(4): 437-443.
38. WHO. ICD-10-GM; International Classification of Diseases, 10. Version; German Modification. www.dimdi.de/deklassi/diagnosen/icd10/index.htm (03.03.2007).
39. Wolfram RM, Budinsky AC, Pokrajac B, Potter R, Minar E. Endovascular brachytherapy: restenosis in de novo versus recurrent lesions of femoropopliteal artery--the Vienna experience. *Radiology* 2005; 236(1): 338-342.
40. Wolfram RM, Budinsky AC, Pokrajac B, Potter R, Minar E. Vascular brachytherapy with 192Ir after femoropopliteal stent implantation in high-risk patients: twelve-month follow-up results from the Vienna-5 trial. *Radiology* 2005; 236(1): 343-351.
41. Wolfram RM, Budinsky AC, Pokrajac B, Potter R, Minar E. Endovascular brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal angioplasty: five-year follow-up-prospective randomized study. *Radiology* 2006; 240(3): 878-884.
42. Zehnder T, von BC, Baumgartner I, Triller J, Greiner R, Mahler F, Do DD. Endovascular brachytherapy after percutaneous transluminal angioplasty of recurrent femoropopliteal obstructions. *Journal of endovascular therapy* 2003; 10(2): 304-311.

7 Anhang

7.1 Suchstrategie

Recherchestrategie

	No	Hits	Search Expression
C=	1	35566390	INAHTA; DAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME00; EM00; CB85; BA00; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; I198; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS00; CC00; IN00; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
S=	2	26630	BRACHYTHERAP###
	3	229661	RADIOTHERAP###
	4	37	INTRAVASCULAR RADIOTHERAPY
	5	22	ENDOVASCULAR RADIOTHERAPY
	6	721	INTRAVASCULAR BRACHYTHERAPY
	7	472	ENDOVASCULAR BRACHYTHERAPY
	8	3	PERIPHERAL INTRAVASCULAR BRACHYTHERAPY
	9	10	PERIPHERAL ENDOVASCULAR BRACHYTHERAPY
	10	662	VASCULAR BRACHYTHERAPY
	11	8	PERIPHERAL VASCULAR BRACHYTHERAPY
	12	6	INTRA#ARTERIAL BRACHYTHERAPY
	13	11	INTRA-ARTERIAL BRACHYTHERAPY
	14	7	INTRAVASCULAR BETA-BRACHYTHERAPY
	15	0	INTRAVASCULAR GAMMA-BRACHYTHERAPY
	16	2493	IVB OR IVBT
	17	26	BETA-RT
	18	9	GAMMA-RT
	19	2384	BETA-RADIATION
	20	26309	GAMMA-RADIATION
	21	71488	RADIATION THERAP###
	22	295269	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21
	23	2411	PERIPHER## ARTER? OCCLUSIVE DISEASE#
	24	22454	PERIPHER## VASCULAR DISEASE#
	25	9669	PERIPHER## ARTER? DISEASE#
	26	136	PERIPHER## OCCLUSIVE DISEASE#
	27	300	PERIPHER## ARTER? OCCLUSION
	28	0	VASCULAR ARTER? OCCLUSION
	29	2411	PERIPHER## ARTER? OCCLUSIVE DISEASE#
	30	3106	PERIPHER## GEF%#ßKRANKHEIT##
	31	5	ARTER? GEF%#ßKRANKHEIT##
	32	836	PERIPHER## ARTER? VERSCHLU##KRANKHEIT##
	33	465	PAVK
	34	5597	ARTER? VERSCHLU##KRANKHEIT##
	35	1	VASKUL##RE VERSCHLU##KRANKHEIT##
	36	25	PERIPHER## VERSCHLU##KRANKHEIT##
	37	2365	ARTER? VASCULAR DISEASE#
	38	559	VASCULAR OCCLUSIVE DISEASE#
	39	17	VASCULAR ARTER? DISEASE#
	40	2919	OCCLUSIVE ARTER? DISEASE#
	41	528	OCCLUSIVE VASCULAR DISEASE#
	42	13607	(ARTER? DISEASE# AND PERIPHER##)/SAME SENT
	43	22911	(ARTER? DISEASE# AND VASCULAR)/SAME SENT
	44	4940	(ARTER? DISEASE# AND OCCLUSIVE)/SAME SENT
	45	3146	(OCCLUSIVE DISEASE# AND PERIPHER##)/SAME SENT
	46	2218	(OCCLUSIVE DISEASE# AND VASCULAR)/SAME SENT
	47	11644	(OCCLUSIVE DISEASE# AND ARTER?)/SAME SENT
	48	24410	(VASCULAR DISEASE# AND PERIPHER##)/SAME SENT
	49	2460	(VASCULAR DISEASE# AND OCCLUSIVE)/SAME SENT
	50	0	(VASCULAR DIEESEASE# AND ARTER?)/SAME SENT
	51	44859	(VASCULAR DISEASE# AND ARTER?)/SAME SENT
	52	3806	(ARTER? OCCLUSION AND VASCULAR)/SAME SENT
	53	521	(ARTER? OCCLUSION AND PERIPHER##)/SAME SENT

Fortsetzung: Recherchestrategie

54	884	(VERSCHLU##KRAKHEIT## AND PERIPHER##)/SAME SENT
55	5604	(VERSCHLU##KRAKHEIT## AND ARTER?)/SAME SENT
56	22	(VERSCHLU##KRAKHEIT## AND VASKUL?)/SAME SENT
57	20	(GEF?KRAKHEIT## AND ARTER?)/SAME SENT
58	3121	(GEF?KRAKHEIT## AND PERIPHER##)/SAME SENT
59	86638	23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58
60	832	22 AND 59
61	640	60 AND PY>=2002
62	525	check duplicates: unique in s=61
63	525	62
64	7	63 AND HEALTH TECHNOLOGY
65	7	63 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT#
66	8	63 AND ASSESSMENT# , TECHNOLOGY
67	2	63 AND TECHNOLOGY ASSESSMENT# , BIOMEDICAL
68	5	63 AND TECHNOLOGY , MEDICAL
69	5	63 AND HTA
70	0	63 AND TECHNOLOGIE , BIOMEDIZINISCHE
71	3	63 AND TECHNOLOGIE , MEDIZINISCHE
72	1	63 AND BEWERTUNG MEDIZINISCHER VERFAHREN
73	9	64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 71 OR 72
74	85	63 AND (REVIEW NOT JOURNAL ARTICLE/DT)
75	0	63 AND REVIEW LITERATURE#
76	25	63 AND REVIEW , LITERATURE#
77	1	63 AND REVIEW# , PEER
78	13	63 AND REVIEW , SYSTEMATIC
79	0	63 AND (ÜBERSICHTSLITERATUR OR UEBERSICHTSLITERATUR)
80	2	63 AND (ÜBERSICHTSARBEIT## OR UEBERSICHTSARBEIT##)
81	17	63 AND (META#ANALYS%S OR META-ANALYS%S)
82	5	63 AND METAANALYSE
83	89	74 OR 76 OR 77 OR 78 OR 80 OR 81 OR 82
84	34	63 AND RANDOMI%ED CONTROLLED TRIAL#
86	7	63 AND RANDOMI%ED CLINICAL TRIAL
88	0	63 AND RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIE#
89	10	63 AND RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE#
90	2	63 AND RANDOMISIERTE KLINISCHE STUDIE#
91	5	63 AND RCT
92	39	84 OR 86 OR 89 OR 90 OR 91
93	5	63 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL#
94	1	63 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL# , RANDOMI%ED
95	0	63 AND CONTROLLED CLINICAL STUD###
96	0	63 AND KLINISCHE STUDIE# , KONTROLLIERTE
97	0	63 AND KLINISCHE VERSUCHE , KONTROLLIERTE
98	5	63 AND RCT
99	7	93 OR 94 OR 98
100	40	92 OR 99
101	116	63 AND TRIAL#
103	258	63 AND (STUDY OR STUDIES)
104	1	63 AND VALIDATION STUD###
105	5	63 AND EVALUATION STUD###
106	67	63 AND CLINICAL TRIAL
107	85	63 AND REPORT
108	0	63 AND (RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
109	9	63 AND MULTICENTER STUDY
110	0	63 AND TECHNICAL REPORT
111	176	63 AND STUDIE?
112	5	63 AND VERSUCH?
113	128	63 AND REPORT?
114	1	63 AND RESEARCH ARTICLE?
115	0	63 AND TECHNICAL REPORT?
116	353	101 OR 103 OR 104 OR 105 OR 106 OR 107 OR 109 OR 111 OR 112 OR 113 OR 114

Fortsetzung: Recherchestrategie

117	8	63 AND ECONOMICS?
118	0	63 AND SOCIOECONOMICS
119	0	63 AND MODEL# , ECONOMIC
120	2	63 AND ECONOMIC ASPECT#
121	2	63 AND HEALTH ECONOMICS
122	17	63 AND COST?
123	3	63 AND EFFICIENCY
124	21	63 AND EFFECTIVENESS?
125	64	63 AND EFFICACY?
126	2	63 AND COST ANALYSIS
127	3	63 AND ECONOMIC EVALUATION?
128	0	63 AND HEALTH CARE FINANCING?
129	1	63 AND PHARMACOECONOMIC#
130	0	63 AND PHARMAKO%#KONOMI?
131	1	63 AND (ÖKONOMIE OR OEKONOMIE)
132	8	63 AND KOSTEN?
133	5	63 AND EFFIZIENZ
134	3	63 AND GESUNDHEITS%#KONOMIE
135	1	63 AND MARKOV MODEL#
136	0	63 AND MARKOV PROCESS##
137	0	63 AND COHORT SIMULATION
138	0	63 AND DISCRETE#EVENT SIMULATION
139	0	63 AND MODELLE , ÖKONOMISCHE
140	0	63 AND MODELLE , OEKONOMISCHE
141	3	63 AND COST EFFECTIVENESS ANALYS%S
142	2	63 AND COST BENEFIT ANALYS%S
143	3	63 AND KOSTEN-NUTZEN-ANALYSE
144	87	117 OR 120 OR 121 OR 122 OR 123 OR 124 OR 125 OR 126 OR 127 OR 129 OR 131 OR 132 OR 133 OR 134 OR 135 OR 141 OR 142 OR 143
145	87	144
146	7	145 AND HEALTH TECHNOLOGY
147	7	145 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT#
148	7	145 AND ASSESSMENT# , TECHNOLOGY
149	1	145 AND TECHNOLOGY ASSESSMENT# , BIOMEDICAL
150	4	145 AND TECHNOLOGY , MEDICAL
151	5	145 AND HTA
152	0	145 AND TECHNOLOGIE , BIOMEDIZINISCHE
153	3	145 AND TECHNOLOGIE , MEDIZINISCHE
154	1	145 AND BEWERTUNG MEDIZINISCHER VERFAHREN
155	7	146 OR 147 OR 148 OR 149 OR 150 OR 151 OR 153 OR 154
156	22	145 AND (REVIEW NOT JOURNAL ARTICLE/DT)
157	4	145 AND REVIEW , LITERATURE#
158	1	145 AND REVIEW# , PEER
159	8	145 AND REVIEW , SYSTEMATIC
160	0	145 AND (ÜBERSICHTSLITERATUR OR UEBERSICHTLITERATUR)
161	2	145 AND (ÜBERSICHTSARBEIT## OR UEBERSICHTSARBEIT##)
163	11	145 AND (META#ANALYS%S OR META-ANALYS%S)
164	5	145 AND METAANALYSE
165	23	156 OR 157 OR 157 OR 159 OR 161 OR 163 OR 164
166	18	145 AND RANDOMI%ED CONTROLLED TRIAL#
167	8	145 AND RANDOMI%ED CLINICAL TRIAL#
168	6	145 AND RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE#
169	2	145 AND RANDOMISIERTE KLINISCHE STUDIE#
170	5	145 AND RCT
171	21	166 OR 167 OR 168 OR 169 OR 170
172	4	145 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL#
173	1	145 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL# , RANDOMI%ED
174	0	145 AND CONTROLLED CLINICAL STUD###
175	0	145 AND KLINISCHE STUDIE# , KONTROLLIERTE
176	0	145 AND KLINISCHE VERSUCHE , KONTROLLIERTE
177	0	145 AND CCT
178	4	172 OR 173

Fortsetzung: Recherchestrategie

179	22	171 OR 178
180	22	179
181	42	145 AND TRIAL#
182	61	145 AND (STUDY OR STUDIES)
184	1	145 AND VALIDATION STUD###
185	3	145 AND EVALUATION STUD###
186	15	145 AND REPORT
187	23	145 AND CLINICAL TRIAL
188	0	145 AND (RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
189	4	145 AND MULTICENTER STUDY
190	0	145 AND TECHNICAL REPORT
191	44	145 AND STUDIE?
192	5	145 AND VERSUCH?
193	27	145 AND REPORT?
194	1	145 AND RESEARCH ARTICLE?
195	0	145 AND TECHNICAL REPORT?
196	73	181 OR 182 OR 184 OR 185 OR 186 OR 187 OR 189 OR 191 OR 192 OR 193 OR 194
197	73	196
198	1	63 AND ETHIC# , MED?
199	1	63 AND ETHIC# , CLINICAL
200	1	63 AND ETHICAL ASPECT#
201	0	63 AND ETHICAL ANALYS%S
202	1	63 AND ETHIK , MEDIZINISCHE
203	0	63 AND ETHIK , KLINISCHE
204	0	63 AND VERHALTENSREGELN , ETHISCHE
205	1	63 AND ANALYSE , ETHISCHE
206	1	63 AND BIOETHIK
207	0	63 AND FRAGESTELLUNGEN , BIOETHISCHE
208	1	198 OR 199 OR 200 OR 202 OR 205 OR 206
209	1	208
210	1	63 AND HUMAN RIGHT#
211	1	63 AND JUSTICE
212	1	63 AND JUSTICE , SOCIAL
213	0	63 AND MENSCHENRECHTE
214	5	63 AND RECHTE
215	0	63 AND RECHTSASPEKT#
216	2	63 AND RECHTSPRECHUNG
217	7	210 OR 211 OR 212 OR 214 OR 216
218	7	217
219	9	73
220	89	83
221	40	100
222	353	116
223	87	145
224	7	155
225	23	165
226	22	180
227	73	197
228	0	201
229	1	209
230	75	155 OR 165 OR 180 OR 197
231	379	218 OR 219 OR 220 OR 221 OR 222 OR 229
232	379	230 OR 231

*** END OF TAB ***

?

7.2 Ausgeschlossene Publikationen mit Ausschlussgrund

Referenz	Ausschlussgrund*
Azeem T, Adlam D, Gershlick A. Evolution of vascular brachytherapy over time: Data from the RENO-registry analysis. <i>International Journal of Cardiology</i> 2005; 100(2): 225-228.	Registerdaten zur Brachytherapie in Koronargefäßen
Bettmann MA, Dake MD, Hopkins LN, Katzen BT, White CJ, Eisenhauer AC, Pearce WH, Rosenfield KA, Smalling RW, Sos TA, Venbrux AC. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group VI: revascularization. <i>Circulation</i> 2004; 109(21): 2643-2650.	Nicht-systematische Übersicht (Revaskularisationen bei atherosklerotischer Gefäßkrankheit)
Bhargava B, Karthikeyan G, Tripuraneni P. Intravascular brachytherapy: indications and management of adverse events. <i>American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions</i> 2004; 4(6): 385-394.	Nicht-systematische Übersicht (Brachytherapie bei verschiedenen Indikationen)
Bonvini R, Baumgartner I, Dai DD, Alerci M, Segatto J-M, Tutta P, Jäger K, Aschwanden M, Schneider E, Amann-Vesti B, Greiner R, Mahler F, Gallino A. Late acute thrombotic occlusion after endovascular brachytherapy and stenting of femoropopliteal arteries. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2003; 41(3): 409-412.	Subanalyse der PAB-Studie, keine neuen relevanten Daten
Centre for Reviews and Dissemination. Brachytherapy for the prevention of restenosis in peripheral arteries following PTA of the femoropopliteal system (Provisional record). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> 2005; (2007 Issue 3): DA20058019.	Nicht-systematische Übersicht von Studien über Brachytherapie bei PAVK
Davies MG, Waldman DL, Pearson TA. Comprehensive endovascular therapy for femoropopliteal arterial atherosclerotic occlusive disease. <i>Journal of the American College of Surgeons</i> 2005; 201(2): 275-296.	Nicht-systematische Übersicht (endovaskuläre Therapie bei femoropoplitealen atherosklerotischen Stenosen)
Diehm N, Baumgartner I, Jaff M, Do DD, Minar E, Schmidli J, Diehm C, Biamino G, Vermassen F, Scheinert D, van Sambeek MRHM., Schillinger M. A call for uniform reporting standards in studies assessing endovascular treatment for chronic ischaemia of lower limb arteries. <i>European Heart Journal</i> 2007; 28(N7): 798-805.	Methodisches Papier
Fritz P, Stein U, Hasslacher C, Zierhut D, Wannemacher M, Pritsch M. External beam radiotherapy fails to prevent restenosis after iliac or femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty: results of a prospective randomized double-blind study. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> 2004; 59(3): 815-821.	Radiotherapie mit externer Quelle (kein Thema des HTA-Berichts)
Gisbertz SS, Hissink RJ, Devries JP, Moll FL. Future perspectives in the treatment of femoro-popliteal arterial occlusions. <i>Journal of Cardiovascular Surgery</i> 2005; 46(4): 371-384.	Nicht-systematische Übersicht (Perspektive in Therapie von femoropoplitealen arteriellen Okklusionen)
Gowda RM, Khan IA, Vasavada BC, Sacchi TJ. Efficacy and safety of endovascular intracoronary brachytherapy. <i>International Journal of Cardiology</i> 2004; 93(1): 1-5.	Nicht-systematische Übersicht über Wirksamkeit und Sicherheit intrakoronarer Brachytherapie
Hansrani M, Overbeck K, Smout J, Stansby G. Intravascular brachytherapy for peripheral vascular disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2002; (2007 Issue 3): CD003504	Systematische Übersicht, aber nicht aktuell (Recherche im Juli 2002, nur 1 RCT)
Hansrani M, Overbeck K, Smout J, Stansby G. Intravascular brachytherapy: a systematic review of its role in reducing restenosis after endovascular treatment in peripheral arterial disease. <i>European Journal of Vascular and Endovascular Surgery</i> 2002; 24(5): 377-382.	Systematische Übersicht, aber nicht aktuell (Recherche im Juli 2002, nur 1 RCT)
Hofmann WJ, Kopp M, Sedlmayer F, Trubel W, Kogelnik HD, Magometschnigg H. External beam radiation for prevention of intimal hyperplasia in peripheral arterial bypasses. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 2003; 56(4): 1180-1183.	Radiotherapie mit externer Quelle (kein Thema des HTA-Berichts)
Katzenschlager R. Die endovaskuläre Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [The endovascular therapy of the peripheral arterial occlusive disease]. <i>Journal für Kardiologie</i> 2003; 10(4): 158-161.	Nicht-systematische Übersicht (endovaskuläre Therapie bei PAVK)

Fortsetzung: Ausgeschlossene Publikationen mit Ausschlussgrund

Klonaris C, Katsargyris A, Giannopoulos A, Bastounis E. Advances in endovascular treatment of femoropopliteal arterial occlusive disease. Perspectives in vascular surgery and endovascular therapy 2006; 18(4): 329-341.	Nicht-systematische Übersicht (endovaskuläre Therapie bei femoropoplitealen atherosklerotischen Stenosen)
Krueger K, Bendel M, Zaehringer M, Strohe D, Bangard C, Weise C, Mueller RP, Lackner K. Endovascular gamma irradiation for the prevention restenosis after angioplasty of femoropopliteal de novo stenoses. European radiology 2006; 16(2): 399-406.	Nicht kontrollierte klinische Studie
Liermann D, Kickuth R. Stents in der Arteria femoralis: Hilfe oder Problem? [Stents in the femoral artery: aid or problem?] Hämostaseologie 2003; 23(2): 74-85.	Nicht-systematische Übersicht über Stenting in Oberschenkelarterie
Mahmud E, Keramati S. Highlights of the 2003 transcatheter cardiovascular therapeutics annual meeting: Clinical implications. Journal of the American College of Cardiology 2004; 43(4): 684-690.	Nicht-systematische Übersicht von Studien über endovaskuläre Therapien
Minar E. Stellenwert der endovaskulären Brachytherapie in der interventionellen Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [The role of endovascular brachytherapy in the interventional therapy of peripheral arterial occlusive disease]. Vasa - Journal of Vascular Diseases 2004; 33(SUPPL.): 65-72.	Nicht-systematische Übersicht (Endovaskuläre Brachytherapie bei PAVK)
Minar E, Pokrajac B, Budinsky A, Pötter R. Endovascular brachytherapy in peripheral arteries. VASA. Zeitschrift für Gefässkrankheiten. Journal for vascular diseases 2003; 32(1): 3-9.	Nicht-systematische Übersicht (Brachytherapie in peripheren Arterien)
Minar E, Schillinger M. Endovascular irradiation after femoropopliteal angioplasty. Radiology 2004; 233(3): 935-936.	Letter
Narayan K, Denton M, Das R, Bernshaw D, Rolfo A, van DS, Mirakian A. A Phase II study of external-beam radiotherapy and endovascular brachytherapy with PTA and stenting for femoropopliteal artery restenosis. International journal of radiation oncology, biology, physics 2006; 66(1): 238-243.	Nicht kontrollierte klinische Studie
Rawat S. Emerging role of endovascular brachytherapy in arterial restenosis. Journal International Medical Sciences Academy 2005; 18(1): 25-28.	Nicht-systematische Übersicht (endovaskuläre Brachytherapie in arteriellen Stenosen)
Rigatelli G, Cardaioli P, Giordan M. Endovascular treatment of femoropopliteal obstructive disease. Minerva cardioangiologica 2007; 55(1): 125-132.	Nicht-systematische Übersicht (endovaskuläre Therapie femoropoplitealer Stenosen)
Schainfeld RM. Potential emerging therapeutic strategies to prevent restenosis in the peripheral vasculature. Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 2002; 56(3): 421-431.	Nicht-systematische Übersicht (Therapie zur Vorbeugung von Restenosen in peripheren Gefäßen)
Schillinger M, Mlekusch W, Wolfram RM, Budinsky AC, Exner M, Rumpold H, Wagner O, Pokrajac B, Pötter R, Minar E. Endovascular brachytherapy: effect on acute inflammatory response after percutaneous femoropopliteal arterial interventions. Radiology 2004; 230(2): 556-560.	Subanalyse der Vienna-2-Studie, keine neuen relevanten Daten
Serruys PW, Wijns W, De S, I, Van den Heuvel PA, Rutsch W, Glogar HD, Macaya C, Materne PH, Vonhausen H, Otto-Terlouw PC. Beta radiation with direct stenting: Final results of the BRIDGE trial. Journal of the American College of Cardiology 2003; 41(6 Supplement A): 83A.	Studie zu Brachytherapie in Koronargefäßen (Abstract)
Singh KP, Patel MR, Zidar JP, Kandzari DE. Peripheral arterial disease: An overview of endovascular therapies and contemporary treatment strategies. Reviews in Cardiovascular Medicine 2006; 7(2): 55-68.	Nicht-systematische Übersicht (Endovaskuläre Therapie bei PAVK)
Soni AB, Illig KA, Sternbach Y, Anthony P, Jacob P, Reddy G, Storey J, Gerety R, Williams JP, Schell M, Waldman D, Rubin P, Green R, Okunieff P. Benefits of external beam irradiation for peripheral arterial bypass: preliminary report on a phase I study. International journal of radiation oncology, biology, physics 2002; 54(4): 1174-1179.	Radiotherapie mit externer Quelle (kein Thema des HTA-Berichts)
Sontheimer DL. Peripheral vascular disease: Diagnosis and treatment. American Family Physician 2006; 73(11): 1971-1976.	Nicht-systematische Übersicht (Diagnose und Therapie peripherer vaskulärer Krankheit)

Fortsetzung: Ausgeschlossene Publikationen mit Ausschlussgrund

Therasse E, Donath D, Lespérance J, Tardif JC, Guertin MC, Oliva VL, Soulez G. External beam radiation to prevent restenosis after superficial femoral artery balloon angioplasty. <i>Circulation</i> 2005; 111(24): 3310-3315.	Radiotherapie mit externer Quelle (kein Thema des HTA-Berichts)
Togni M, Windecker S, Wenaweser P, Tueller D, Kaisaier A, Meier B, Hess OM. Deleterious effect of brachytherapy on vasomotor response to exercise. <i>European Heart Journal</i> 2003; 24(Abtract Supplement): 135.	Studie zu Brachytherapie in Koronargefäßen (Abstract)
Walichiewicz P, Piecuch J, Bialas B, Orkisz W, Fijalkowski M, Slosarek K, Miszczuk L. Endovascular gamma irradiation of the iliac arteries: 1-year results from a clinical safety and feasibility study. <i>Journal of endovascular therapy</i> . 2003; 10(3): 573-576.	Nicht kontrollierte klinische Studie
White C. Intermittent claudication. <i>New England Journal Of Medicine</i> 2007; 356(N12): 1241-1250.	Nicht-systematische Übersicht (Therapie der Claudicatio intermittens)
Wiesinger B, Heller S, Schmehl J, Claussen CD, Wiskirchen J, Tepe G. Percutaneous vascular interventions in the superficial femoral artery. A review. <i>Minerva cardioangiologica</i> 2006; 54(1): 83-93.	Nicht-systematische Übersicht (endovaskuläre Therapie in der Arteria femoralis superficialis)
Yamazaki H, Tomoda K, Shiomi H, Maeda M, Kawata S, Okada A, Murakami T, Nakamura H, Tanaka E, Inoue T, Inoue T. High dose rate endovascular brachytherapy in aorto-iliac lesion for the prevention of restenosis. <i>Radiation medicine</i> 2002; 20(1): 25-32.	Nicht kontrollierte klinische Studie
Zabakis P, Kardamakis DM, Siablis D, Kalogeropoulou C, Karnabatidis D, Malatara G, Dimopoulos IA. External beam radiation therapy reduces the rate of re-stenosis in patients treated with femoral stenting: results of a randomised study. <i>Radiotherapy and oncology</i> 2005; 74(1): 11-16.	Radiotherapie mit externer Quelle (kein Thema des HTA-Berichts)
Zampakis P, Karnabatidis D, Kalogeropoulou C, Kardamakis DM, Katsanos K, Skouras T, Siablis D. External beam irradiation and restenosis following femoral stenting: Long-term results of a prospective randomized study. <i>Cardiovascular and interventional radiology</i> 2007; 30(3): 362-369.	Radiotherapie mit externer Quelle (kein Thema des HTA-Berichts)
Zeller T. Was ist gesichert, was wird empfohlen? Katheterinterventionelle Therapie der stabilen arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten [What is evidence-based, what is recommended? Catheter-based interventional therapy of stable peripheral arterial obstructive disease of the lower extremities]. <i>Klinikarzt</i> 2002; 31(7): 184-188.	Nicht systematische Übersicht (endovaskuläre Therapie der PAVK unterer Extremitäten)

HTA = Health Technology Assessment, PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit, RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.