

Fehleinschätzung der Renalen Denervation

Anlass für Reflexionen zu (permanent) verfrühter Euphorie und zur Medizinproduktezulassung in Europa

Der Anlassfall: Die Renale Denervation wird seit 2010 in österreichischen (und deutschen) Krankenanstalten zur Behandlung der schweren Hypertonie eingesetzt und bekommt seitdem in Fachmedien auch große Aufmerksamkeit. 2011 wurde sie zur Aufnahme in den österreichischen (und deutschen) Krankenhausleistungskatalog vorgeschlagen und in einer Kooperation zwischen LBI-HTA und MDS/Medizinischer Dienst der Spitzenverbände bewertet. 2012 wurde ein Update der Evidenzanalyse durchgeführt; 2013 dann ein Europäisches Assessment im Rahmen von EUNETHTA gemacht. In allen Jahren ist die Schlussfolgerung, dass die vorliegenden klinischen Studien nicht ausreichen, um die Wertigkeit (Wirksamkeit und Sicherheit in patientenrelevanten Endpunkten) zu beurteilen. Im Jänner 2014 wurden nun die Ergebnisse einer kontrollierten Studie (Symplicity HTN-3) veröffentlicht: kein Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Die Renalen Denervation ist nur EIN Beispiel für verfrühte Euphorie. Seit 2007 führt das LBI-HTA im Auftrag des (österreichischen) BMG/Bundesministerium für Gesundheit alljährlich Evidenzanalysen durch (1): von Krankenanstalten neu vorgeschlagene Einzelleistungen werden vor deren Aufnahme in den Leistungskatalog bewertet. Seither hat das LBI-HTA 65 Bewertungen, davon 48 neue Leistungen und 17 Updates früherer Evidenzanalysen durchgeführt. Einige dieser Medizinprodukte wurden sogar nur auf Basis von Tierversuchs- oder wenigen Fallstudien zur Refundierung vorgeschlagen, andere mit unkontrollierten Fallserien von wenigen PatientInnen bei schweren methodischen Mängeln (z. B. keine konsekutive, sondern selektive Dokumentation der PatientInnendaten, fehlendes Follow-up oder hohe Drop-out Rate, von irrelevanten Surrogatendpunkten ganz

zu schweigen etc.). Allen gemein ist allerdings, dass sie ein CE-Marking haben. Zudem zeigte sich in einer LBI-HTA Detailanalyse von sieben Medizinprodukten (2), dass vier der Medizinprodukte auch durch die FDA geprüft, aber zurückgewiesen oder nicht für eine breite Anwendung zugelassen wurden. So ist auch die Renale Denervation aufgrund von Mangel an Evidenz in den USA nicht zugelassen: die besagte Symplicity HTN-3 Studie hätte die Zulassungsdaten bringen sollen. Sie basiert sogar auf einem mit der FDA abgestimmten Studiendesign.

In nahezu allen der genannten sieben Beispielen (2) wurde die Europäische Zulassung zwischen zwei und fünf Jahren VOR der Antragstellung/Zulassung in anderen westlichen Ländern (USA, Kanada, Australien) und damit naturgemäß, – weil früher – auf einem niedrigeren Evidenzniveau erteilt. Für Österreich relevant ist zudem die Erkenntnis, dass die Refundierungsanträge hierzulande etwa 1-3 Jahre VOR Anträgen in anderen Europäischen Ländern (Niederlande, Belgien, Norwegen etc.) gestellt werden. In den Niederlanden gilt etwa die Faustregel, dass 2 positiv abgeschlossene kontrollierte Studien vorliegen sollten, bevor eine neue Intervention in den Leistungskatalog aufgenommen wird.

Die Fragen, die es zu diskutieren gilt, sind: Können und wollen wir es uns leisten (ethisch bez. Patientensicherheit; monetär: bez. Verwendung von Versorgungsressourcen für experimentelle statt erwiesene-innovative Eingriffe), als Ersteinzugs- und Versuchsland für neue medizinische Interventionen zu dienen. Oder ist die Lösung zum einen, dass vermeintliche Innovationen nur unter kontrollierten Bedingungen (in Universitätskliniken oder Zentren) und mit der Auflage in klinischen Studien, Evidenz zu generieren, gestattet werden und zum anderen – so wie es auch jüngst der SVR/Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (Deutschland) in seinem neuen Gutachten (3) fordert – *lauthals* auf eine striktere Zulassung von Hoch-Risiko Medizinprodukten zu drängen.

PD Dr. Claudia Wild, Institutsleiterin des LBI-HTA

(1) **Mad, P. et al. (2012):** Pre-coverage assessments of new hospital interventions in Austria: methodology and 3 years of experience. *Int J TAHC*, 28 (2), 171-179.

(2) **Krüger, L. (2013):** Evidence requirements for the authorization and reimbursement of high-risk medical devices in the USA, Europe, Australia and Canada: An analysis of seven high-risk medical devices; <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1017/>.

(3) **SVR/Sachverständigenrat** zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2014): Bedarfsgerechte Versorgung; http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Aktuelles/2014/SVR-Gutachten_2014_Langfassung.pdf.

❖ Inhalt

Perkutaner Vorhofohr-Verschluss	2
Stereotaktische, roboterunterstützte Radiofrequenzablation (SRFA)	2
Medikamentenfreisetzung Stents	3
Endobronchiale Ventilimplantation	3
HIPEC	4
Impressum	4



Perkutaner Vorhofohr-Verschluss

bei Vorhofflimmern

Der perkutane Verschluss des linken Vorhofohres ist eine nicht-pharmakologische Methode zur Thrombembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern, welche vor allem bei PatientInnen zur Anwendung kommen soll, die für eine orale Antikoagulation (OAK) nicht infrage kommen. Ein systematische Review (Update eines Berichts aus 2011) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Intervention im Vergleich zur OAK mit Vitamin-K Antagonisten.

1-2 % der Bevölkerung ist von Vorhofflimmern betroffen, wobei die Prävalenz mit steigendem Alter zunimmt. Die häufigste Komplikation stellen Thrombembolien dar, welche in rund 90 % der Fälle aus dem linken Vorhofohr stammen und meist zu ischämischen Schlaganfällen führen. Der derzeitige Gold-Standard zur Behandlung dieser PatientInnen ist die OAK mit Vitamin-K Antagonisten, die jedoch auch Nachteile aufweist. Durch den perkutanen Vorhofohr-Verschluss soll der Entstehung von Thromben im linken Vorhofohr und damit dem Auftreten von Schlaganfällen vorgebeugt werden.

Mittels systematischer Literaturrecherche und ergänzender Handsuche wurden insgesamt 3 Publikationen zu einer randomisiert-kontrollierten Nichtunterlegenheitsstudie und 6 unkontrollierte Beobachtungsstudien identifiziert. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Vorhofohr-Verschluss der OAK hinsichtlich eines zusammengesetzten Endpunkts für die Wirksamkeit nicht unterlegen, jedoch vor allem aufgrund Operations- und Implantat-assoziiierter Komplikationen weniger sicher ist als die OAK. Die Intervention könnte zwar für PatientInnen, die für eine dauerhafte OAK nicht infrage kommen, tatsächlich eine Alternative darstellen: zu dieser PatientInnengruppe liegen jedoch bislang keine kontrollierten Studien vor.

Eine neuerliche Evaluierung wird vorgeschlagen, sobald Ergebnisse aus weiteren RCTs vorliegen. IR

LBI-HTA/Ö 2014: Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres zur Thrombembolieprophylaxe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern. DSD Nr. 44/1. Update 2014; <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1029/>.

Stereotaktische, roboterunterstützte Radiofrequenzablation (SRFA)

bei Leberkarzinomen

Die Radiofrequenzablation (RFA) stellt neben der konventionellen chirurgischen Resektion eine alternative Behandlungsmöglichkeit für PatientInnen mit Leberkarzinomen, wie hepatozellulären Karzinomen (HCC), intrahepatischem Cholangiokarzinom (ICC) und kolorektalen Lebermetastasen (CRLM), dar. Die stereotaktische und roboterunterstützte RFA (SRFA) erlaubt die Planung mehrerer Sondenpositionen (bis zu 8-10 Sonden) auch in größeren, irregulären Tumoren (≥5 cm) auf Basis von CT-/MRT-/PET dreidimensionalen Planungsdaten. Eine Wirksamkeitsanalyse untersuchte, ob die SRFA zu besseren Ergebnissen führt.

Insgesamt wurden 5 retrospektive Fallserien und 1 update mit 11 bis 128 PatientInnen zur SRFA – alle aus einem Zentrum – identifiziert. Es wurden insgesamt 366 PatientInnen (sofern PatientInnendaten nicht doppelt publiziert wurden) mit insgesamt 870 Tumoren (HCC: 453, ICC: 56, CRLM: 361) behandelt. Die Tumorgöße wurde mit durchschnittlich 2,1 bis 3,0 angegeben, variierte aber zwischen 0,5 und 13 cm. Das Gesamtüberleben wurde in 3 Studien mit 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten berichtet: Deutliche Unterschiede zeigten sich, wenn nach Resektabilität unterschieden wurde.

Termine



- ✿ **15. – 17. September 2014**
„2nd Preventing Overdiagnosis Conference“
Oxford/UK
<http://www.preventingoverdiagnosis.net/>
- ✿ **15. – 20. September 2014**
Primary Health Care Summer School – „Quality and Performance“
Graz/Österreich
<http://www.medunigraz.at/PrimaryHealthCareSummerschool2014>
- ✿ **17. – 19. September 2014**
„Health Literacy als Basis-Kompetenz in (der) Gesundheitsgesellschaft“
Villach/Österreich
<http://www.fh-kaernten.at/healthliteracy2014>
- ✿ **23. – 24. September 2014**
„Steuerung von Evaluationen“
Krems an der Donau/Österreich
<http://www.donau-uni.ac.at/de/studium/steuerungevaluationen/index.php>
- ✿ **30. – 31. Oktober 2014**
„HTA 2.0 Europe – Teaming Up for Value“
Rom/Italien
<http://www.eunetha2014.it/>
- ✿ **06. – 07. November 2014**
8. Jahrestagung der Politischen Kindermedizin
Salzburg/Österreich
<http://www.polkm.org/>
- ✿ **19. – 22. November 2014**
7th European Public Health Conference
„Mind the gap: Reducing inequalities in health and health care“
Glasgow/Schottland
<http://ephconference.eu/>
- ✿ **4. – 6. Dezember 2014**
8th International Conference
„Enriching Health Data for Research and Practice“
Wien/Österreich
<http://ebmc2.univie.ac.at/usab2014/>



Die Rezidivraten in den 5 Fallserien (und 1 update) lagen zwischen 2,9 % und 16 %.

Frühere Übersichtsarbeiten und Leitlinien attestieren der RFA akzeptable Ergebnisse, die – bei gleicher Indikation – auf die SRFA übertragbar sind. Bei bislang nicht-indizierten Indikationen (Tumore ≥ 5 cm) sind ebenfalls vergleichende Studien notwendig, um Wirksamkeit und Sicherheit zu belegen.

In Ermangelung einer Kontrollgruppe kann die Forschungsfrage (Überlegenheit) nicht beantwortet werden: Da die SRFA aber – aufgrund von höherem Zeit- und Personalbedarf – deutlich kostenintensiver ist, muss eine Überlegenheit der SRFA gegenüber der herkömmlichen RFA nachgewiesen werden. CW

LBI-HTA/Ö 2014: Stereotaktische Radiofrequenztherapie/SRFA bei Leberzellkarzinom und Lebermetastasen. DSD Nr. 76; <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1030/>.

Medikamentenfreisetzende Stents

bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) der unteren Extremität

Bei der PAVK ist die Blutversorgung der Beine durch Arterienverengung gestört. Im fortgeschrittenen Stadium kommen zunehmend endovaskuläre Verfahren (Angioplastie, Stents) zum Einsatz. Mit medikamentenfreisetzenden Stents (DES) sollen die Gefäße länger offen bleiben und Langzeitfolgen der Erkrankung verhindert werden.

Die PAVK nimmt mit steigendem Alter zu. Mit 70 leiden bis zu 20 % der Bevölkerung daran. Die Erkrankung verursacht oft Schmerzen, erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kann bis zur Amputation führen. Um dies, sowie wiederholte Revaskularisierungsmaßnahmen zu vermeiden, soll in ausgewählten Fällen mit DES die Durchblutung verbessert werden.

Es wurden bisher fünf verschiedene Produkte mit drei verschiedenen Wirksubstanzen an zwei verschiedenen Gefäßlokalisationen (Oberschenkel und Unterschenkel) getestet: Im Bereich der Oberschenkel war von zwei Produkten nur eines (Zilver®-PTX®) – und zwar bei der Revaskularisierungsrate gegenüber Angioplastie – überlegen. Das Ergebnis ist aber unsicher. Bei der Amputationsrate oder beim Gehvermögen konnte kein Vorteil demonstriert werden. Unklar ist, ob der Stent gegenüber einem unbeschichteten Stent (BMS) überlegen ist, da die Studien dazu noch laufen.

Im Bereich der Unterschenkel war der DES (Cypher®) nicht wirksamer als eine Angioplastie. Möglicherweise ist ein Sirolimus- oder Everolimus-freisetzender Stent (Xience V®, Yukon®), bei kurzen und gut begrenzten Läsionen wirksamer, als ein BMS, das entspricht aber nicht den Läsionen der RoutinepatientInnen und der Effekt ist angesichts der Datenlage sehr unsicher. Unklar ist die Wirksamkeit gegenüber einer Angioplastie.

Ein Sicherheitsrisiko lässt sich mit den vorhandenen Daten bei keinem der Produkte ausschließen. Angesichts zahlreicher laufender Studien wird von einem Routineeinsatz derzeit abgeraten. IZ

LBI-HTA/Ö 2014: Medikamentenfreisetzende Stents bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. DSD Nr. 75; <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1032/>.

Endobronchiale Ventilimplantation

bei PatientInnen mit Lungenemphysem

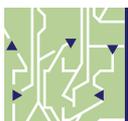
Die endobronchiale Ventilimplantation bei PatientInnen mit COPD (chronisch obstruktiver Lungenerkrankung) im Stadium 3 oder 4 mit Lungenemphysem verfolgt das Ziel, eine Lungenvolumenverkleinerung herbeizuführen und damit die Lebensqualität betroffener PatientInnen

Rezente Assessments

AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality

<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/>

- ❖ Treatment of Depression During Pregnancy and the Postpartum Period
- ❖ Safety of Vaccines Used for Routine Immunization of Adults (Including Pregnant Women) and Children
- ❖ Pharmacotherapy for Adults With Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings
- ❖ Smoking Cessation Interventions in Pregnancy and Postpartum Care
- ❖ Oral Mechanical Bowel Preparation for Colorectal Surgery
- ❖ Pharmacologic Therapies for the Management of Crohn's Disease: Comparative Effectiveness
- ❖ Combination Therapy Versus Intensification of Statin Monotherapy: An Update
- ❖ Benefits and Harms of Routine Preoperative Testing: Comparative Effectiveness
- ❖ First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness
- ❖ Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy
- ❖ Antiplatelet and Anticoagulant Treatments for Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
- ❖ Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure
- ❖ Testing of CYP2C19 Variants and Platelet Reactivity for Guiding Antiplatelet Treatment



zu verbessern. Ein systematische Review (3. Update nach 2008, 2009, 2010) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Intervention.

Zur Milderung der COPD Symptomatik stehen konservative Behandlungsmöglichkeiten wie die medikamentöse Behandlung (beispielsweise mit Bronchodilatoren oder Glukokortikoiden) oder Sauerstoffgabe zur Verfügung. Daneben kann bei fortgeschrittenen Stadien auch eine chirurgische Intervention wie die Lungenvolumenreduktion durchgeführt werden, bei der erkrankte, aufgeblähte (emphysematöse) Lungenbereiche entfernt werden, um die Atmung zu erleichtern. Die endobronchiale Ventilimplantation stellt eine Alternative zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion dar.

Eine systematische Literaturrecherche sowie einer ergänzenden Handsuche identifizierte 3 randomisiert kontrollierte Studien (Kontrolle: medizinische Standardtherapie oder Scheinbronchoskopie) und 8 Beobachtungsstudien mit insgesamt 988 PatientInnen. Aufgrund methodischer Mängel der randomisiert kontrollierten Studie sowie des unkontrollierten Studiendesigns der prospektiven Fallserien ist die Qualität der vorliegenden Evidenz nur als moderat bis sehr niedrig zu bewerten.

Die vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass die untersuchte Intervention gleich wirksam, aber weniger sicher ist als die medikamentöse Therapie. In den Studien kam es bei bis zu 30 % der PatientInnen zu schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen, die wiederum einen Krankenhausaufenthalt notwendig machten.

Da neue Studien möglicherweise Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben, wird eine neuerliche Evaluierung 2016 empfohlen. JB

LBI-HTA/Ö 2014: Endobronchiale Ventilimplantation bei PatientInnen mit Lungenemphysem. DSD Nr. 20/3. Update, <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1028/>.

HIPEC

Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose

Peritonealkarzinose (PK) infolge der lokalen Metastasierung von Tumoren des Bauchraums spricht nur unzureichend auf die Behandlung mit systemischer Chemotherapie an. Bei Erstuntersuchung des Bauchraums ist eine peritoneale Metastasierung bereits bei 7 % der PatientInnen mit Kolorektal-, 75 % jener mit Ovarial- und 50 % jener mit Magenkarzinom vorhanden. Ein Review untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer alternativen Behandlungsmethode: die zytoreduktive Chirurgie (CRS) gefolgt von einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) unmittelbar im Anschluss an die Operation.

In einer systematischen Literaturrecherche mit ergänzender Handsuche wurden 8 systematische Reviews und drei Publikationen zu zwei randomisierten kontrollierten Studien identifiziert. Die Qualität der Studien ist nur moderat bis niedrig. Die vorhandene Evidenz deutet auf ein verlängertes medianes Überleben nach CRS+HIPEC bei PK des Kolorektal- und Magenkarzinoms mit zur CRS alleine vergleichbaren Mortalität und Morbidität. Die RCTs haben jedoch eine kleine Studiengröße und weisen einige Limitationen auf. Zur PK des Ovarialkarzinoms ist die vorhandene Evidenz derzeit nicht ausreichend.

Eine neuerliche Evaluierung 2016 unter Einbeziehung der Ergebnisse der derzeit registrierten Phase III Studien wird vorgeschlagen. AK

LBI-HTA/Ö 2014: Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose solider abdominalen Tumore. DSD Nr. 74; <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1031/>.

LBI-HTA Veranstaltung

PriMHE
(Programme in the Methods of Health Economics)

16. September 2014/4-5 pm

Medical University of Vienna,
Jugendstilhörsaal

<http://hta.lbg.ac.at/page/primhe-programme-in-the-methods-of-health-economics-vortragsreihe>

Themen-Vorschau September

- ❖ Biomarker Leitfaden
- ❖ Tagesklinik
- ❖ HPV-Screening
- ❖ Vaccine Nebenwirkungen

Impressum

Redaktion:

Claudia Wild/CW
Judith Erdös/JE

AK: Agnes Kisser
CW: Claudia Wild
IR: Inanna Reinsperger
IZ: Ingrid Zechmeister-Koss
JB: Johanna Breuer

Graphik: Florian Bettel

Satz: Manuela Kaitna

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
A-1090 Wien, Nußdorfer Straße 64/6. Stock
<http://www.lbg.ac.at/de/themen/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:

Priv. Doz. Dr. Claudia Wild
Ludwig Boltzmann Institut für Health
Technology Assessment (LBI-HTA)
A-1090 Wien, Garnisongasse 7/20

Der HTA-Newsletter erscheint 10 x pro Jahr und ausschließlich auf der HTA-Website: <http://hta.lbg.ac.at/>

ISSN: 1680-9602



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment