Systematische Übersichtsarbeit: Aussagekraft und Übertragbarkeit der Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen zum perkutanen Aortenklappenersatz

Sarah Wolf · Stefan Fischer

Eingegangen: 7. Februar 2018 / Angenommen: 7. August 2018 / Online publiziert: 23. August 2018
 © Der/die Autor(en) 2018

Zusammenfassung

Zielsetzung Übersicht gesundheitsökonomischer Analysen zum perkutanen Aortenklappenersatz (TAVI). **Methodik** Systematische Literatursuche gesundheitsökonomischer Evaluationen zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (medikamentöse Therapie in Kombination mit einer Ballonvalvuloplastie) bei inoperablen PatientInnen und zum chirurgischen Aortenklappenersatz bei operablen PatientInnen mit intermediärem bzw. hohem Operationsrisiko. Die inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisse wurden dem österreichischen Preisniveau für das Jahr 2016 angepasst. Alle inkludierten Studien wurden nach ihrer Relevanz und Qualität bewertet.

Ergebnisse 15 gesundheitsökonomische Evaluationen wurden identifiziert. Davon wurden acht Analysen als ausreichend relevant und qualitativ gut bewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass TAVI im Vergleich zur Standardtherapie nur in zwei von sechs Analysen kosteneffektiv war. Im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz gab es kontroverielle Ergebnisse. Sensitivitätsanalysen zeigten, dass insbesondere die Berücksichtigung von Behandlungskosten von schwerwiegenden Komplikationen (wie Schlaganfall) sowie von TAVI-Prozedurkosten die Kosteneffektivitätsergebnisse grundlegend beeinflussen kann.

Schlüsselwörter Perkutaner Aortenklappenersatz · TAVI · Kosteneffektivität · Übersichtsarbeit · Österreich

Systematic review: Validity and transferability of the results of health-economic evaluations of Transcatheter Aortic Valve Implantation

Summary

Aim To investigate health-economic evaluations of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI).

Methods Systematic literature search of health-economic evaluations of TAVI comparing Standard Management (Medical Management in combination with Balloon Aortic Valvuloplasty) in inoperable patients and to Surgical Aortic Valve Replacement in operable patients with intermediate/high surgical risk. Incremental cost-effectiveness ratios have been adjusted to Austrian price level (2016). The studies were evaluated according to their relevance and quality.

Results 15 health-economic evaluations were identified. Thereof, eight analyses were rated as sufficiently relevant and of high quality. Results showed that TAVI compared to Standard Management is cost-effective in only two out of six analyses and resulted in controversial results compared to Surgical Aortic Valve Replacement. Sensitivity analyses showed that particularly the inclusion of costs treating serious complications (i.e. stroke) or of the costs of the TAVI-procedure had significant impacts on the cost-effectiveness results.

Keywords Transcatheter Aortic Valve Implantation · TAVI · Cost-effectiveness · Review · Austria

Einleitung

Eine der häufigsten Herzklappenerkrankungen in Europa ist die Aortenklappenstenose, die mit einer Verengung der Aortenklappe und folglich mit einer Reduktion des Blutflusses aus dem Herzen einhergeht [1, 2]. Eine Aortenklappenstenose verläuft lange

S. Wolf, MSc. (✉) · Dipl.-Ges.ök. S. Fischer
 Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology
 Assessment, Garnisonsgasse 7/20, 1090 Wien, Österreich
Sarah.Wolf@hta.lbg.ac.at

Tab. 1 PatientInnenstratifizierung nach New York Heart Klassifizierung und Risikoscores

Risikogruppe	Merkmale	NYHA Klasse	EuroSCORE	STS-Score
Inoperable PatientInnen	≥50 % Mortalitätsrisiko oder unveränderbare, schwere Komplikationen bzw. absolute Kontraindikation zum chirurgischen Aortenklappenersatz	III/IV	–	–
Operable PatientInnen mit hohem Operationsrisiko	Alter >75 Jahre	–	>5 Prozentpunkte	>10 Punkte +50 % Mortalitätsrisiko
Operable PatientInnen mit intermediärem Operationsrisiko	–	–	2 < 5 Prozentpunkte	3 < 10 Punkte
Operable PatientInnen mit niedrigem Operationsrisiko	–	–	0–2 Prozentpunkte	0–3 Punkte

Quellen: Eigene Darstellung anhand von [46, 47, 49]
EuroSCORE European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score, NYHA New York Heart Association, STS Society of Thoracic Surgeons

Zeit symptomlos, doch nach Einsetzen von Symptomen versterben 50 % der Menschen innerhalb von zwei Jahren, wenn nicht interveniert wird [3]. Die Stenose wird in drei Schweregrade, basierend auf der Aortenklappenöffnungsfläche, unterteilt: eine geringe Stenose bei einer Öffnungsfläche von 1,1–1,9 cm², eine mäßige Stenose bei einer Öffnungsfläche von 0,75–1,0 cm² und eine schwere Stenose bei einer Öffnungsfläche von <0,75 cm² [4]. Vor allem PatientInnen im fortgeschrittenen Alter sind von einer Aortenklappenstenose betroffen, zirka 2–9 % der über 65-Jährigen. Ein Anstieg der Fälle ist aufgrund des demografischen Wandels in entwickelten Ländern zu erwarten [5]. Die PatientInnen werden vorrangig in vier Risikogruppen unterteilt. Diese Unterteilung kann entweder mit Hilfe der New York Heart Association (NYHA) Klassifizierung, dem European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score (EuroSCORE) oder dem Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score erfolgen (siehe Tab. 1).

Den PatientInnen mit schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose standen bisher zwei Therapieoptionen zur Auswahl: die in der Literatur als Standardtherapie bezeichnete medikamentöse Therapie in Kombination mit einer Ballonvalvuloplastie und der chirurgische Aortenklappenersatz. Die Standardtherapie wird meist als Palliativtherapie bei inoperablen PatientInnen eingesetzt [6]. Der chirurgische Aortenklappenersatz, eine Operation am offenen Herzen, stellt bislang den Goldstandard bei operablen PatientInnen dar. Jedoch gerade für ältere PatientInnen ist die Operation am offenen Herzen oftmals zu belastend [6–9]. So sind aufgrund des erhöhten Operationsrisikos zirka ein Drittel der PatientInnen nicht für den chirurgischen Klappenersatz geeignet [10]. Seit 2007 gibt es den perkutanen Aortenklappenersatz (Transcatheter Aortic Valve Implantation [TAVI]) [1]. Dieser stellt eine schonendere Alternative für jene operablen PatientInnen dar, die für eine Operation normalerweise nicht geeignet wären, sowie für inoperable PatientInnen, die nur palliativ therapiert werden können. TAVI ist insofern schonender, da der Brustkorbs nicht geöffnet werden muss und eine Herz-Lungen-Maschine nicht notwendig ist [11]. Der transfemorale Zugang über ein Leistengefäß und

der transapikale Zugang mittels einer kleinen Thorakotomie über die Herzspitze werden am häufigsten unter Verwendung der beiden Herzklappen, Edwards Lifesciences Inc. (Edwards SAPIEN 3) und Medtronic Inc. (Core Valve Evolut R), durchgeführt [6, 12–14]. Studien zeigten, dass es bei TAVI mittels der Edwards SAPIEN Klappe seltener zu Komplikationen und zu besseren Mortalitätsraten im Vergleich zur Standardtherapie kommt [15]. Außerdem kommt es mit TAVI, unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe und im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz, zu signifikant weniger Blutungen, jedoch vermehrt zu erheblichen, vaskulären Komplikationen [16, 17]. Unter Verwendung der Medtronic Core Klappe und im Vergleich zur Operation, weist TAVI einen besseren Gesundheits- und Überlebensstatus der PatientInnen nach sechs Monaten auf [18].

Auf der anderen Seite ist TAVI sehr kostenintensiv, bedingt durch eine speziell notwendige Infrastruktur (z. B. hybrider Operationssaal, Herzteam) und die hohen Kosten der TAVI-Klappen selbst [19]. Die hohen Kosten sowie die Zunahme an durchgeführten TAVI-Prozeduren haben wesentliche Auswirkungen auf das Gesundheitsbudget. Die Daten des österreichischen TAVI-Registers zeigen, dass es von 2011 bis 2015 zu einem Anstieg an TAVI-Prozeduren von zirka 60 % gekommen war [20]. Aus diesem Grund wird Evidenz zur Kosteneffektivität von TAVI vermehrt von den Entscheidungsträgern nachgefragt [19]. Als Entscheidungshilfe können unterschiedliche gesundheitsökonomische Modelle herangezogen werden. In jedem Modell werden die Kosten in Relation zu den jeweiligen Effekten dargestellt, wobei die Effekte je nach Studientyp unterschiedlich bewertet werden [19, 21].

Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit war es, die Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen zu TAVI im Vergleich a) zur Standardtherapie bei inoperablen PatientInnen und b) zum chirurgischen Aortenklappenersatz bei operablen PatientInnen mit hohem oder intermediärem Operationsrisiko zu untersuchen.

Abb. 1 Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA-Flow Diagramm)

Methode

Suche

In den Datenbanken EconLit, Cochrane, NHS Economic Evaluation, Embase und Medline wurde nach gesundheitsökonomischen Evaluationen (Kosteneffektivitäts-, Kostennutzwert-, Kostennutzenanalysen) zu TAVI in englischer und deutscher Sprache für die Jahrgänge 2007 bis 2017 gesucht. Die systematische Suche wurde im Mai und Juni 2017 durchgeführt und durch eine zusätzliche Handsuche mittels Google ergänzt.

Einschlusskriterien

In die vorliegende Übersichtsarbeit wurden Publikationen zu TAVI (unabhängig von der Zugangsart und vom Klappentyp) im Vergleich zur Standardtherapie (umfasst medikamentöse Therapie in Kombination mit möglicher Ballonvalvuloplastie) bei inoperablen PatientInnen oder im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz bei operablen PatientInnen mit hohem oder intermediärem Operationsrisiko mit schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose eingeschlossen. Die eingeschlossenen Studien mussten einen der Ergebnisparameter, gewonnene Lebensjahre [LYs] und/oder qualitätsadjustierte Lebensjahre [QALYs], sowie einen der Inputparameter, direkte bzw. indirekte Kosten, und das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (incremental cost-effectiveness ratio [ICER]) erfassen. Es wurden ausschließlich Einzelstudien in Form von Kosteneffektivitäts-, Kostennutzwert-, Kostennutzenanalysen aus peer-reviewed Zeitschriftenartikeln berücksichtigt.

Ausgeschlossen wurden Publikationen zu PatientInnen mit niedrigem Operationsrisiko, Kostenkonsequenzanalysen, Kostenminimierungsanalysen und reine Kostenanalysen, sowie Publikationen in Form von Postern, Abstracts, Kommentaren, Briefen, Editorials und Büchern. Die Daten des österreichischen

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Publikationen zu PatientInnen mit niedrigem Operationsrisiko, Kostenkonsequenzanalysen, Kostenminimierungsanalysen und reine Kostenanalysen, sowie Publikationen in Form von Postern, Abstracts, Kommentaren, Briefen, Editorials und Büchern. Die Daten des österreichischen

TAVI-Registers wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, da es nicht das Ziel war, einzelne Registerdaten zu evaluieren, sondern vielmehr die Ergebnisse von vorhandenen gesundheitsökonomischen Analysen zusammenzufassen.

Studienauswahl

Die Literatur wurde von zwei Personen (SW und SF), unabhängig voneinander, in einem zweistufigen Prozess begutachtet (d.h. zunächst wurden die Publikationen auf Abstract-Basis gesichtet und im Anschluss auf Volltext-Basis). Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens gelöst. Nach Entfernung der Duplikate standen insgesamt 390 Treffer für die Literaturauswahl zur Verfügung. Nach Anwendung der o.g. Einschlusskriterien wurden 42 Volltexte ausgewählt. Davon wurden 27 Volltexte ausgeschlossen. Letztlich wurden 15 Studien in die vorliegende Übersichtsarbeit eingeschlossen. Abb. 1 gibt einen Überblick über den Auswahlprozess der Literatur.

Datenextraktion

Die erforderlichen Daten wurden aus den eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Evaluationen per Hand von einer Person (SW) extrahiert. Eine zweite Person (SF) überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten. Die Darstellung der Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte getrennt nach den Vergleichsinterventionen in Extraktionstabellen (siehe Tab. 2, 3 und 4). In Tab. 2 werden die Studiencharakteristika dargestellt, Tab. 3 listet die relevantesten Kostenparameter (Prozedurkosten, Krankenhauskosten, Kosten und Nachbehandlungskosten aufgrund von Komplikationen) sowie die Gesamtkosten der einzelnen Studien auf. Die einzelnen Kostenparameter wurden in der Originalwährung angegeben. In Tab. 4 werden die Kosteneffektivitätsergebnisse – aufgeteilt in inkrementelle Effekte, TAVI-Kosten, Kosten der Kontrollintervention und inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse – detailliert dargestellt. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Endergebnisse wurden die inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisse (ICER) mittels des online verfügbaren Kostenkonvertierungstools der „Campbell and Cochrane Economics Methods Group“ (CCEMG) und des „Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre“ (EPPI)-Zentrums auf das österreichische Preisniveau inklusive Inflation für das Jahr 2016 konvertiert [22].

Studienbewertung

Die Relevanz und Qualität der eingeschlossenen Evaluationen wurden mit Hilfe der Checkliste „Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers“ von den beiden AutorInnen (SW und SF), unabhängig voneinander, bewertet. In der Checkliste werden

entscheidende Faktoren zur Studienqualität hervorgehoben, wodurch Mängel in den Studien erkannt und folglich mangelhafte Studien von der Analyse ausgeschlossen werden konnten [23]. Bei der Qualitätsbewertung wurde insbesondere die Qualität der zugrundeliegenden klinischen Studie berücksichtigt, da sich diese wesentlich auf die Qualität der gesundheitsökonomischen Analysen auswirkt. Differenzen bei der Bewertung der Studienqualität wurden durch Diskussion und Konsensbildung gelöst. Detaillierte Informationen zur Studienbewertung können bei den AutorInnen angefragt werden.

Interpretation der gesundheitsökonomischen Ergebnisse

Basierend auf der Tatsache, dass die Interpretation gesundheitsökonomischer Ergebnisse wesentlich vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft (engl. willingness-to-pay threshold) abhängt und es keinen solchen Grenzwert für Österreich gibt, wurde mit Hilfe der „Choosing Interventions that are Cost-Effective“ (CHOICE)-Grenzwerte der World Health Organization (WHO) der ökonomische Wert eines QALYs für Österreich aufbereitet. Nach CHOICE gilt eine Intervention als sehr kosteneffektiv bzw. kosteneffektiv, wenn die Kosten pro QALY unter dem einfachen bis dreifachen nationalen Bruttoinlandsprodukt (BIP) pro Kopf liegen [24]. Basierend auf dem BIP pro Kopf der österreichischen Wirtschaftskammer von €36.538 für das Jahr 2016 würde dies den Grenzwerten von €36.538 pro QALY (sehr kosteneffektiv) bis €109.614 pro QALY (kosteneffektiv) entsprechen. Mit Hilfe dieser „hypothetischen“ Grenzwerte können die in Tab. 4 dargestellten, internationalen Kosteneffektivitätsergebnisse vereinfacht für Österreich interpretiert werden, auch wenn diese Grenzwerte kein festgeschriebenes Maß darstellen.

Ergebnisse

Studiencharakteristika

Insgesamt wurden 15 gesundheitsökonomische Studien [25–39] in die vorliegende Übersichtsarbeit inkludiert. Davon wurden acht Studien [27, 29, 31–34, 37, 39] – gemäß dem o.g. Bewertungstool – als ausreichend relevant und qualitativ gut bewertet. Zwei der acht Studien [29, 32] untersuchten beide Vergleichsinterventionen. Bei allen Publikationen handelte es sich um Kosteneffektivitäts-, bzw. Kostennutzwertanalysen, die die Kostenträgerperspektive verfolgten. In allen acht Studien wurde ausschließlich auf drei Wirksamkeitsstudien (PARTNER A Studie, PARTNER B Studie, CoreValve US High Risk Pivotal Studie) zurückgegriffen. Eine detaillierte Auflistung der Basismerkmale der acht zuverlässigen Studien findet sich in Tab. 2.

Tab. 2 Charakteristika der Studien, die als reliabel bewertet wurden (chronologische Reihenfolge)

Autor [Quelle]	Jahr	Land	Intervention	Komparator	PatientInnen	Modell	Zeithorizont	Zugrundeliegende Wirksamkeitsstudie
Neyt [29]	2012	Belgien	TAVI (TF + TA, ES)	ST, OP	Inoperabel + Operabel, hohes Risiko	Markov	12 Monate	PARTNER A + B
Watt [31]	2012	UK	TAVI (ES)	ST	Inoperabel	Markov	10 Jahre	PARTNER B
Doble [32]	2013	Kanada	TAVI (TF + TA, ES)	ST, OP	Inoperabel + Operabel, hohes Risiko	Entscheidungsbaum, Markov	20 Jahre	PARTNER A + B
Fairbairn [37]	2013	UK	TAVI (TF + TA, ES + MC)	OP	Operabel, hohes Risiko	Entscheidungsbaum, Markov	10 Jahre	PARTNER A
Hancock-Howard [27]	2013	Kanada	TAVI (TF, ES)	ST	Inoperabel	Entscheidungsbaum	3 Jahre	PARTNER B
Murphy [33]	2013	UK	TAVI (ES)	ST	Inoperabel	Entscheidungsbaum, Markov	Lebenslang	PARTNER B
Simons [34]	2013	USA	TAVI (TF, ES)	ST	Inoperabel	Markov	Lebenslang	PARTNER B
Reynolds [39]	2016	USA	TAVI (MC)	OP	Operabel, hohes Risiko	–	Lebenslang	CoreValve US High Risk Pivotal

ES Edwards SAPIEN, MC Medtronic Core, OP Operation (chirurgischer Aortenklappenersatz), PARTNER Placement of Aortic Transcatheter Valve, ST Standardtherapie, TA transapikal, TAVI Transcatheter Aortic Valve Implantation (perkutaner Aortenklappenersatz), TF transfemorale, UK United Kingdom, USA United States of America

Studienergebnisse

Im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse der als qualitativ gut bewerteten Evaluationen präsentiert, um die Ergebnisse darzustellen, die mit einer hohen Zuverlässigkeit einhergehen.

TAVI versus Standardtherapie

Beim Vergleich von TAVI versus der Standardtherapie konnten sechs von acht Studien [27, 29, 31–34] mit ausreichender Qualität bewertet werden. In zwei Studien [29, 32] wurden Angaben zum Zugewinn der Lebensquantität gemacht (Zugewinn an 0,88 und 0,85 Lebensjahre durch TAVI). Der Zugewinn an QALYs durch TAVI lag zwischen 0,03 und 1,56 QALYs in vier Studien [27, 29, 31, 32]. Zwei Studien [33, 34] gaben keine inkrementellen QALY-Daten an. Bezüglich den Kosten zeigten die Ergebnisse der sechs Studien, dass die TAVI-Prozedurkosten einen der größten Kostentreiber darstellen. Zudem waren große Schwankungen in den Prozedurkosten zwischen den Studien zu erkennen: £ 15.002 [33] bis US\$ 63.054 [34]. Ebenso gehörten schwerwiegende Komplikationen wie Schlaganfall, Herzinfarkt und Notwendigkeit eines Herzschrittmachers zu wichtigen Kostentreibern. So lagen beispielsweise die Kosten zur Behandlung eines Schlaganfalles zwischen CAD\$ 7994 [32] und CAD\$ 15.293 [27]. Im Hinblick auf die inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisse gilt, aufgrund der Ähnlichkeit zwischen dem belgischen und österreichischen Gesundheitssystem, insbesondere die in Belgien durchgeführte Studie zu akzentuieren [29, 40]. Die Studie kalkulierte einen ICER von € 48.114 pro QALY, wonach TAVI im Vergleich zur Standardtherapie als *nicht* kosteneffektiv einzustufen war, wenn ein Grenzwert von € 20.000–30.000 pro QALY herangezogen wird. In den weiteren fünf Studien lagen die ICER-Werte zwischen € 20.531 und € 111.136 pro QALY. Ins-

gesamt galt TAVI in nur zwei der sechs Studien [27, 31] als kosteneffektiv. Abb. 2a zeigt, dass die bessere Effektivität durch TAVI mit höheren Kosten verbunden ist. In diesem Fall würde eine Refundierung von TAVI bedeuten, dass in anderen (Gesundheits-) Bereichen Kosten eingespart werden müssten und somit Opportunitätskosten entstehen würden, was sich wiederum auf andere Gesundheitsbereiche auswirken könnte. Demnach ist eine Refundierung von TAVI von der Zahlungsbereitschaft abhängig. Würden die Resultate der sechs gesundheitsökonomischen Studien mit dem CHOICE-Grenzwert für Österreich in der Höhe von € 36.538 pro QALY (Jahr 2016) bewertet werden, so würde TAVI im Vergleich zur Standardtherapie für Österreich in drei Studien [27, 31, 32] als sehr kosteneffektiv gelten (und in drei nicht).

TAVI versus chirurgischen Aortenklappenersatz

Vier von acht Studien [29, 32, 37, 39], die TAVI mit dem chirurgischen Aortenklappenersatz verglichen, wurden mit ausreichender Qualität bewertet. Der Zugewinn an Lebensjahren durch TAVI lag zwischen 0,0128 und 4,36 Lebensjahren [32, 39]. In einer Studie [29] wurden keine Angaben zum Zugewinn der Lebensquantität gemacht. Die Veränderung an erzielten QALYs durch TAVI lag zwischen –0,102 QALYs (Verlust) und 0,324 QALYs (Gewinn) in den vier Studien. Die Prozedurkosten reichten von £ 16.500 [33] bis € 49.799 [29]. Die obengenannten schwerwiegenden Komplikationen (Schlaganfall, Herzinfarkt und Notwendigkeit eines Herzschrittmachers) galten auch beim Vergleich von TAVI vs. chirurgischem Aortenklappenersatz als wesentliche Kostentreiber. Die Kosteneffektivitätsergebnisse der vier Studien waren sehr kontrovers (siehe auch Abb. 2b): die belgische Studie [29] resultierte in einem ICER von € 787.626 pro QALY, demzufolge TAVI, unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe, *nicht* kosteneffektiv war. In

Tab. 3 Auflistungen wesentlicher Kostparameter und Gesamtkosten zu TAVI in Originalwährung (chronologische Reihenfolge)

Author (Year) [Quelle]	TAVI vs.	Prozedurkosten	Krankenhauskosten	Kosten resultierend aus Komplikationen	Nachbehandlungskosten bei Komplikationen	Gesamtkosten ^a
Neyt (2012) [29]	ST + OP	Klappe: – Verfahren: TF: € 40.057 TA: € 49.799	Allgemein: – Intensiv: –	Leichter Schlaganfall: € 4679 Schwerer Schlaganfall: € 12.493 TIA: € 3946	Rehospitalisierung: € 5983	–
Watt (2012) [31]	ST	Klappe: – Verfahren: £ 19.000 + £ 524,40/h	Allgemein: £ 136/d Intensiv: £ 1149/d	–	Herzschrittmacher: £ 3119–6371	£ 30.200
Doble (2013) [32]	ST + OP	Klappe: CAD\$ 37.606 Verfahren: CAD\$ 45.865	Allgemein: CAD\$ 365/d Intensiv: –	Endokarditis: CAD\$ 19.913 Herzinfarkt: CAD\$ 10.949 Herzkomplikation: CAD\$ 5342 Klappenleck: CAD\$ 25.302 Schwere Blutung: CAD\$ 3040 Temporäre Dialyse: CAD\$ 5368 Temporäre Invaliddität: CAD\$ 1669 Vorhofflimmern: CAD\$ 7773	Herzinfarkt: CAD\$ 1870 Permanente Dialyse: CAD\$ 73.273 Permanente Invaliddität: CAD\$ 12.996 Schlaganfall: CAD\$ 7994	CAD\$ 88.991
Fairbairn (2013) [37]	OP	Klappe: – Verfahren: £ 16.500	Allgemein: £ 280/d Intensiv: £ 1360/d	Endokarditis: £ 5261 Herzinfarkt: £ 2305 Herzkomplikationen: £ 3772 Herzschrittmacher: £ 2886 Nierenversagen: £ 1421 Schlaganfall: £ 6958 Schwere Blutung: £ 3772 TIA: £ 1252	Rehospitalisierung: £ 1359	£ 19.368
Hancock-Howard (2013) [27]	ST	Klappe: CAD\$ 24.408 Verfahren: CAD\$ 38.304	Allgemein: CAD\$ 960/d Intensiv: CAD\$ 147/h	Dialyse: CAD\$ 5616 Herzkomplikation: CAD\$ 1125 Herzschrittmacher: CAD\$ 5501 Klappenleck: CAD\$ 7101 Schlaganfall: CAD\$ 2892	Dialyse: CAD\$ 17.849 Endokarditis: CAD\$ 12.798 Herzinfarkt: CAD\$ 10.991 Herzschrittmacher: CAD\$ 18.481 Herzoperation: CAD\$ 43.830 Schwerer Schlaganfall: CAD\$ 15.293	CAD\$ 58.357
Murphy (2013) [33]	ST	Klappe: £ 12.000 Verfahren: £ 15.003	Allgemein: £ 210/d Intensiv: £ 1690/d	Herzrehabilitation: £ 294 Temporäres Pflegeheim: £ 854	Pflegeheim: £ 11.133	£ 28.061
Simons (2013) [34]	ST	Klappe: – Verfahren: US\$ 63.054	Allgemein: – Intensiv: –	Herzkomplikationen: US\$ 12.352 Schlaganfall: US\$ 12.352 TAVI-unabhängiger Schlaganfall: US\$ 10.379 Blutung: US\$ 12.352 TAVI-unabhängige Blutung: US\$ 13.045	–	US\$ 169.100
Reynolds (2016) [39]	OP	Klappe: – Verfahren: US\$ 37.920	Allgemein: – Intensiv: –	–	–	–

d day (Tag), h hour (Stunde), OP Operation (chirurgischer Aortenklappenersatz), ST Standardtherapie, TA transapikal, TAVI Transcatheter Aortic Valve Implantation (perkutaner Aortenklappenersatz), TF transfemoral, TIA Transitorische ischämische Attacke, vs. versus

^aDie Gesamtkosten stellen die Gesamtkosten dar, die in der jeweiligen Studie angeführt wurden. Nicht alle Kosten, die für die Gesamtkosten berücksichtigt wurden, wurden hier angeführt. Die Tabelle inkludiert nur die wesentlichen Kostenparameter

Tab. 4 Überblick der Kosteneffektivitätsergebnisse zu TAVI der Studien, die als reliabel bewertet wurden, sortiert nach Vergleichsinterventionen

TAVI vs. Standardtherapie (MT + BAV)								
Autor	Inkrementelle Effekte	Gesamtkosten TAVI	Gesamtkosten ST	Diskontraten	ICER (original)	ICER (Euro 2016) ^a	Schwellenwert der Studie	KE nach Studie
Hancock-Howard [27]	LYs: NA QALYs: 0,49	CAD\$58.357	CAD\$42.670	5 % Effekte & Kosten	CAD\$32.170/QALY	€ 24.733/QALY	CAD\$100.000/QALY	✓
Neyt [29]	LYs: 0,88 QALYs: 0,03	–	–	1,5 % Effekte, 3 % Kosten	€ 44.900/QALY	€ 47.152/QALY	€ 20.000–30.000/QALY	✗
Watt [31]	LYs: NA QALYs: 1,56	£ 30.200	–	3,5 % Effekte & Kosten	£ 16.200/QALY	€ 20.531/QALY	£ 20.000–30.000/QALY	✓
Doble [32]	LYs: 0,85 QALYs: 0,60	CAD\$88.991	CAD\$57.963	5 % Kosten	CAD\$51.324/QALY	€ 36.142/QALY	CAD\$50.000/QALY	✗
Murphy [33]	LYs: NA QALYs: NA	£ 28.061	£ 12.176	–	£ 35.956/QALY	€ 44.681/QALY	£ 20.000–30.000/QALY	✗
Simons [34]	LYs: NA QALYs: NA	US\$169.100	US\$86.300	3 % Effekte & Kosten	US\$121.100/QALY	€ 111.136/QALY	US\$100.000/QALY	✗
TAVI vs. chirurgischen Aortenklappenersatz								
Autor	Inkrementelle Effekte	Gesamtkosten TAVI	Gesamtkosten OP	Diskontraten	ICER (original)	ICER (Euro 2016) ^a	Schwellenwert der Studie	KE nach Studie
Neyt [29]	LYs: NA QALYs: 0,03	–	–	3 % Kosten, 1,5 % Effekte	€ 750.000/QALY	€ 787.626/QALY	€ 20.000–30.000/QALY	✗
Doble [32]	LYs: 0,0128 QALYs: –0,102	CAD\$88.991	CAD\$74.602	5 % Kosten	TAVI unterlegen	TAVI unterlegen	–	✗
Fairbairn [37]	LYs: 4,36 QALYs: 0,063	£ 19.368	£ 20.380	3,5 % Kosten & Effekte	TAVI überlegen	TAVI überlegen	–	✓
Reynolds [39]	LYs: 0,41 QALYs: 0,324	US\$207.478	US\$189.629	3 % Kosten & Effekte	US\$55.090/QALY	€ 46.165/QALY	US\$50.000/QALY	✗

BAV Ballonvalvuloplastie, ICER Incremental cost-effectiveness ratio (inkrementelles Kostennutzenverhältnis), KE Kosteneffektivität, LY life-year gained (gewonnenes Lebensjahr), MT medikamentöse Therapie, OP Operation (chirurgischen Aortenklappenersatz), QALY quality-adjusted life-year (qualitätsadjustiertes Lebensjahr), ST Standardtherapie, TAVI Transcatheter Aortic Valve Implantation (perkutaner Aortenklappenersatz)

^aCHOICE-Grenzwert der WHO für Österreich basierend auf Bruttoinlandsprodukt pro Kopf (2016): sehr kosteneffektiv: € 36.538/QALY; kosteneffektiv: € 109.614/QALY

einer weiteren Studie [39] galt TAVI, unter Verwendung der Medtronic Core Klappe, ebenfalls als *nicht* kosteneffektiv (Originalwährung). Werden jedoch die berechneten Eurowerte für diese Studie herangezogen, so wäre TAVI bei einem Grenzwert von € 50.000 pro QALY kosteneffektiv. In beiden Studien führte TAVI zu einer besseren Effektivität, jedoch zu höheren Kosten als beim chirurgischen Aortenklappenersatz, wonach die Entscheidung für eine Refundierung aufgrund der entstehenden Opportunitätskosten auch hier von der Zahlungsbereitschaft abhängt (Abb. 2b). In einer dritten Studie [32] war TAVI gegenüber dem chirurgischen Klappenersatz unterlegen, wohingegen TAVI in der vierten Studie [37] dem Klappenersatz überlegen war. Dies ist ebenfalls in Abb. 2b deutlich ersichtlich: in der dritten Studie [32] ist TAVI weniger effektiv jedoch teurer als die Vergleichsintervention, wonach die Operation TAVI vorgezogen werden sollte. Im Gegensatz dazu resultierte TAVI in der vierten Studie [37] in einer besseren Effektivität zu niedrigeren Kosten, verglichen mit dem chirurgischen Aortenklappenersatz, und sollte demnach gegenüber der Vergleichsintervention bevorzugt werden. Die In-

terpretation der Ergebnisse dieser vier Studien würde unter der Berücksichtigung des WHO CHOICE-Grenzwertes für Österreich in der Höhe von € 36.538 pro QALY (Jahr 2016) gleich ausfallen.

Eine detaillierte Auflistung der wichtigsten Kostenparameter bietet Tab. 3. Die inkrementellen Effekte (Lebensjahre und QALYs), sowie die inkrementellen Kosteneffektivitätsergebnisse sind in Tab. 4 zusammenfassend dargestellt.

Sensitivitätsanalysen

Insgesamt zeigten die Sensitivitätsanalysen der acht als qualitativ gut bewerteten gesundheitsökonomischen Studien unterschiedliche Resultate, weshalb eine grafische (z.B. Diagramm) bzw. tabellarische Darstellung der Ergebnisse nicht möglich war. Dennoch deuten die Sensitivitätsanalysen darauf hin, dass vor allem schwerwiegende Komplikationen, wie Schlaganfall und Herzinfarkt, und die damit einhergehenden Kosten große Auswirkungen auf die ICER-Resultate hatten [27, 32–34]. Die Analysen einer Studie [33] ergaben, dass eine Reduktion der TAVI-Kompli-

kationsraten um 2,5% zu einem ICER von £23.642 (€29.963) pro QALY führt und demnach TAVI im Vergleich zur Standardtheapie als kosteneffektiv gelten würde (unter der Berücksichtigung eines Schwellenwertes von £20.000–30.000 pro QALY). In einer Studie [37] jedoch schien die Komplikation „Schlaganfall“ keinen Effekt auf das ICER-Ergebnis zu haben. In sechs der acht Studien [27, 31, 32, 34, 37, 39] zeigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zudem, dass die TAVI-Prozedurkosten die ICER-Resultate wesentlich beeinflussen können. In einer Studie [27] resultierten Veränderungen der TAVI-Prozedurkosten in ICER-Werten zwischen C\$16.197 (€12.453) und C\$48.983 (€37.660) pro QALY. In einer weiteren Studie [39] führte die Reduktion der TAVI-Prozedurkosten um \$1650 zu einem grundlegend anderem Endergebnis – die Kostenreduktion resultierte in einem ICER unter \$50.000, wonach TAVI gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz als kosteneffektiv galt. Darüber hinaus hat auch die Wahl des Zeithorizonts für das ökonomische Model einen Einfluss auf die ICER-Ergebnisse. In der belgischen Studie [29] führte beispielsweise die Verlängerung des Zeithorizonts von einem Jahr auf drei Jahre zu einer beinahe Verdoppelung des ICERs von €37.400 (€40.077) auf €71.600 (€76.725) pro QALY. Die Sensitivitätsanalysen aller acht Studien ergaben somit, dass die Ergebnisse nur wenig robust sind.

Diskussion

Die Aortenklappenstenose gilt in Europa als eine der häufigsten Herzklappenerkrankungen bei Menschen im hohen Alter [1]. Neben einer eher palliativen Standardtherapie besteht die Möglichkeit eines chirurgischen Aortenklappenersatzes, jedoch ist zirka ein Drittel der PatientInnen – aufgrund der Schwere des Eingriffs – dafür nicht geeignet [10]. Daher soll TAVI eine weniger invasive Therapieoption bieten, die jedoch auch mit höheren Kosten assoziiert ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Kosteneffektivität von TAVI im Vergleich zur Standardtherapie und zum chirurgischen Aortenklappenersatz bei inoperablen bzw. operablen PatientInnen mit hohem Operationsrisiko und mit schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose zusammengefasst. Die Standardtherapie umfasst sowohl eine medikamentöse Therapie als auch eine mögliche Ballonvalvuloplastie und wurde basierend auf der in sechs von acht gesundheitsökonomischen Studien zugrundeliegenden Wirksamkeitsstudie „PARTNER B trial“ als Vergleichsintervention für inoperable PatientInnen herangezogen. In der vorliegenden Arbeit wurden alle am Markt erhältlichen TAVI-Klappen und alle verfügbaren TAVI-Zugänge berücksichtigt.

Die Ergebnisse der als qualitativ gut bewerteten gesundheitsökonomischen Evaluationen zeigten für inoperable PatientInnen, dass TAVI im Vergleich mit der Standardtherapie, nur in zwei von sechs Studien kos-

Kosten	Effektivität	Studienanzahl * (Quelle)	Empfehlung
↑	↓	0	Intervention ablehnen
↑	↔	0	
↔	↓	0	
↑	↑	6 (27, 29, 31–34)	abhängig von Zahlungsbereitschaft
↔	↔	0	neutral
↓	↓	0	abhängig von Zahlungsbereitschaft
↔	↑	0	Intervention akzeptieren
↓	↔	0	
a ↓	↑	0	
Kosten	Effektivität	Studienanzahl * (Quelle)	Empfehlung
↑	↓	1 (32)	Intervention ablehnen
↑	↔	0	
↔	↓	0	
↑	↑	2 (29, 39)	abhängig von Zahlungsbereitschaft
↔	↔	0	neutral
↓	↓	0	abhängig von Zahlungsbereitschaft
↔	↑	0	Intervention akzeptieren
↓	↔	0	
b ↓	↑	1 (37)	

Abb. 2 Hierarchische Matrizen zur Darstellung der Kosten-effektivitätsergebnisse zu TAVI gegenüber der Standardtherapie (a) und dem chirurgischen Aortenklappenersatz (b). Die linke Spalte (Kosten) bildet ab, ob TAVI in höheren (↑), niedrigeren (↓) oder gleichen (↔) Kosten als die Vergleichsintervention resultiert. Gleichzeitig stellt die zweite Spalte (Effektivität) dar, ob TAVI gegenüber der Vergleichsintervention zu besserer (↑), schlechterer (↓) oder gleicher (↔) Effektivität führt. Basierend auf den Kosteneffektivitätsergebnissen wird in der rechten Spalte eine Empfehlung abgegeben. Die dritte Spalte präsentiert die Anzahl der als qualitativ gut bewerteten Studien (*) sowie die jeweiligen Quellen dazu. (Eigene Darstellungen basierend auf [48])

teneffektiv war. Für operable HochrisikopatientInnen erzielten die Kalkulationen der Evaluationen von TAVI im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz kontroversielle Ergebnisse.

Insgesamt wurden von den 15 inkludierten gesundheitsökonomischen Evaluationen lediglich acht als ausreichend relevant und qualitativ gut bewertet. Die wesentlichen Gründe für den Ausschluss von sieben Studien waren mangelhafte externe und interne Validität, unzureichende Daten und das Vorliegen von Interessenskonflikten. In keiner der 15 Studien wurden Angaben zu den Nutzwerten für die Berechnung von QALYs gemacht. Aus diesem Grund wurden Veränderungen der Lebensqualität mittels inkrementellen QALYs dargestellt (Tab. 4). Generell galt ein gewählter Zeithorizont von unter zehn Jahren bei den gesundheitsökonomischen Studien als problematisch. Der

empfohlene Zeithorizont gesundheitsökonomischer Analysen umfasst die verbleibenden Lebensjahre, um somit langfristige Unterschiede aller PatientInnen bezüglich des Nutzens und der Kosten berücksichtigen zu können und auch „Ausreißer“ – sprich PatientInnen, die durch TAVI mehr Lebensjahre dazugewinnen als der Durchschnitt – eingeschlossen werden [41]. Sechs aller 15 inkludierten Evaluationen wählten jedoch einen Zeithorizont von unter 10 Jahren. Zudem wurde in acht der 15 Analysen ein Interessenskonflikt angegeben, wovon in drei Studien die AutorInnen von den Herstellern Honorare erhielten. In zwei bzw. neun der 15 Studien wurden keine Angaben zu vorliegenden Interessenskonflikten bzw. zum Sponsoring gemacht. Die Qualität der gesundheitsökonomischen Studien wurde durch die genannten Punkte wesentlich beeinflusst. Des Weiteren zeigten Sensitivitätsanalysen, dass die Kosteneffektivitätsergebnisse sehr unsicher waren, da das Ein- und Ausschließen von wichtigen Kostentreibern, wie der TAVI-Prozedur (Verfahren und Klappe), und der Behandlung von Komplikationen, wie Schlaganfall und Herzinfarkt, die Ergebnisse stark beeinflussten bzw. in bestimmten Fällen grundlegend ändern konnten. Daraus könnte resultieren, dass PatientInnengruppen mit erhöhtem Risiko für schwerwiegende Komplikationen, abhängig vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft, potentiell eher konservativ zu behandeln sind. In den einzelnen Studien ging jedoch nicht hervor, bei welchen PatientInnengruppen es häufiger zu schwerwiegenden Komplikationen kommt. Darüber hinaus waren große Variationen in den Kostenparametern zwischen den verschiedenen Studien zu erkennen. Gründe für diese Schwankungen könnten einerseits nationale Unterschiede, sprich unterschiedliche Gesundheitssysteme, aber auch Preisunterschiede in verschiedenen Ländern und unterschiedliche Kosten der verschiedenen TAVI-Klappen bzw. TAVI-Zugänge sein. Solche Schwankungen (detaillierter Überblick in Tab. 3) spielen insbesondere bei den großen Kostentreibern eine bedeutende Rolle.

Aufgrund der unsicheren Kosteneffektivitätsergebnisse der inkludierten gesundheitsökonomischen Studien sowie den großen Variationen in den Kostenparametern war eine Übertragbarkeit der gesundheitsökonomischen Ergebnisse auf Österreich problembehaftet. Basierend auf den konsistenten Ergebnissen der sechs Studien zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie kann jedoch angenommen werden, dass es für Österreich zu ähnlichen Ergebnissen kommen würde. Abgesehen davon hängt die Interpretation der Kosteneffektivitätsergebnisse stets vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft ab. In den inkludierten gesundheitsökonomischen Studien reichten die Grenzwerte von 20.000–30.000 britischen Pfund bzw. Euro bis zu 100.000 US- bzw. kanadischen Dollar pro QALY. In Österreich gibt es solche Grenzwerte nicht, was die Übertragbarkeit internationaler Kosteneffektivitätsergebnisse zusätzlich erschwert. Aus diesem

Grund wurden, basierend auf der WHO CHOICE-Grenzwertberechnung, „hypothetische“ Grenzwerte unter Berücksichtigung des Bruttoinlandsprodukts pro Kopf (2016) für Österreich berechnet und zur besseren Veranschaulichung der internationalen Kosteneffektivitätsergebnisse in der vorliegenden Arbeit herangezogen. Diese Grenzwerte werden jedoch nicht in politischen Entscheidungen berücksichtigt.

Außerdem wurden keine gesundheitsökonomischen Analysen zu TAVI bei PatientInnen mit intermediärem Operationsrisiko in die Übersichtsarbeit inkludiert, da diese zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit nicht vorlagen. Aufgrund der Tendenz hin zu einer Indikationsausweitung von TAVI auf PatientInnen mit intermediärem und niedrigem Operationsrisiko und den damit verbundenen Auswirkungen auf das Gesundheitsbudget, ist davon auszugehen, dass die Nachfrage nach gesundheitsökonomischen Analysen zu TAVI für jene PatientInnen steigen wird [41]. Aufgrund des Mangels an aktuellen gesundheitsökonomischen Analysen (zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit) stammen sieben von acht inkludierten Analysen aus den Jahren 2012 und 2013. Die Weiterentwicklungen einer TAVI-Prozedur über die letzten Jahre verbesserten jedoch das Sicherheitsprofil der Prozedur. Neuere gesundheitsökonomische Analysen auf Basis von aktuelleren Wirksamkeitsstudien könnten die Ergebnisse dieser Arbeit zur Kosteneffektivität von TAVI daher wesentlich beeinflussen. Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Arbeit die Charakteristika der durchführenden TAVI-Zentren nicht berücksichtigt. Die Erfolge einer TAVI-Prozedur hängen jedoch wesentlich von der Erfahrung der durchführenden Ärzte, sowie von der vorhandenen Ausstattung in den Operationssälen ab. Daher kann angenommen werden, dass TAVI-Zentren mit einer hohen Fallzahl eine vergleichsweise niedrigere Komplikationsrate als kleinere Zentren aufweisen.

In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit wurden, im Gegensatz zu den bereits vorhandenen systematischen Übersichtsarbeiten [42–45], alle am Markt erhältlichen TAVI-Klappen und TAVI-Zugänge berücksichtigt. Insgesamt waren die Ergebnisse der vorhandenen systematischen Übersichtsarbeiten mit der vorliegenden Arbeit deckungsgleich.

Die Unsicherheiten in den Ergebnissen und die eingeschränkte Übertragbarkeit internationaler Kosteneffektivitätsergebnisse auf Österreich erschwerten eine schlüssige Bewertung der Daten. Eine Verallgemeinerung der in Tab. 4 zusammengefassten Kosteneffektivitätsergebnisse war nicht möglich. Weitere Analysen insbesondere für den nationalen Kontext werden notwendig sein (z.B. in Form von Kosteneffektivitäts- oder Kostennutzwertanalysen). Dabei stellt sich jedoch generell die Frage, in wie weit ökonomische Überlegungen in die Entscheidung einfließen sollen. Letztendlich sind die Ressourcen begrenzt und eine möglichst gerechte Verteilung der Ressourcen sollte angestrebt werden. Es gibt jedoch unterschied-

liche Gerechtigkeitskonzepte. Das der ökonomischen Evaluation zugrundeliegende Gerechtigkeitskonzept bezieht sich auf die Nutzenmaximierung. Andere Ansätze verknüpfen beispielsweise Gerechtigkeit stärker mit der Anerkennung von Rechten und Pflichten, wonach jeder Einzelnen/jedem Einzelnen bei Bedarf eine Therapie ermöglicht werden soll. In Österreich werden „TAVI-PatientInnen“ aktuell anhand von klinischen Parametern, wie dem Schweregrad der Aortenklappenstenose, dem Alter, dem Operationsrisiko, der Lebenserwartung und Komorbiditäten, innerhalb eines multidisziplinären Teams ausgewählt. Die Kosteneffektivität spielt derzeit kaum eine Rolle. Das Beispiel TAVI zeigt jedoch auf, dass neben medizinischen, ethischen und organisatorischen Fragen auch ökonomische Gesichtspunkte in die Frage der Leistungsfinanzierung einfließen sollen, da sie mehr Transparenz in die Ressourcenallokation bringen und hohe Opportunitätskosten sichtbar machen.

Danksagung Wir möchten Ingrid Zechmeister-Koss für den Review der vorliegenden Arbeit und Tarquin Mittermayr für die Durchführung der systematischen Literatursuche danken.

Interessenkonflikt S. Wolf und S. Fischer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739–91.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F. Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;33(19):2451–96.
- Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circ J*. 1982;66(5):1105–10.
- Schuchlenz H. Evaluierung der valvulären Aortenstenose: ein kritischer Vergleich nicht invasiver echokardiographischer und invasiver. *Diagnostik J Für Kardiologie*. 1999;6(1):18–20.
- Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessini F, et al. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound. Acta Neurochir (Wien)*. 2006;4:27.
- Gottardi R, Wild C. Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz (mit Exkurs zu Hybrid-OPs). Ludwig Boltzmann Institut Health Technology Assessment, 2011 06/04/2017. Report No.: 18. Available from: <http://eprints.hta.lbg.ac.at/923/>, S1–31
- Pschyrembel W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2013. 264., überarb. Aufl. ed. Berlin [u. a.]: De Gruyter, Berlin. 2012; 2311p.
- Bonow RO, Carabello BA, Kanu C (2006) ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Available via <http://circ.ahajournals.org/content/114/5/e84>. Cited 6 Juli 2017
- Walther T, Blumenstein J, van Linden A, et al. Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard. *Heart*. 2012;98:23–9.
- Dimarakis I, Rehman SM, Grant SW, et al. Conventional aortic valve replacement for high-risk aortic stenosis patients not suitable for transcatheter aortic valve implantation: feasibility and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;40(3):743–8.
- Kularatna S, Byrnes J, Mervin MC, et al. Health Technology Assessments Reporting Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016;32(3):89–96.
- Genereux P, Head SJ, Wood DA, et al. Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary: review of current evidence and clinical implications. *Eur Heart J*. 2012;33(19):2388–98.
- Edwards Lifesciences Inc. (2017) Edwards SAPIEN valve. Available via <http://www.edwards.com/de/devices/heart-valves/transcatheter>. Cited 26 Juli 2017
- Medtronic Inc. (2017) Heart Valves—Transcatheter. Available via <http://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/heart-valves-transcatheter.html>. Cited 26 Juli 2017
- Leon MB, Smith C, Mack M. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597–607.
- Smith C, Leon MB, Mack M, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187–98.
- Mack M, Leon MB, Smith C, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477–84.
- Arnold S, Reynolds MR, Wang KP, et al. Health Status After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Increased Surgical Risk: Results From the CoreValve US Pivotal Trial. *Cardiovasc Interv*. 2015;8(9):1207–17.
- Tarricone R, Callea G, Ogorevc M, et al. Improving the Methods for the Economic Evaluation of Medical Devices. *Health Econ*. 2017;26(Suppl 1):70–92.
- Mühlberger V, Kaltenbach L. Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2015 (mit Audit bis 2016). *Journal für Kardiologie*. 2017;24((1–2)):7–12.
- Drummond M, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes, 3rd ed. *Epidemiol Community Health* 2005.
- Campbell and Cochrane Economics Methods Group, Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre (2016) CCEMG—EPPI-Centre Cost Converter. Available via <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>. Cited 2 Aug 2017
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers Checklist. Available via <https://www.healthstudyassessment.org/>. Cited. Juli, Bd. 2017. 2017.
- World Health Organization (1998) WHO-CHOICE: Choosing interventions that are cost-effective. Genf. Available via

- <http://www.who.int/choice/cost-effectiveness/en/>. Cited 2018/24/05.
25. Gada H, Kapadia SR, Tuzcu EM, et al. Markov model for selection of aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation (without replacement) in high-risk patients. *Am J Cardiol*. 2012;109(9):1326–33.
 26. Gada H, Agarwal S, Marwick TH. Perspective on the cost-effectiveness of transapical aortic valve implantation in high-risk patients: Outcomes of a decision-analytic model. *Ann*. 2012;1(2):145–55.
 27. Hancock-Howard RL, Feindel CM, Rodes-Cabau J, et al. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared to medical management in inoperable patients with severe aortic stenosis: Canadian analysis based on the PARTNER Trial Cohort B findings. *J Med Econ*. 2013;16(4):566–74.
 28. Freeman PM, Proty MB, Aldalati O, et al. Severe symptomatic aortic stenosis: medical therapy and transcatheter aortic valve implantation (TAVI)-a real-world retrospective cohort analysis of outcomes and cost-effectiveness using national data. *Open. Heart*. 2016;3(1):e414.
 29. Neyt M, Van Brabant H, Devriese S, et al. A cost-utility analysis of transcatheter aortic valve implantation in Belgium: focusing on a well-defined and identifiable population. *BMJ Open*. 2012;2(3). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001032>
 30. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: results from the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial (Cohort B). *Circulation*. 2012;125(9):1102–9.
 31. Watt M, Mealing S, Eaton J, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement in patients ineligible for conventional aortic valve replacement. *Heart*. 2012;98(5):370–6.
 32. Doble B, Blackhouse G, Goeree R, et al. Cost-effectiveness of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve compared with standard management and surgical aortic valve replacement in patients with severe symptomatic aortic stenosis: a Canadian perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(1):52–60.e3.
 33. Murphy A, Fenwick E, Toff WD, et al. Transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis: the cost-effectiveness case for inoperable patients in the United Kingdom. [Erratum appears in *Int J Technol Assess Health Care*. 2013 Jan;29(1):112]. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013;29(1):12–9.
 34. Simons CT, Cipriano LE, Shah RU, et al. Transcatheter aortic valve replacement in nonsurgical candidates with severe, symptomatic aortic stenosis: a cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):419–28.
 35. Brecker S, Mealing S, Padhiar A, et al. Cost-utility of transcatheter aortic valve implantation for inoperable patients with severe aortic stenosis treated by medical management: a UK cost-utility analysis based on patient-level data from the ADVANCE study. *Open. Heart*. 2014;1(1):e155.
 36. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results of the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2683–92.
 37. Fairbairn TA, Meads DM, Hulme C, et al. The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at high operative risk. *Heart*. 2013;99(13):914–20.
 38. Ribera A, Slof J, Andrea R, et al. Transfemoral transcatheter aortic valve replacement compared with surgical replacement in patients with severe aortic stenosis and comparable risk: cost-utility and its determinants. *Int J Cardiol*. 2015;182:321–8.
 39. Reynolds MR, Lei Y, Wang K, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Self-Expanding Prosthesis Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):29–38.
 40. SpringerMedizin (2009) In Belgien wird der Patient sofort zur Kassa gebeten Available via <http://www.springermedizin.at/artikel/2331-in-belgien-wird-der-patient-sofort-zur-kassa-gebeten>. Cited 14 Aug 2017
 41. Osnabrugge RLJ, Kappetein AP, Reynolds MR, et al. Cost-effectiveness of transcatheter valvular interventions: economic challenges. *EuroIntervention*. 2013;9(Suppl):S48–54.
 42. Eaton J, Mealing S, Thompson J, et al. Is transcatheter aortic valve implantation (TAVI) a cost-effective treatment in patients who are ineligible for surgical aortic valve replacement? A systematic review of economic evaluations. *J Med Econ*. 2014;17(5):365–75.
 43. Malaisrie SC. Is transcatheter aortic valve implantation cost effective in the nonsurgical elderly population? *Interventional Cardiology (London)*. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;5(4):411:8.
 44. Indraratna P, Ang SC, Gada H, et al. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(2):509–14.
 45. Iannaccone A, Marwick TH. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with medical management or surgery for patients with aortic stenosis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13(1):29–45.
 46. Overbeck P. Transkatheter Aortenklappen – Auf dem Weg zu neuen Zielgruppen 2017/07/27. Available from: <https://www.kardiologie.org/transkatheter-aortenklappen-auf-dem-weg-zu-neuen-zielgruppen/7138534>.
 47. Brecker S, Aldea GS. Choice of therapy for symptomatic severe aortic stenosis. In: Cutlip D, Hrsg. *UpToDate*. 2017.
 48. Nixon J, Khan KS, Kleijnen J. Summarising economic evaluations in systematic reviews: a new approach. *BMJ. Online*. 2001;322(7302):1596–8.
 49. Heinzelmänn U M. Beurteilung und Bedeutung des EuroSCORE-Systems in Bezug auf seine Anwendbarkeit im Klinikalltag [Dissertation]: Eberhard Karls Universität Tübingen; 2016. Available from: https://publikationen.unituebingen.de/xmlui/bitstream/handle/10900/71905/DISS_UH_EuroSCORE_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Unpublizierte Quelle)