

Endovaskuläre Versorgung komplexer Aortenaneurysmen mit gefensterten oder verzweigten Prothesen

Literaturübersicht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 69
ISSN-online: 1998-0469

Endovaskuläre Versorgung komplexer Aortenaneurysmen mit gefensterten oder verzweigten Prothesen

Literaturübersicht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2013

Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MPH
Projektbearbeitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MPH
Projektunterstützung: Tarquin Mittermayr, BA
Dr. med. Thomas Stumpner

Projektbeteiligung

Interne Begutachtung: PD Dr. Claudia Wild

Korrespondenz

Marisa Warmuth, marisa.warmuth@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Warmuth M. Endovaskuläre Versorgung komplexer Aortenaneurysmen mit gefensterten oder verzweigten Prothesen. Literaturübersicht. Decision Support Dokument Nr. 69; 2013.
Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

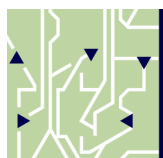
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

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

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 69

ISSN-online: 1998-0469

© 2013 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	6
1 Technologie/Verfahren	7
1.1 Hintergrund	7
1.2 Beschreibung der Leistung	9
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	10
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	11
2 Literatursuche und -auswahl	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Einschlusskriterien.....	13
2.3 Literatursuche.....	13
2.4 Literatúrauswahl	14
3 Datenextraktion.....	14
3.1 Darstellung der Studienergebnisse	14
3.2 Wirksamkeit.....	19
3.3 Sicherheit	20
4 Diskussion	21
5 Empfehlung.....	25
6 Literaturverzeichnis	27
Anhang	29
MEL-Evidenzerfordernisse und „Abbruchregeln“	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1-1: Rupture risk of AAA over 12 months by diameter and management of AAA.....	8
Tabelle 1.2-1: Currently available products for endovascular repair of complex aneurysms	9
Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria	13
Tabelle 3.1-1: Results from health technology assessments assessing fenestrated or branched endovascular repair of aortic aneurysm	15
Tabelle 3.1-2: Results from systematic reviews assessing fenestrated or branched endovascular repair of aortic aneurysm	16
Tabelle 3.1-3: Included uncontrolled case-series of fenestrated or branched endovascular repair of aortic aneurysm	18
Tabelle 5-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	25

Abkürzungsverzeichnis

AAA	Abdominelles Aortenaneurysma/Bauchaortenaneurysma
CE	Conformité Européenne, European Conformity
CI	Confidence Interval
ESVS	European Society for Vascular Surgery
EVAR	Endovascular aneurysm repair
FDA	Food and Drug Administration
FEVAR	Fenestrated endovascular aneurysm repair
G-DRG	German-Diagnosis Related Groups
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
IBD	Iliac Graft Branch Device
IDE	Investigational Device Exemption
MA	Meta-analysis
MeSH	Medical Subject Heading
NR	Not reported
OAR	Open Aneurysm Repair
OSR	Open Surgical Repair
pts	Patients
RCT	Randomised Controlled Trial
SR	Systematic Review
Vgl.	Vergleich
vs.	Versus
yrs	Years
ZE	Zusatzentgelt

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Der vorliegende Bericht stellt eine Literaturübersicht der besten verfügbaren Evidenz zur endovaskulären Versorgung komplexer Aortenaneurysmen mit gefensterten oder verzweigten Prothesen (fenestrated endovascular aneurysm repair/FEVAR) dar.

**FEVAR: Literatur-
übersicht zur besten
verfügbaren Evidenz**

Methode

Es erfolgte eine unsystematische Handsuche nach relevanten Health Technology Assessments (HTA) sowie systematischen Reviews (SR), welche seit dem Jahr 2008 publiziert worden waren, in drei Datenbanken (Cochrane, CRD, TRIP). Des Weiteren wurden vier Hersteller kontaktiert. Die Literaturauswahl sowie die Datenextraktion erfolgten durch eine Autorin.

**unsystematische
Handsuche nach
HTAs und SRs**

Hersteller kontaktiert

Ergebnisse

Als beste verfügbare Evidenz konnten 2 HTAs und 5 SRs identifiziert werden, in denen Ergebnisse aus insgesamt 31 unkontrollierten Fallserien der Jahre 2001 bis 2011 präsentiert wurden. Aufgrund des Studiendesigns der Fallserien mit Fehlen einer Kontrollgruppe sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Intervention möglich. Im indirekten Vergleich betragen die 30-Tages- bzw. die langfristige Mortalität 1-7 % bzw. 0-16 % nach FEVAR und 3-4 % bzw. 24 % nach der offen chirurgischen Sanierung. Auch zeigte sich im indirekten Vergleich kein Überlebensvorteil einer Methode (offene Chirurgie oder endovaskuläre Versorgung mit konventionellen oder gefensterten/verzweigten Prothesen). Die Komplikationsrate nach FEVAR variierte zwischen 0-24 % (indirekter Vgl. mit Chirurgie 0-14 %). Die perioperative bzw. langfristige Morbidität machten rund 1-22 % bzw. 1-8 % aus.

**2 HTAs + 5 SRs:
31 unkontrollierte
Fallserien**

**30-Tages-/langfristige
Mortalität: bis zu 7/16 %**

kein Überlebensvorteil

**tendenziell mehr
Komplikationen nach
FEVAR als nach Chirurgie**

Schlussfolgerung und Empfehlung

Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird *mit Einschränkung empfohlen*. Demnach wird die endovaskuläre Versorgung mit gefensterten oder verzweigten Prothesen empfohlen für *inoperable PatientInnen mit einem Aneurysmadurchmesser $\geq 5,5$ cm*, für die diese Intervention die einzige Alternative einer Aneurysmaausschaltung darstellt. Die Intervention sollte ausschließlich in spezialisierten Zentren mit einem jährlichen Mindestaufkommen durchgeführt werden und an die Akquisition relevanter Daten geknüpft sein. Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2016 wird empfohlen.

**Aufnahme in
Leistungskatalog
mit Einschränkung
empfohlen: für
inoperable PatientInnen**

Re-Evaluierung 2016

Executive Summary

Background and research question

FEVAR: overview of best available evidence

This report aims to give an overview of the best available evidence of endovascular repair of complex aortic aneurysms with fenestrated or branched devices (fenestrated endovascular aneurysm repair/FEVAR).

Methods

unsystematic hand search

We conducted an unsystematic hand search in three databases. We searched for relevant Health Technology Assessments (HTA) and Systematic Reviews (SR) that have been published since 2008. In addition, we contacted four manufacturers. One review author selected relevant studies and extracted data.

contacting of manufacturers

Results

**2 HTAs + 5 SRs:
31 uncontrolled case-series**

Currently, the best available evidence are 2 HTAs and 5 SRs. These presented results of 31 uncontrolled case-series that were published between 2001 and 2011. Due to the uncontrolled study design of the case-series, no conclusions can be drawn on the efficacy of the intervention. In an indirect comparison, the 30-day-mortality and long-term mortality following FEVAR was 1-7 % and 0-16 %, respectively, whereas after open surgical repair it was 3-4 % and 24 %, respectively. Moreover, none of methods (open surgical repair, conventional endovascular repair or endovascular repair with fenestrated or branched devices) showed a survival benefit for patients. The complication rate following FEVAR varied between 0-24 % (indirect comparison with surgery 0-14 %). The perioperative morbidity and long-term morbidity were 1-22 % and 1-8 %, respectively.

**30-day-mortality/
long-term mortality:
up to 7/16 %**

no survival benefit

trend towards more complications following FEVAR than surgery

Conclusion and recommendation

inclusion into hospital benefit catalogue is recommended with restrictions: inoperable patients

The inclusion into the hospital benefit catalogue is *recommended with restrictions*. Endovascular aneurysm repair using fenestrated or branched devices is recommended for *inoperable patients with an aneurysm diameter of ≥ 5.5 cm*, for whom this intervention represents the only alternative of aneurysm exclusion. The intervention should only be carried out in specialised centres with a minimum annual volume of this intervention. Furthermore, it should be associated with acquisition of relevant data. We recommend a re-evaluation in 2016.

re-evaluation 2016

1 Technologie/Verfahren

1.1 Hintergrund

Ein Aneurysma stellt eine spindel- oder sackförmige Erweiterung eines arteriellen Blutgefäßes dar. Das abdominelle Aortenaneurysma (AAA) ist definiert als Durchmesser der Bauchaorta ≥ 3 cm, was mehr als der zweifachen Standardabweichung des durchschnittlichen Durchmessers von Männern und Frauen entspricht [1]. Die häufigste Lokalisation ist das infrarenale AAA, das 60 % aller Aneurysmaerkrankungen an den großen Gefäßen ausmacht [2]. Von einem Beckenarterienaneurysma spricht man ab einer Erweiterung der Beckenarterie von ≥ 2 cm [2].

Die Prävalenz variiert in Abhängigkeit vom Alter, dem Geschlecht sowie der geografischen Lage (Australien, Dänemark, Niederlande, Norwegen, UK) zwischen 4 und 9 % bei Männern sowie 1 bis 2 % bei Frauen [1]. In Deutschland wird die Inzidenz mit 40 pro 100.000 pro Jahr angegeben [2], wodurch sich eine jährliche Neuerkrankungsrate von knapp 3.400 Personen für Österreich errechnet. Männer sind sechs Mal häufiger betroffen als Frauen [2]. Im Jahr 2011 wurden in gemeinnützigen Krankenanstalten in Österreich 1.712 stationäre Aufnahmen mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 5 Tagen aufgrund von Aortenaneurysmen verzeichnet. Die betroffenen PatientInnen waren rund 70 Jahre alt [3].

Risikofaktoren umfassen vor allem fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht und Rauchen. Weitere Faktoren, die mit der Entstehung von AAA assoziiert sind: positive Familienanamnese, Aneurysmen in anderen Lokalisationen, große Körpergröße, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung, Arteriosklerose, Hypercholesterinämie, Bluthochdruck. Nicht zuletzt wird das Vorhandensein verschiedener Gene mit der Entstehung von AAA in Zusammenhang gebracht [1].

Asymptomatische Bauchaorten- und Beckenarterienaneurysmen werden meist als Zufallsbefunde bei Routineuntersuchungen (z. B. Ultraschall) entdeckt, während symptomatische Aneurysmen zu Rücken- oder Flankenschmerzen, diffusen abdominellen Beschwerden, neurologischen Ausfallserscheinungen, Thrombose etc. führen können [2]. Die gefürchtetste Komplikation stellt die Aneurysmaruptur dar, die zu plötzlich einsetzenden Schmerzen und Blutungsschock führt und mit einer Letalität von 80-90 % einhergeht [1]. Wie Tabelle 1.1-1 zeigt, nimmt das Rupturrisiko mit dem Durchmesser des Aneurysmas zu. Weitere Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine Aneurysmaruptur in Zusammenhang gebracht werden, sind: weibliches Geschlecht, Rauchen, Bluthochdruck, schnelle Wachstumsrate, hohe maximale AAA Wandbeanspruchung [1].

Die Therapie ist abhängig von der Größe bzw. Durchmesser des Aneurysmas und wird beeinflusst vom Rupturrisiko einerseits und der Lebenserwartung des/r Patienten/in sowie dem Mortalitätsrisiko im Rahmen der operativen Sanierung andererseits [1, 2]. Das Management von Bauchaortenaneurysmen in Abhängigkeit von deren Größe bzw. Rupturrisiko ist in Tabelle 1.1-1 dargestellt.

spindel- od. sackförmige arterielle Erweiterung

**Bauchaorta ≥ 3 cm
Beckenarterie ≥ 2 cm
60 % infrarenales AAA**

Prävalenz Männer vs. Frauen: 4-9 % vs. 1-2 %

Inzidenz: 40/100.000/a

Männer:Frauen = 6:1

Ö 2011: ~1.700 stationäre Aufenthalte

Risikofaktoren: Alter, männliches Geschlecht, Rauchen etc.

asymptomatisch vs. symptomatisch

Rupturrisiko steigt mit Durchmesser des Aneurysmas, höher bei Frauen, RaucherInnen, Bluthochdruck etc.

Therapie: trade-off zw. Rupturrisiko und Lebenserwartung bzw. Operationsrisiko

Tabelle 1.1-1: Rupture risk of AAA over 12 months by diameter and management of AAA

AAA Diameter (mm)	Rupture Risk (%) over 12 months	Management
30-39	0	Community management of comorbidities, AAA surveillance programme
40-49	1	Community management of comorbidities, AAA surveillance programme
50-59	1-11	Community management of comorbidities, AAA surveillance programme, referral to vascular surgeon for optimisation/risk assessment
		CAVE FEMALES (≥ 52 mm): rapid referral to vascular surgeon, consider repair
		ALL CASES (≥ 55 mm): rapid referral to vascular surgeon, assess fitness for operative repair, manage comorbidities through specialist referrals
60-69	10-22	ALL CASES (≥ 55 mm): rapid referral to vascular surgeon, assess fitness for operative repair, manage comorbidities through specialist referrals
>70	30-33	
>80	NR	If requiring custom made endograft, consider urgent open repair to reduce interval rupture
>90	NR	Consider in-patient management and immediate repair

Quelle: ESVS Guidelines 2011 [1]

Abbreviations: AAA=abdominal aortic aneurysm; mm=milimeter; NR=not reported

Für Beckenarterienaneurysmen wird aufgrund der höheren Mortalität im Rahmen einer Ruptur eine operative Versorgung ab einer Größe von 3 cm empfohlen [2].

offen chirurgisch vs. endovaskulär

**Mortalität:
OP: 32-80 % vs.
EVAR: 18-53 %**

Die Versorgung eines Aneurysmas kann offen chirurgisch (open aneurysm repair/OAR) bzw. endovaskulär (endovascular aneurysm repair/EVAR) erfolgen [2]. Die offene Operation von Bauchortenaneurysmen ist technisch aufwendig (oft verbunden mit einem Zweihöhleneingriff) und assoziiert mit hoher Morbidität und Mortalität. Dies ist einerseits bedingt durch das fortgeschrittene Alter der betroffenen PatientInnen (jenseits des 65. Lebensjahres) und andererseits durch diverse Begleiterkrankungen kardialer, pulmonaler oder metabolischer Natur [4]. In der Literatur wird die Mortalität für die Versorgung rupturierter AAA mit 32-80 % bei der offenen Operation und mit 18-53 % bei der EVAR angegeben [1].

1.2 Beschreibung der Leistung

Die endovaskuläre Versorgung thorakoabdomineller Aortenaneurysmen mit gefensterten bzw. verzweigten Prothesen (fenestrated endovascular aneurysm repair/FEVAR) dient der Schienung komplexer Aortenaneurysmen im Bereich des Abgangs der Nierenarterien, Eingeweidearterien oder inneren Beckenarterien und stellt eine technisch anspruchsvolle Intervention dar. Gefensterte bzw. verzweigte Prothesen weisen kleine Öffnungen (Fenestrierungen) bzw. Seitenarme (Zweige) auf, sodass zwar das Aneurysma aus der Zirkulation ausgeschlossen, aber gleichzeitig die Blutversorgung der Nierenarterien, Eingeweidearterien oder inneren Beckenarterien sichergestellt werden kann. Fenestrierungen werden verwendet, wenn die Endoprothese das Ostium einer Eingeweidearterie überdecken muss, während Seitenarme verwendet werden, wenn die Eingeweidearterien direkt aus dem Aneurysma abgehen. Diese werden jeweils in unterschiedlichen Techniken mit den betroffenen Eingeweidearterien verbunden [4].

Gefensterte Prothesen müssen für jede/n Patienten/in nach initialer Vermessung der individuellen anatomischen Gegebenheiten mittels Computertomografie maßgefertigt werden, was einige Monate in Anspruch nehmen kann [5]. Verzweigte Prothesen haben den Vorteil einer größeren Flexibilität in der Anordnung, sodass in 80 % der Fälle eine universale Endoprothese mit Zweigen bei 1 Uhr (Truncus coeliacus/Bauchhöhlenstamm), 12 Uhr (A. mesenterica superior/obere Eingeweidearterie), 10 Uhr und 3 Uhr (Nierenarterien) eingesetzt werden kann [4]. Ein weiterer Vorteil besteht in der längeren Überlappungszone, die seltener zu einer Diskonnektion des Verbindung-Stent-Grafts führt [4].

Tabelle 1.2-1 zeigt eine Übersicht der derzeit verwendeten Produkte⁵ mit Informationen über CE-Zertifizierung bzw. FDA-Zulassung. Dabei zeigt sich, dass nur die Produkte der Zenith-Serie der Firma Cook Medical CE-zertifiziert sind.

Tabelle 1.2-1: Currently available products for endovascular repair of complex aneurysms

Manufacturer	Product	CE-certificate	FDA approval
Cook Medical	Zenith [®] Fenestrated AAA Endovascular Graft	October 2005	April 2012
	Zenith [®] Iliac Branch	October 2006	no
	Zenith [®] T-Branch	June 2012	no
Endologix	Ventana [™] Fenestrated System	no	IDE ¹ (September 2011)
Jotec	no publications yet ²	no	no
Vascutek Terumo	Fenestrated Anaconda [™]	no	no

Abbreviations: CE= Conformité Européenne; FDA=Food and Drug Administration; IDE=Investigational Device Exemption

¹ An IDE allows the investigational device to be used in a clinical study in order to collect safety and effectiveness data. Clinical studies are most often conducted to support a pre-market approval [6].

² According to mail communication with Jotec on 25/02/2013.

FEVAR für komplexe Aortenaneurysmen

Prothesen mit Öffnungen und/oder Zweigen, ...

... um Blutversorgung abgehender Arterien sicherzustellen

technisch anspruchsvoll

gefensterte Prothesen sind individuelle Maßanfertigungen

verzweigte Prothesen: in 80 % d.F. universale Prothese möglich

Produkte und Zulassungsstatus

<p>2(-3) chirurgische Zugänge über Leistenarterien aortaler Hauptteil mit Öffnungen oder Zweigen</p> <p>exaktes Positionieren erforderlich</p> <p>benötigte Infrastruktur</p>	<p>Für den Eingriff werden zwei chirurgische Zugänge über die Leistenarterien benötigt, oftmals zusätzlich noch ein Zugang über die Achselarterie. Über einen Katheter mit Führungsdraht wird zunächst der aortale Hauptteil der Prothese eingebracht, wobei das Absetzen präzise durchgeführt werden muss, weil sonst eine Sondierung der Eingeweidearterien erschwert bzw. verhindert wird. Nach exaktem Positionieren der Prothese werden die Eingeweidearterien sondiert, ein Führungsdraht eingelegt und über diesen ein ballonexpandierbarer oder selbstexpandierender Verbindungs-Stent-Graft in die Fenestrierung vorgeschoben, welcher diese exakt an die Ostien der Eingeweidearterien heranführt [4].</p> <p>Neben einem Operationssaal mit Angiografieeinheit wird ein erfahrenes ÄrztInnen-Team unterschiedlicher Fachrichtungen (interventionelle RadiologInnen, AngiologInnen, GefäßchirurgInnen, AnästhesistInnen) sowie Pflegepersonal benötigt.</p>
--	---

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

<p>Populationen</p>	<p>Laut einreichender Krankenanstalt kommen folgende PatientInnen für eine endovaskuläre Versorgung von Aortenaneurysmen mit gefensterten bzw. verzweigten Prothesen infrage:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✱ PatientInnen mit juxta-, supra- und thorakoabdominellen Aortenaneurysmen (ab einer Größe von 5,5 cm³) ✱ PatientInnen mit iliakalen Aneurysmen (ab einer Größe von 2,5 cm⁴) mit Beteiligung der A. iliaca interna (innere Beckenarterie)
<p>Kontraindikationen</p> <p>Pat. müssen prinzipiell auch OP-tauglich sein</p>	<p>Kontraindikationen umfassen Bindegewebserkrankungen, eine akute oder chronische Aortendissektion, ein mykotisches Aneurysma bzw. andere septische Komplikationen [4]. Laut einreichender Krankenanstalt müssen infrage kommende PatientInnen auch einen ausreichenden Allgemeinzustand für eine offene Operation aufweisen. Des Weiteren ist eine endovaskuläre Versorgung nicht möglich bei massiv verkalkten und eingengten Beckenzugangsgefäßen sowie Knickbildungen in der Aorta.</p>
<p>geringere Mortalität und Morbidität, kürzerer KH-Aufenthalt etc.</p>	<p>Durch die endovaskuläre Versorgung thorakoabdomineller Aortenaneurysmen mit gefensterten bzw. verzweigten Prothesen erhofft man sich eine reduzierte Mortalität und Morbidität sowie kürzere Krankenhausaufenthalte verbunden mit einer kürzeren Rekonvaleszenz, rascheren Mobilität sowie gesteigerter Lebensqualität der betroffenen PatientInnen. Nicht zuletzt werden geringere Kosten im Anschlussheilverfahren postuliert.</p>

³ Laut internationalen Leitlinien sollte bei Frauen eine Sanierung ab einer Größe von 5,2 cm in Erwägung gezogen werden [1].

⁴ Laut deutschsprachigen Leitlinien sollte eine Sanierung ab einer Größe von 3 cm erfolgen [2].

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Laut einreichender Krankenanstalt wurde die Leistung im Jahr 2011 4-8 Mal erbracht, die geschätzte jährliche Häufigkeit in dieser Krankenanstalt wird mit 10 angegeben. Die (geschätzte jährliche) Häufigkeit der Leistungserbringung in anderen Krankenanstalten in Österreich ist nicht bekannt.

Es wird weiters angegeben, dass die Leistung künftig nur von ausgewählten, erfahrenen SpezialistInnen mit Nachweis einer entsprechenden Ausbildung durchgeführt werden sollte und dass in Österreich der Bedarf mit 3 bis 5 SpezialistInnen (d. h. 3-5 Personen) gedeckt wäre.

Bei den endovaskulären Aortenprothesen handelt es sich um Sonderanfertigungen (individuelle Maßanfertigungen für jede/n Patienten/in), die zwischen EUR 20.000,- und EUR 35.000,- kosten. Des Weiteren fallen Kosten für zusätzliche Stents (1-8 pro Eingriff), Drähte, Katheter, Ballons, etc. an⁵. Aufgrund der aufwendigen Vermessung des/r Patienten/in mittels Computertomografie (für die Prothesenanfertigung) sind hier zusätzliche Kosten zu kalkulieren.

**Frequenz gemäß
eingereichtem Vorschlag**

**Bedarf in Ö:
3-5 ausgebildete
SpezialistInnen**

**Kosten Prothese
EUR 20.000-35.000**

**zusätzliche Kosten:
weiteres Material,
computertomografische
Vermessung**

⁵ E-Mail Kommunikation mit einreichender Krankenanstalt am 6.2.2013.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist bei PatientInnen mit Bauchaorten- bzw. Beckenarterienaneurysma die endovaskuläre Versorgung mit gefenesterten bzw. verzweigten Prothesen verglichen mit der offenen Operation wirksamer und sicherer in Hinblick auf Mortalität und Morbidität?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria

Population	Adults \geq 18 years with adominal aortic aneurysm and/or iliacal aneurysm
Intervention	Endovascular repair with fenestrated or branched graft
Control	Open surgical repair
Outcomes	Mortality Survival Morbidity
Study design	Health Technology Assessments Systematic Reviews

2.3 Literatursuche

Am 26.02.2013 wurde eine unsystematische Handsuche nach Health Technology Assessments (HTA) und Systematischen Reviews (SR) mit MeSH-terms (wie „Aortic aneurysm; aortic aneurysm, abdominal; aortic aneurysm, thoracic“) sowie free-text terms (etwa FEVAR, endovascular graft, aorto-iliac aneurysm etc.) in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ The Cochrane Library
- ✿ CRD (DARE, NHS-EED, HTA)
- ✿ TRIP Database

Die Suche ergab nach Einschränkung auf Ergebnisse der letzten 5 Jahre (2008-2013) 55 Treffer. Daraus wurden insgesamt 10 Publikationen zur Durchsicht der Volltexte ausgewählt, von denen 6 eingeschlossen (2 Health Technology Assessments [7, 8] und 4 Systematische Reviews [9-12]) wurden. Die verbleibenden 4 Publikationen wurden ausgeschlossen: Protokolle für Systematische Reviews (n=2) [13, 14], andere Intervention (n=2) [15, 16]. Durch weitere Handsuche wurde noch ein Systematischer Review gefunden [17].

unsystematische Literatursuche in 3 Datenbanken

**2008-2013: 55 Treffer
10 Volltexte:
6 eingeschlossen,
4 ausgeschlossen**

1 SR durch weitere Handsuche

Herstellerinfos Die Hersteller der gängigsten Produkte (siehe Tabelle 1.2-1) wurden kontaktiert. Aus den bereitgestellten Informationen wurden keine weiteren Quellen identifiziert.

2.4 Literatursauswahl

Literatursauswahl Die Literatur wurde von einer Person begutachtet.

3 Datenextraktion

Datenextraktion Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt.

3.1 Darstellung der Studienergebnisse

2 HTAs + 5 SR Zur Beantwortung der Fragestellung liegen 2 Health Technology Assessments [7, 8] sowie 5 Systematische Reviews [9-12, 17] vor. Die Charakteristika und Ergebnisse dieser Studien werden in Tabelle 3.1-1 und Tabelle 3.1-2 zusammengefasst.

wichtige Endpunkte Folgende *wichtige* Endpunkte wurden in diesen Studien berichtet:

Wirksamkeit:

- ✿ 30-Tages Mortalität
- ✿ Langfristige Mortalität
- ✿ Langfristiges Überleben

Sicherheit:

- ✿ Gesamtkomplikationen
- ✿ Perioperative Morbidität
- ✿ Langfristige Morbidität

Tabelle 3.1-1: Results from health technology assessments assessing fenestrated or branched endovascular repair of aortic aneurysm

Author, year, reference number	Regional HTA Centre of the Western Region in Sweden (2010) [7] ⁶	Ontario Health Technology Advisory Committee/ OHTAC (2009) [8]
Country	SE	CA
Intervention	fenestrated or branched endovascular repair of juxtarenal or suprarenal or thoracoabdominal aortic aneurysm	FEVAR of juxtarenal AAA
Comparator	OSR or no intervention or any other type of intervention	OSR (indirect comparison)
Study design	HTA	HTA
Number of studies	17 - 1 non-randomised controlled study ⁷ - 16 case-series	12 - FEVAR: 5 case-series - OSR: 7 case-series
Number of pts	NR	- FEVAR: 274 - OSR: 856
Age of pts	NR	- FEVAR: 74 (72-75) yrs - OSR: 72 (67-78) yrs
Aneurysm diameter	NR	- FEVAR: 6.3 (5.9-6.8) cm - OSR: 6.2 (5-7) cm
Follow-up	NR	- FEVAR: 9-26 months - OSR: 1-48 months
Quality assessment	GRADE	GRADE
Outcomes		
Efficacy		
30-day mortality	1 non-randomised controlled study: no difference btw groups	- FEVAR: 1.8 % - OSR: 3.1 %
Late mortality	NR	- FEVAR: 12.8 % - OSR: 23.7 %
Long-term survival	1 non-randomised controlled study: no difference btw groups	NR
Safety		
Overall complications	0-24 % ⁸	- FEVAR: 0-22.6 % ⁹ - OSR: 0-14.4 % ¹⁰
Perioperative morbidity	NR	NR
Late morbidity	NR	NR
Conclusion/ Recommendation	scientific documentation of eventual beneficial effect on survival and on the rate of complications of FEVAR in comparison to other interventions is very low	- FEVAR should be made available to pts with juxtarenal AAA >5.5 cm and whose comorbidities place them at high risk from OSR; recommendation is based on low quality evidence but unlikely that better quality evidence can be expected due to ethical considerations of denying treatment to high-risk pts in a RCT - FEVAR should be restricted to experienced centres with sufficient volumes - funding should include a requirement for evidence development through the collection of patient outcomes

Abbreviations: AAA=abdominal aortic aneurysm; btw=between; EVAR=endovascular aneurysm repair; FEVAR=fenestrated endovascular aneurysm repair; GRADE=Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; HTA=Health Technology Assessment; NR=not reported; OSR=open surgical repair; pts=patients; RCT=randomised controlled trial, yrs=years.

⁶ referring to *English Summary only*

⁷ 187 consecutive pts who had received OSR in one tertiary referral center or EVAR/FEVAR in another tertiary referral center were identified via a prospective database; OSR (n=61), EVAR (n=74) and FEVAR (n=52) were compared retrospectively.

⁸ including re-interventions, permanent need of dialysis, permanent spinal cord injury

⁹ including permanent dialysis, loss of kidney, mesenteric ischaemia, aortic rupture, post-op cardiac, pulmonary or gastrointestinal complications, aneurysm expansion, secondary intervention, endoleak, graft migration or separation

¹⁰ including post-op renal insufficiency, mesenteric ischaemia, aortic rupture, post-op cardiac, pulmonary or gastrointestinal complications, aneurysm expansion, secondary intervention

Tabelle 3.1-2: Results from systematic reviews assessing fenestrated or branched endovascular repair of aortic aneurysm

Author, year, reference number	Cross (2012) [11]	Linsen (2012) [10]	Bakoyiannis (2010) [12]	Karthikesalingam (2010) [17]	Nordon (2009) [9]
Country	UK	NL	GR	UK	UK
Intervention	FEVAR of suprarenal and juxtarenal AAA	FEVAR of pararenal AAA	fenestrated or branched endovascular repair of thoracoabdominal aortic aneurysm	endovascular aneurysm repair using the iliac branch graft device (IBD)	FEVAR of juxtarenal AAA
Comparator	none	none	none	none	OSR (indirect comparison)
Study design	SR+MA	SR+MA	SR	SR	SR
Time frame	Jan 2000 – Oct 2011	Jan 2000 – May 2011	Jan 2000 – Sep 2009	1966 – Aug 2009	2001 – 2008
Number of studies	11 case-series	9 case-series	7 case-series	9 case-series	20 case-series - FEVAR: 8 case-series - OSR: 12 case-series
Number of pts	660 (88.2 % male)	629 (88.6 % male)	155 (65.8 % male)	196 (NR)	- FEVAR: 368 (83 % male) - OSR: 1,164 (77.2 % male)
Age of pts	70-75.5 yrs	70.5-75.5	74.4 (41-86) yrs	69-73.6 yrs	- FEVAR: 71.8 yrs - OSR: 73.8 yrs
Aneurysm diameter	5.5-6.8 cm	5.5-6.8 cm	6.9 (5.5-10) cm	4.8-5.7 cm	NR
Follow-up	24 (12-225) months	15-25 months	12 (1-57) months	6-24 months	NR
Quality assessment	NR	critical review checklist of Dutch Cochrane Centre	NR	NR	NR
Outcomes					
Efficacy					
30-day mortality	2 % (95 % CI: 1.1 %; 3.2 %)	2.1 % (95 % CI: 1.2 %; 3.7 %)	7.1 %	NR	- FEVAR: 1.4 % (95 % CI: 0.4 %; 3.1 %) - OSR: 3.6 % (95 % CI: 2.7 %; 4.9 %)
Late mortality	92/660 (13.9 %) ¹¹	16 % ¹² (95 % CI: 12.5 %; 20.4 %)	16.1 % ¹³	0-13 % ¹⁴	NR
Long-term survival	NR	NR	82.6 % at 1 yr	NR	NR

¹¹ 6 of 92 deaths were aneurysm-related

¹² 6 deaths were aneurysm- or procedure-related

¹³ all-cause mortality at the end of follow-up

¹⁴ no aneurysm-related deaths

Author, year, reference number	Cross (2012) [11]	Linsen (2012) [10]	Bakoyiannis (2010) [12]	Karthikesalingam (2010) [17]	Nordon (2009) [9]
Safety					
Overall complications	NR ¹⁵	NR	NR	NR	NR
Perioperative morbidity	1.2-12.3 % ¹⁶	17.8-22.2 % ¹⁷	0.6-14.8 % ¹⁸	1-12.2 % ¹⁹	- FEVAR: 14.1-15 % - OSR: 2.6-20 % ²⁰
Late morbidity	3-8.2 % ²¹	NR	1.3-1.9 % ²²	NR	- FEVAR: 1.4 % - OSR: 1.4 % ²³
Conclusion/ Recommendation	- FEVAR for repair of suprarenal and juxtarenal aneurysms is a viable alternative to OSR - current evidence is weak with many unanswered questions	- FEVAR is feasible, safe and effective in pts with pararenal AAAs and significant comorbidities - viable alternative to OSR and may be the only option for pts with pararenal AAAs who are considered high risk for OSR and who otherwise would be denied treatment	- feasible approach with encouraging short-term results - prolonged follow-up studies needed - initiate training programmes - careful patient selection	- high technical success rates - encouraging mid-term patency of internal iliac artery in selected pts - significant re-occlusion rate with requirement for re-intervention - formalised risk stratification, morphological data and cost-effectiveness analysis are required	- selective FEVAR appears to have reduced perioperative mortality compared with OSR - promising short-term results - lack of rigorous classification system for juxtarenal aneurysm morphology prohibit robust comparison - RCT comparing FEVAR with OSR

Abbreviations: AAA=abdominal aortic aneurysm; FEVAR=fenestrated endovascular aneurysm repair; IBD=iliac graft branch device; MA=meta-analysis; NR=not reported; OSR=open surgical repair; pts=patients; RCT=randomised controlled trial; SR=systematic review; yrs=years.

¹⁵ morbidity was not reported in all case-series and selectively reported in others; it is likely to be underrepresented

¹⁶ including renal impairment: 81/660 (12.3%); cardiac event: 15/660 (2.3%); respiratory event: 9/660 (1.4%); wound problem: 8/660 (1.2%)

¹⁷ including renal impairment: 22.2% (95% CI: 16%; 30.1%); re-intervention: 17.8% (95% CI: 13.5%; 22.6%)

¹⁸ including renal impairment: 9/155 (5.8%); temporary paraplegia: 1/155 (0.6%); temporary paraparesis: 9/155 (5.8%); endoleak: 23/155 (14.8%)

¹⁹ including re-occlusion: 24/196 (12.2%); endoleak: 13/196 (6.6%); internal iliac artery dissection: 2/196 (1%); other adverse events: 9/196 (4.6%)

²⁰ including renal impairment: FEVAR: 52/348 (14.9%; 95% CI: 11.5%; 18.7%) vs. OSR: 230/1,146 (20%; 95% CI: 17.9%; 22.5%); re-intervention: FEVAR: 53/351 (15%; 95% CI: 11.5%; 18.7%) vs. OSR: 14/532 (2.6%; 95% CI: 1.5%; 4.4%); primary endoleak: FEVAR 52/368 (14.1%)

²¹ including target vessel occlusion: 54/660 (8.2%); stent fracture/migration/distraction: 20/660 (3%)

²² including permanent paraplegia: 3/155 (1.9%) and permanent paraparesis: 2/155 (1.3%)

²³ including permanent dialysis: FEVAR: 5/368 (1.4%; 95% CI: 0.5%; 3.1%) vs. OSR: 14/1,014 (1.4%; 95% CI: 0.8%; 2.3%)

Tabelle 3.1-3: Included uncontrolled case-series of fenestrated or branched endovascular repair of aortic aneurysm

		HTA		SR				
		HTA Centre (2010) [7]	OHTAC (2009) [8]	Cross (2012) [11]	Linsen (2012) [10]	Bakoyiannis (2010) [12]	Karthikesalingam (2010) [17]	Nordon (2009) [9]
1	Tambyraja (2011)	-	-	✓	✓	-	-	-
2	Amiot (2010)	-	-	✓	✓	-	-	-
3	Verhoeven (2010)	-	-	✓	✓	-	-	-
4	Beck (2009)	✓	-	-	-	-	-	-
5	Bicknell (2009)	✓	-	✓	-	-	-	✓
6	Chang (2009)	✓	-	-	-	-	-	-
7	Chisci (2009) ²⁴	✓	-	-	-	-	-	-
8	Greenberg (2009)	-	-	✓	✓	-	-	-
9	Kristmundsson (2009)	✓	✓	✓	✓	-	-	-
10	Tielliu (2009)	-	-	-	-	-	✓	-
11	Verhoeven (2009)	✓	-	-	-	✓	-	-
12	Verzini (2009)	-	-	-	-	-	✓	-
13	Chuter (2008)	✓	-	-	-	✓	-	-
14	Dias (2008)	-	-	-	-	-	✓	-
15	Ferreira (2008)	✓	-	-	-	✓	-	-
16	Gilling-Smith (2008)	-	-	-	-	✓	-	-
17	Scurr (2008)	✓	✓	✓	✓	-	-	✓
18	Haulon (2007)	-	-	-	-	-	✓	-
19	Roselli (2007)	✓	-	-	-	✓	-	-
20	Serracino-Inglott (2007)	-	-	-	-	-	✓	-
21	Ziegler (2007)	✓	-	✓	✓	-	✓	✓
22	Greenberg (2006)	✓	-	-	-	✓	✓	-
23	Halak (2006)	✓	-	-	-	-	-	✓
24	Malina (2006)	-	-	-	-	-	✓	-
25	Muhs (2006)	✓	✓	-	-	-	-	✓
26	O'Neill (2006)	✓	✓	✓	✓	-	-	✓
27	Semmens (2006)	✓	-	✓	✓	-	-	✓
28	Anderson (2005)	-	-	-	-	✓	-	-
29	Verhoeven (2004)	-	✓	-	-	-	-	-
30	Anderson (2001)	✓	-	✓	-	-	-	✓
31	Cambridge Vascular Unit (2009) = unpublished case-series		-	-	-	-	✓	-

Abbreviations: HTA=Health Technology Assessment; OHTAC= Ontario Health Technology Advisory Committee; SR=systematic review.

²⁴ According to authors this was a non-randomised controlled trial, however, patients were identified and compared retrospectively via a prospectively maintained database

Insgesamt wurden 7 relevante Berichte identifiziert [7-12, 17], die in den Jahren 2009 bis 2012 publiziert wurden, davon 2 HTAs [7, 8] und 5 SRs [9-12, 17]. Nur ein HTA [7] konnte eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie einschließen²⁴, in der FEVAR, EVAR und OSR verglichen wurden [18]. In allen anderen Berichten wurden ausschließlich unkontrollierte Fallserien untersucht. Insgesamt handelte es sich hierbei um 31 Fallserien (davon 1 unpublizierte), die zwischen 2001 und 2011 publiziert wurden (siehe Tabelle 3.1-3).

Die zwei HTAs aus Schweden und Kanada untersuchten die endovaskuläre Versorgung suprarenaler, juxtarenaler oder thorakoabdominaler Aortenaneurysmen mit gefensterten oder verzweigten Aortenprothesen [7, 8]. In den ersten HTA-Bericht wurden 16 unkontrollierte Fallserien sowie eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie eingeschlossen, wobei die Gesamtzahl der behandelten PatientInnen unklar verbleibt [7]. In den zweiten HTA-Bericht wurden 12 unkontrollierte Fallserien eingeschlossen, davon 5 mit 274 PatientInnen für die endovaskuläre Versorgung (FEVAR) sowie 7 mit 856 TeilnehmerInnen für die chirurgische Sanierung (OSR) und ein indirekter Vergleich zwischen FEVAR und OSR angestellt [8]. FEVAR-PatientInnen waren rund 74 Jahre alt mit einem Aneurysma-Durchmesser von 6,3 cm. Das Follow-up betrug 9-26 Monate [8]. Die Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte in beiden HTAs mittels Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Methode [7, 8].

In den 5 SRs wurden zwischen 7 und 11 unkontrollierte Fallserien eingeschlossen, in denen 155 bis 660 PatientInnen mit suprarenalen, juxtarenalen oder thorakoabdominalen Aortenaneurysmen mit gefensterten oder verzweigten Aortenprothesen behandelt worden waren. Diese waren in 66-89 % der Fälle männlich und rund 69-76 Jahre alt mit einem Aneurysma-Durchmesser zwischen 4,8 cm und 10 cm. Das Follow-up betrug durchschnittlich 6 bis 25 Monate [9-12, 17]. In einem SR wurden FEVAR-Ergebnisse (aus 8 Fallserien mit 368 PatientInnen) indirekt mit OSR-Resultaten (aus 12 Fallserien mit 1.196 TeilnehmerInnen) verglichen [9].

2 HTAs + 5 SRs

1 nicht-randomisierte kontrollierte Studie

31 unkontrollierte Fallserien

2 HTAs aus Schweden und Kanada

FEVAR-PatientInnen:

- 74 J

- Aneurysma 6,3 cm

Follow-up 9-26 Mo

Qualität der Evidenz mittels GRADE beurteilt

5 SRs: 7-11 Fallserien

155-660 PatientInnen:

- 66-89 % Männer

- 69-76 J

- Aneurysma 4,8-10 cm

Follow-up 6-25 Mo

3.2 Wirksamkeit

30-Tages Mortalität

In einem HTA wurde eine nicht-randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die keinen Gruppenunterschied in der 30-Tages Mortalität zwischen PatientInnen, die mit FEVAR, EVAR oder OSR behandelt wurden, zeigte [7].

Der zweite HTA sowie 4 SRs berichteten eine 30-Tages Mortalität von 1,4-7,1 % nach FEVAR bzw. 3,1-3,6 % nach OSR (indirekter Vergleich) [8-12].

kein

Gruppenunterschied

FEVAR 1-7 %

OSR 3-4 %

Langfristige Mortalität

Die langfristige Mortalität wurde in einem HTA sowie 4 SRs angegeben und variierte zwischen 0 und 16,1 % nach FEVAR [7, 10-12, 17]. Im indirekten Vergleich wurde in einem HTA eine langfristige Mortalität von 23,7 % nach OSR berichtet [8].

FEVAR 0-16 %

OSR 24 %

Langfristiges Überleben

kein
Gruppenunterschied

1-J-Überlebensrate
nach FEVAR 83 %

In einer nicht-randomisierten kontrollierten Studie, die in einen HTA eingeschlossen wurde, zeigte sich kein Gruppenunterschied in Bezug auf langfristiges Überleben nach FEVAR, EVAR oder OSR [7]. Ein weiterer SR von 7 Fallserien mit 155 PatientInnen gab eine 1-Jahres-Überlebensrate von 82,6 % an [12].

3.3 Sicherheit

Komplikationsrate

FEVAR 0-24 %
OSR 0-14 %

In den beiden HTAs wurde die Komplikationsrate nach FEVAR mit rund 0-24 % angegeben [7, 8]. Die Komplikationsrate nach OSR (indirekter Vergleich) in einem HTA machte 0-14,4 % aus [8].

Perioperative Morbidität

FEVAR: 1-22 %

In den 5 SRs betrug die perioperative Morbidität 0,6-22,2 % [9-12, 17]. Diese umfasste unterschiedliche Komplikationen, wie Beeinträchtigung der Nierenfunktion, kardiale und respiratorische Ereignisse, Wundheilungsstörungen, Re-Interventionen, temporäre Paraplegie bzw. Paraparese, Endoleaks, Re-Okklusionen, Dissektion der A. iliaca interna, etc..

Langfristige Morbidität

FEVAR 1-8 %

permanente Dialyse:
FEVAR 1 %
OSR 1 %

Die langfristige Morbidität in 3 SRs betrug 1,3-8,2 % und umfasste Okklusion des Zielgefäßes, Prothesenfraktur, -migration oder -distraktion, permanente Paraplegie bzw. Paraparese sowie permanente Dialyse [9, 11, 12]. Ein SR stellte einen indirekten Vergleich mit OSR an und berichtete über eine langfristige Morbidität von 1,4 % nach OSR [9]. Diese bezog sich ausschließlich auf eine permanente Dialyse und unterschied sich nicht von der Häufigkeit permanenter Dialysen (1,4 %) nach FEVAR [9].

4 Diskussion

Gefensterte bzw. verzweigte Aortenprothesen dienen der endovaskulären Versorgung komplexer Aortenaneurysmen im Bereich der Bauchaorta, gemeinsamen Beckenarterie sowie der inneren Beckenarterien. Die vorliegende Literaturübersicht liefert einen Überblick über die derzeit beste verfügbare Evidenz zu dieser Intervention.

Als beste verfügbare Evidenz wurden 2 HTAs [7, 8] und 5 systematische Übersichtsarbeiten [9-12, 17] identifiziert, die über Ergebnisse aus 31 unkontrollierten Fallserien (davon 1 unpublizierte Fallserie) der Jahre 2001 bis 2011 berichteten. In einem HTA aus Schweden [7] wurde angegeben, dass eine nicht randomisierte, kontrollierte Studie eingeschlossen wurde. Bei genauerer Betrachtung dieser Studie [18] handelt es sich jedoch um einen indirekten Vergleich dreier verschiedener Verfahren: offene Chirurgie vs. endovaskuläre Versorgung mit Standardprothesen (EVAR) vs. endovaskuläre Versorgung mit gefensterten oder verzweigten Prothesen (FEVAR). Konsekutive PatientInnen wurden dabei aus einer prospektiv gespeisten Datenbank ausgewählt und deren Ergebnisse retrospektiv verglichen.

Aufgrund des Studiendesigns der Fallserien mit Fehlen einer Kontrollgruppe sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Intervention möglich. Im indirekten Vergleich betrug die 30-Tages-Mortalität etwa 1-7 % nach FEVAR und rund 3-4 % nach der Operation bzw. die langfristige Mortalität 0-16 % nach FEVAR und 24 % nach der Operation. Die 1-Jahre-Überlebensrate nach FEVAR machte rund 83 % aus. Des Weiteren zeigte sich im indirekten Vergleich kein Überlebensvorteil einer Methode (offene Chirurgie, EVAR, FEVAR).

Die Komplikationsrate nach FEVAR variierte in den unkontrollierten Fallserien zwischen 0-24 %, während jene nach der offenen Chirurgie mit 0-14 % angegeben wurde (indirekter Vergleich). Die perioperative Morbidität wurde mit rund 1-22 % angegeben um umfasste unterschiedlichste Komplikationen, wie Beeinträchtigungen der Nierenfunktion, kardiale und respiratorische Ereignisse, Re-Interventionen, Endoleaks, etc.. Die langfristige Morbidität nach FEVAR (wie Prothesenfraktur, -migration od. -distraction, Paraplegie oder -parase, Okklusion des Zielgefäßes, Dialyse) belief sich auf 1-8 %, wobei die Notwendigkeit einer permanenten Dialyse gleich häufig (ca. 1 %) nach FEVAR und nach Operation (indirekter Vergleich) beobachtet wurden.

Von einzelnen AutorInnen wird das Fehlen einer einheitlichen Definition juxtarenaler („short-neck“) Aortenaneurysmen bemängelt, was zu unterschiedlichen Indikationsstellung für FEVAR in den leistungserbringenden Zentren führt [9-11]. Weiters wird in den Fallserien nicht zwischen einfach oder mehrfach gefensterten Prothesen unterschieden. Allerdings nehmen die Interventionsdauer, das Risiko einer erfolglosen Sondierung und die Komplikationsrate mit der Anzahl der Fenestrierungen zu [10, 11].

Laut einreichender Krankenanstalt werden derzeit Produkte von vier Firmen (Cook Medical, Endologix, Jotec, Vascutek Terumo) angeboten. Von diesen sind jedoch nur die drei gefensterten bzw. verzweigten Aortenprothesen der Zenith®-Serie (Cook Medical) CE-zertifiziert. Weiters weist nur ein Produkt dieser Serie (Zenith® Fenestrated AAA Endovascular Graft) eine FDA Zulassung (seit April 2012) auf.

gefensterte oder verzweigte Prothesen für komplexe Aortenaneurysmen

**beste verfügbare Evidenz:
2 HTAs + 5 SRs**

31 unkontrollierte Fallserien

kein Wirksamkeitsnachweis möglich

30-Tages-/langfristige Mortalität: bis zu 7/16 % der PatientInnen

Komplikationsrate tendenziell höher als nach Chirurgie

perioperative Morbidität: bis zu 1/5 der PatientInnen

langfristige Morbidität: bis zu 8 % der PatientInnen

keine einheitliche Definition juxtarenaler Aneurysmen

einfach vs. mehrfach gefensterte Prothesen

4 Anbieter, davon Produkte eines Anbieters CE-zertifiziert

1 FDA Zulassung

<p>gefensterte Prothesen sind Maßanfertigungen</p>	<p>Bei gefensterten Prothesen handelt es sich um individuelle Sonderanfertigung für jede/n Patienten/in, die nach initialer Vermessung der anatomischen Gegebenheiten mittels Computertomografie bei der jeweiligen Firma in Auftrag gegeben werden. Dadurch ist mit Wartezeiten von einigen Monaten zu rechnen [4, 5]. Diese kommen daher ausschließlich für die elektive endovaskuläre Sanierung komplexer Aortenaneurysmen infrage. Für PatientInnen mit einem Aneurysmadurchmesser von 5,5-7,5 cm wird das Risiko einer Ruptur während der Wartezeit auf eine maßgefertigte Aortenprothese mit 18 pro 100 PatientInnen (18 %) pro Jahr angegeben [1]. Bei der Implantation verzweigter Aortenprothesen kann in 80 % der Fälle auf eine universale Endoprothese zurückgegriffen werden [4].</p>
<p>aufwendig und teuer, lange Wartezeit</p>	
<p>verzweigte Prothesen sind in 80 % d. F. universale Produkte</p>	
<p>teurer als Operation, ...</p>	<p>Die Kosten für eine gefensterte bzw. verzweigte Prothese werden mit EUR 20.000 bis 35.000 angegeben, wobei zusätzliche Kosten für weiteres benötigtes Material, die initiale Vermessung, die Infrastruktur, Personal, den stationären Aufenthalt, ev. auftretende Komplikationen, etc. anfallen. Es wird jedoch argumentiert, dass die höheren Materialkosten der endovaskulären Versorgung im Vergleich zur Operation durch kürzere Krankenhausaufenthalte (sowohl auf der Intensiv- als auch auf der Normalstation) sowie schnellere Rehabilitation kompensiert werden [4, 5, 11].</p>
<p>... aber kompensiert durch kürzere Aufenthaltsdauer und schnellere Rehabilitation?</p>	
<p>technisch aufwendige Implantation</p>	<p>Die Implantation dieser Aortenprothesen ist technisch äußerst aufwendig und erfordert ein erfahrenes ÄrztInnen-Team unterschiedlicher Fachrichtungen (interventionelle RadiologInnen, AngiologInnen, GefäßchirurgInnen, AnästhesistInnen). Im Jahr 2011 wurden in gemeinnützigen Krankenanstalten in Österreich rund 1.700 stationäre Aufnahmen aufgrund von Aortenaneurysmen verzeichnet [3]. Wie viele dieser PatientInnen für eine endovaskuläre Versorgung mit gefensterten oder verzweigten Prothesen infrage kämen, verbleibt jedoch unklar. Dazu bedürfte es einer präzisen Definition morphologischer und klinischer Kriterien, die PatientInnen für eine endovaskuläre Versorgung mit gefensterten oder verzweigten Prothesen qualifizieren [12]. In der einreichenden Krankenanstalt wird zukünftig mit 10 Interventionen pro Jahr gerechnet, österreichweite Schätzungen liegen nicht vor. Weiters wird angegeben, dass der Bedarf in Österreich mit 3 bis 5 interventionellen SpezialistInnen (d. h. 3-5 Personen) mit Nachweis einer entsprechenden Ausbildung gedeckt sei. Damit würden wohl nur einzelne spezialisierte Zentren für diese Intervention infrage kommen, nicht zuletzt um ein jährliches Mindestaufkommen garantieren zu können.</p>
<p>Ö: 3-5 SpezialistInnen nötig</p>	
<p>spezialisierte Zentren mit jährlichem Mindestaufkommen</p>	
<p>Möglichkeit von RCTs kontrovers diskutiert</p>	<p>Die Möglichkeit der Durchführung randomisierter kontrollierter Studien (RCT) wird kontrovers diskutiert. Während dies von einigen AutorInnen gefordert wird [9], wird in einem kanadischen HTA aus dem Jahr 2009 [8] empfohlen, FEVAR (unter bestimmten Bedingungen²⁵) zu refundieren für eine spezielle Population: PatientInnen mit juxtarenalem Aortenaneurysma mit einem Durchmesser >5,5 cm und gleichzeitigem Vorhandensein von Begleiterkrankungen, welche sie einem hohen Operationsrisiko aussetzen würden. Es wird angemerkt, dass diese Empfehlung auf sehr niedriger Qualität der Evidenz (laut GRADE) beruht, aber die Durchführbarkeit eines RCTs aufgrund ethischer Überlegungen unwahrscheinlich ist. Im Gegensatz dazu argumentieren die AutorInnen eines weiteren HTAs aus Schweden aus dem Jahr 2010 [7], dass die zu beantwortende ethische Frage sei, ob eine neue Intervention routinemäßig in die klinische Versorgung von HochrisikopatientInnen eingeführt werden sollte, wenn die vorliegende Evidenz im Vergleich</p>
<p>sehr niedrige Qualität der Evidenz</p>	
<p>Kanada: eingeschränkte Empfehlung</p>	
<p>Schweden: routinemäßige Einführung wird aufgrund offener Fragen hinterfragt</p>	

²⁵ in spezialisierten Zentren mit einem Mindestaufkommen und verknüpft mit Datenakquisition

zu anderen Interventionen von sehr niedriger Qualität (laut GRADE), das Komplikationsrisiko erheblich und die Kosten-Effektivität nicht geklärt ist. Eine explizite Empfehlung wurde jedoch nicht abgegeben.

In Deutschland sind Zusatzentgelte (ZE) im ZE-Katalog (Anlage 4 des German-Diagnosis Related Groups (G-DRG)-Fallpauschalen-Katalogs 2013) abgebildet [19]. Das heißt, dass für diese Leistungen krankenhaushausindividuelle Entgelte nach § 6 Abs. 1 Satz 1 des [deutschen] Krankenhausentgeltgesetzes zu vereinbaren sind, soweit diese als Krankenhausleistungen erbracht werden dürfen. Darunter fällt folgendes ZE: „ZE2012-53 Stentgraft-Prothesen bei Aortenaneurysmen, mit Fenestrierung oder Seitenarm“ [19].

Als Limitationen des vorliegenden Berichtes sind folgende zu nennen: Obwohl eine unsystematische Handsuche nach Sekundärliteratur in drei Datenbanken erfolgt ist, ist nicht auszuschließen, dass relevante HTAs oder systematische Übersichtsarbeiten nicht identifiziert werden konnten. Des Weiteren stellt die Literaturübersicht aggregierte Informationen aus Sekundärliteratur dar, die wiederum Ergebnisse heterogener PatientInnenpopulationen, Interventionen sowie Endpunkte berichteten. Die Literatursauswahl und Datenextraktion erfolgten (nur) durch eine Reviewerin. Nicht zuletzt wurde keine externe Qualitätskontrolle in Form eines externen Reviews durch eine/n Fachexperten/in durchgeführt. Die vorliegende Literaturübersicht über die beste verfügbare Evidenz sollte daher unter Bedacht dieser Limitationen interpretiert werden.

**Deutschland: Leistung
im ZE-Katalog 2013
abgebildet**

**Limitationen des
Berichts**

5 Empfehlung

In Tabelle 5-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 5-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit nicht empfohlen</i> .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist *nicht ausreichend*, um Wirksamkeit und Sicherheit der endovaskulären Versorgung komplexer Aortenaneurysmen mit gefensterten bzw. verzweigten Prothesen im Vergleich zur offenen chirurgischen Versorgung beurteilen zu können.

Die endovaskuläre Versorgung mit gefensterten bzw. verzweigten Prothesen wird ausschließlich empfohlen für *inoperable PatientInnen mit einem Aneurysmadurchmesser $\geq 5,5$ cm*, für die diese Intervention die einzige Alternative einer Aneurysmaausschaltung darstellt, weil die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien für diese PatientInnenpopulation nicht möglich erscheint. Des Weiteren sollte ein *jährliches Mindestaufkommen* der Intervention definiert und diese somit nur in einzelnen *spezialisierten Zentren* durchgeführt werden. Generell wird in ESVS Guidelines – unabhängig von der verwendeten Methode (endovaskulär oder offen chirurgisch) – z. B. ein jährliches Mindestaufkommen von 50 elektiven Eingriffen vorgeschlagen [1]. Um zukünftig die Sicherheit der Intervention evaluieren zu können, sollte die Durchführung an die *Akquisition prospektiv definierter, morphologischer und klinischer Kriterien sowie sicherheitsrelevanter Endpunkte* geknüpft werden.

Für *operable* PatientInnen ist weiterhin der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit der endovaskulären Versorgung komplexer Aortenaneurysmen mit gefensterten bzw. verzweigten Prothesen im Vergleich zur offenen chirurgischen Versorgung im Rahmen (randomisierter) kontrollierter Studien zu fordern.

Einschränkungen:

- ausschließlich **inoperable PatientInnen mit Aneurysma $\geq 5,5$ cm**

- **jährliches Mindestaufkommen**

- **Akquisition prospektiv definierter Kriterien und Endpunkte**

(R)CTs für operable PatientInnen unerlässlich

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov²⁶ sind derzeit folgende Studien registriert:

Kontrollierte Studien:

1 prospektive kontrollierte Studie

- ✧ **NCT01168037:** FR; prospektive, kontrollierte Studie, n=220, endovaskuläre Versorgung von Aortenaneurysmen mit gefensterten oder verzweigten Prothesen vs. chirurgische Sanierung, Fertigstellung 2015; dzt. PatientInnenrekrutierung

Unkontrollierte Studien (mit mindestens 100 PatientInnen):

4 Fallserien mit n≥100, Fertigstellung 2013-2020

- ✧ **NCT01491945:** US; Fallserie, n=122, FEVAR bei Aortenaneurysmen, Fertigstellung Oktober 2013; dzt. PatientInnerekrutierung
- ✧ **NCT01208415:** US; Fallserie, n=100, endovaskuläre Versorgung von aortoiliakalen und iliakalen Aneurysmen mit verzweigten Prothesen, Fertigstellung 2017; dzt. laufend
- ✧ **NCT01538056:** US; Fallserie, n=150, FEVAR bei inoperablen PatientInnen mit Aortenaneurysmen, Fertigstellung 2020; dzt. PatientInnerekrutierung
- ✧ **NCT00583050:** US; Fallserie, n=1.000, FEVAR bei abdominellen/thorakoabdominellen Aortenaneurysmen, Fertigstellung 2020; dzt. PatientInnenrekrutierung

Re-Evaluierung 2016

Eine neuerliche Evaluierung der Intervention wird frühestens im Jahr 2016 empfohlen, wenn Ergebnisse der prospektiven, kontrollierten Studie NCT01168037 vorliegen.

²⁶ Zugriff am 22.03.2013; Suchbegriffe: endovascular aneurysm repair AND fenestrated (9 Treffer); endovascular aneurysm repair AND branched (11 Treffer)

6 Literaturverzeichnis

- [1] Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41 Suppl 1:S1-S58. Epub 2011/01/11.
- [2] Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG). Leitlinien zum Bauchaortenaneurysma und Beckenarterienaneurysma. 2008 [cited 2013 February 21]; Available from: http://www.gefaesschirurgie.de/fileadmin/websites/dgg/download/LL_Aneurysmen_Bauch_Becken_2011.pdf.
- [3] Gesundheit Österreich GmbH. Österreichischer Spitalskompass: Leistungen und Diagnosen – Österreich. 2013 [cited 2013 March 21]; Available from: <http://www.spitalskompass.at/LeistungenUndDiagnosen/Oesterreich>.
- [4] Funovics M, Czerny M. Die endovaskuläre Behandlung des thorakoabdominellen Aortenaneurysmas mit fenestrierten und verzweigten Stent-Grafts. *Zeitschrift für Gefäßmedizin.* 2012;9(4):6-12.
- [5] Böhm G, Berenberg J, Gschwendtner M. Endovaskuläre Versorgung eines komplexen infrarenalen Aortenaneurysmas mittels 4-fach gefensterter Prothese – 6-Monats-Follow-up. *Zeitschrift für Gefäßmedizin.* 2010;7(2):12-5.
- [6] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Medical Devices: Device Advice: Investigational Device Exemption (IDE). FDA; 2013 [cited 2013 March 21]; Available from: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/default.htm>.
- [7] Roos H, Falkenberg M, Zachrisson K, Wingren U, Samuelsson O, Jivegard L, et al. [Fenestrated aortic repair of aortic aneurysm]. Gothenburg: The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum) Region Vastra Gotaland; 2010.
- [8] Medical Advisory Secretariat. Fenestrated endovascular grafts for the repair of juxtarenal aortic aneurysms: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series.* 2009;9(4).
- [9] Nordon IM, Hincliffe RJ, Holt PJ, Loftus IM, Thompson MM. Modern treatment of juxtarenal abdominal aortic aneurysms with fenestrated endografting and open repair: a systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2009;38(1):35-41.
- [10] Linsen MA, Jongkind V, Nio D, Hoksbergen AW, Wisselink W. Pararenal aortic aneurysm repair using fenestrated endografts. *Journal of Vascular Surgery.* 2012;56(1):238-46.
- [11] Cross J, Gurusamy K, Gadhvi V, Simring D, Harris P, Ivancev K, et al. Fenestrated endovascular aneurysm repair. *British Journal of Surgery.* 2012;99(2):152-9.
- [12] Bakoyiannis CN, Economopoulos KP, Georgopoulos S, Klonaris C, Shialarou M, Kafeza M, et al. Fenestrated and branched endografts for the treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms: a systematic review. *Journal of Endovascular Therapy.* 2010;17(2):201-9.
- [13] Jackson A, Yeoh Su E, Clarke M. Totally percutaneous versus standard femoral artery access for elective bifurcated abdominal endovascular aneurysm repair. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012(11).
- [14] Duffy James MN, Rolph R, Clough R, Modarai B, Taylor P, Waltham M. Stent graft types for endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010(4).
- [15] Jongkind V, Yeung KK, Akkersdijk GJ, Heidsieck D, Reitsma JB, Tangelder GJ, et al. Juxtarenal aortic aneurysm repair. *Journal of Vascular Surgery.* 2010;52(3):760-7.
- [16] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Endovascular stent-grafts for the treatment of abdominal aortic aneurysms. National Institute for Health and Clinical Excellence – Technology Appraisals. 2009.

- [17] Karthikesalingam A, Hinchliffe RJ, Holt PJE, Boyle JR, Loftus IM, Thompson MM. Endovascular aneurysm repair with preservation of the internal iliac artery using the iliac branch graft device. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2010;39:285-94.
- [18] Chisci E, Kristmundsson T, De Donato G, Resch T, Setacci F, Sonesson B, et al. The AAA with a challenging neck: outcome of open versus endovascular repair with standard and fenestrated stent-grafts. *Journal of Endovascular Therapy*. 2009;16:137-46.
- [19] InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2013. InEK GmbH; 2013 [cited 2013 March 22]; Available from: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2013/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2013.

Anhang

MEL-Evidenzerfordernisse und „Abbruchregeln“

Neuregulierung der Zulassung von Medizinprodukten

Ausgelöst durch Skandale zu Medizinprodukten (Brustimplantate, Hüftprothesen, implantierbare Defibrillatoren, Stents etc.) wurde ein EU-Verordnungsentwurf zur Neuregulierung der Zulassung entwickelt, um die Standards zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit medizinischer Technologien insb. von Hochrisiko-Medizinprodukten neu zu definieren und die Risiken für PatientInnen zu minimieren (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0542:FIN:EN:PDF>).

Zu Hochrisiko-Medizinprodukte zählen (entsprechend CE-Marking Kategorien):

- ✳ Kategorie IIB: Nichtaktive chirurgische Implantate wie Stents, Herzklappenprothesen, Knie und Hüftgelenksimplantate, Weichteilgewebeimplantate etc. sowie
- ✳ Kategorie III: Aktive Implantate wie Herzschrittmacher, Implantierte Defibrillatoren, Implantierte Arzneimittelpumpen, Künstliches Herz etc.

Evidenzerfordernisse für HTA als Entscheidungsunterstützung für Refundierungen

Analog dazu hat das LBI-HTA für die alljährliche Bewertung neuer medizinischer Einzelleistungen, die für eine Aufnahme in den österreichischen Krankenhaus-Leistungskatalog beantragt sind, folgende Regeln entwickelt, welche Evidenz unabdingbar notwendig ist, um eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit vornehmen zu können, resp. wenn diese nicht vorliegt, die Entscheidung für einen Abbruch der Evidenzbewertung vorgenommen wird.

Folgende generelle Kriterien finden Berücksichtigung und kommen bei der Bewertung einzelner Leistungen zur Anwendung:

Kriterien für hohe (d.h kontrollierte Studien/CTs oder randomisiert-kontrollierte Studien/RCT) Evidenzanforderungen sind:

- ✳ keine lebensbedrohliche Erkrankung
- ✳ andere Therapieoptionen vorhanden
- ✳ häufig/hohe Prävalenz
- ✳ Intervention/Technologie seit langem am Markt
- ✳ laufende RCTs oder RCTs sind prinzipiell möglich

Kriterien für niedrigere (d. h. mehrere „prospective case series“, nicht jedoch „single case reports“ oder „feasibility studies“) Evidenzanforderungen sind:

- ✳ lebensbedrohliche Erkrankung
- ✳ bislang keine Therapie (compassionate use)
- ✳ selten/niedrige Prävalenz
- ✳ CT oder RCT nicht möglich/unethisch

Die klinischen Studien müssen – aus Gründen der Qualitätssicherung – jedenfalls in peer-reviewed Journalen veröffentlicht sein. Für die Bewertung der Sicherheit/Nebenwirkungen können auch retrospektive Studien berücksichtigt werden.