

Intravaskuläre Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK)

Intravascular brachytherapy for peripheral vascular disease

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.

Vitali Gorenai¹
Charalabos-
Markos Dintsios¹
Matthias
P. Schönermark¹
Anja Hagen¹

¹ Medizinische Hochschule
Hannover, Abteilung für
Epidemiologie, Sozialmedizin
und
Gesundheitssystemforschung,
Hannover, Deutschland

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.

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 ethisch-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.

Schlüsselwörter: Intravaskuläre Brachytherapie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, systematische Übersicht, gesundheitsökonomische Analyse

Executive Summary

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.

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?

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 Diagno-

sis 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.

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 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. 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.

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.

Kurzfassung

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 intravas-kuläre Brachytherapie nach PTA verspricht eine reduzierte Restenosierung und weniger notwendige Folgemaßnahmen.

Es wird hypothetisiert, 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.

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?

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. 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 Nichtdiabetiker, 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 1655 bzw. 1767 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.

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 Stenose-längen), 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.

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.

Korrespondenzadresse:

Dr. med Vitali Gorenoi
Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Carl-Neuberg-Strasse 1, 30625 Hannover, Tel.: +49 (0)511-532-9345
gorenoi.vitali@mh-hannover.de

Bitte zitieren als

Gorenoi V, Dintsios CM, Schönermark MP, Hagen A. Intravaskuläre Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK). *GMS Health Technol Assess.* 2008;4:Doc08.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2008-4/hta000057.shtml>

Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta218_bericht_de.pdf

Copyright

©2008 Gorenoi et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.