



Agencija za  
kvalitetu i  
akreditaciju  
u zdravstvu i  
socijalnoj skrbi

## **Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi**

**Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije**

**Endovaskularno liječenje bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte primjenom endoskopskih proteza (engl. Endovascular abdominal aortic aneurysm (AAA) repair: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 07/2013.**

Prosinac 2013. godine

Naziv: Endovaskularno liječenje bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte primjenom endoskopskih proteza (engl. Endovascular abdominal aortic aneurysm (AAA) repair: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 07/2013.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autori: Mr. sc. Romana Tandara Haček, dr. med., Dr. sc. Mirjana Huić, dr. med., Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, E. [romana.tandarahacek@aaz.hr](mailto:romana.tandarahacek@aaz.hr), [mirjana.huic@aaz.hr](mailto:mirjana.huic@aaz.hr)

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://aaz.hr/stranica/49/hrvatske>

*Citirati kao:* Tandara Haček R, Huić M. Endovaskularno liječenje bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte primjenom endoskopskih proteza (engl. Endovascular abdominal aortic aneurysm (AAA) repair: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 07/2013. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, prosinac 2013.

**Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi**

Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. [aaz@aaz.hr](mailto:aaz@aaz.hr)

## Sadržaj

<b>Sažetak</b>	4
<b>I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj</b>	6
<b>II Procjena zdravstvene tehnologije „Endovaskularno liječenje bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte primjenom endoskopskih proteza“</b>	8
1. Uvod i metode	8
2. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	9
2.1. Aneurizma abdominalne aorte	9
2.2. Liječenje aneurizme abdominalne aorte	10
2.3. Podatci o liječenju aneurizme abdominalne aorte u RH	14
3. Opis zdravstvene tehnologije: Endovaskularno liječenje bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte primjenom endoskopskih proteza	16
3.1. Endovaskularno liječenje bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte primjenom endoskopskih proteza	16
3.2. Medicinski proizvodi, odnosno modeli endoskopskih aortnih proteza koji su trenutno dostupni na tržištu Republike Hrvatske (RH) i izvan RH	17
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	23
4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize	23
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)	25
4.3. Opservacijska istraživanja	26
4.4. Studije u tijeku	26
5. Troškovi i ekonomske analize	27
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	27
5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza	28
5.3. Hrvatska	30
6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	33
6.1. Organizacijski aspekti	33
6.2. Legalni i etički aspekti	36
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije	37
8. Zaključak i preporuke	39
9. Literatura	40

## Sažetak

Aneurizma abdominalne aorte (AAA) patološko je lokalno proširenje oslabljene stijenke aorte ispod ošita. Normalan promjer abdominalne aorte iznosi 1,5-2,5 cm. Aneurizmom abdominalne aorte (AAA) smatra se proširenje u promjeru većem od 3 cm. Najviše AAA javlja se u donjem dijelu abdominalne aorte, ispod razine bubrega (infrarenalno). Rizikni faktori za razvoj AAA su dob, spol, obiteljska anamneza, anamneza kardiovaskularnih bolesti i pušenje. Bolest se razvija uglavnom bez simptoma ili, u rjeđim slučajevima, uz pojavu simptoma poput bolova u leđima, bolova u trbuhu koji se šire prema leđima, bolova u nogama, pulzacija u trbuhu ili niskog krvnog tlaka.

Incidencija simptomatske AAA u muškaraca je približno 25/100 000 u dobi od 50 godina, s porastom na 78/100 000 u osoba starijih od 70 godina.

Prevalencija za Australiju, Dansku, Nizozemsku, Norvešku i Veliku Britaniju iznosi 4%-9% u muškaraca i 1%-2 % u žena.

Ruptura (puknuće) aneurizme hitno je stanje s visokim rizikom smrti. Stopa smrtnosti u muškaraca je 4,6 puta veća nego u žena iste dobi.

Rizik smrti uzrokovane puknućem AAA zanemariv je u dobnim skupinama ispod 50 godina, nakon kojih se rizik udvostručuje svakih 7 godina tako da je u muškaraca starosne dobi od 85 godina 100 puta veći nego u muškaraca dobi 50 godina. Kod neotkrivenih aneurizmi mogućnost smrtnog ishoda na godišnjoj razini kreće se od 1 do 2%. Puknuće aneurizme preživi samo 10% do 30% pacijenata. Manji dio njih preživjet će do dolaska u bolnicu, a samo polovica pacijenata dospjelih u bolnicu preživjet će hitnu operaciju aneurizme.

U nekoliko studija navedena je 5-godišnja stopa preživljavanja od 20% u pacijenata s aneurizmom većom od 5 cm. Hitna operacija može smanjiti rizik od smrti (perioperativni mortalitet kod hitnih zahvata je procijenjen između 40% i 60%, ali često nije dostupna zbog nemogućnosti procjene vremena rupture). Rizik puknuća povećava se s povećanjem promjera aneurizme. Kritičan promjer aneurizme za preventivnu operaciju je 5,5 cm. Elektivna operacija indicirana je za AAA s promjerom od 4,0 do 5,4 cm.

Liječenje aneurizme ovisi o njezinoj veličini. *Otvoreni kirurški zahvat* (umetanje Dacron ili Gore-Tex grafta) standardno je liječenje aneurizme abdominalne aorte. Graft postavljen tijekom otvorenog kirurškog zahvata obično traje do smrti pacijenta i ne zahtijeva posebne kontrole/dugotrajno praćenje. Ostale metode uključuju endovaskularno liječenje aneurizme, odnosno *endovaskularnu ugradnju endoskopskih proteza* (engl. stent graft) u unutrašnjost aneurizme - (engl. EndoVascular Aneurysm Repair, *EVAR*), uz femoralni ili ilijačni pristup te *laparoskopski kirurški zahvat*.

Sustavni pregledi randomiziranih kliničkih ispitivanja i opservacijskih istraživanja ukazuju da je ukupna smrtnost nakon 30. dana statistički značajno manja u skupini bolesnika liječenih EVAR-om u odnosu na skupnu bolesnika liječenih kirurškim zahvatom (RR 2.72, 95% CI 1.22-6.08). Nema statistički značajne razlike ukupne

smrtnosti nakon dvije godine između ispitivanih skupina bolesnika (RR 0.97, 95% CI 0.86-1.10). Nije bilo statistički značajne razlike smrtnosti uzrokovanih kardiovaskularnim bolestima nakon dvije godine između ispitivanih skupina bolesnika (RR 0.91, 95% CI 0.67-1.23); smrtnosti povezane s aneurizmom abdominalne aorte (RR 1.11, 95% CI 0.50-2.46) ili smrtnosti uzrokovane moždanim udarom (RR 0.88, 95% CI 0.50-1.54). Udio ponovne intervencije bio je statistički značajno manji u skupini bolesnika liječenih otvorenim kirurškim zahvatom (RR 0.49, 95% CI 0.29-0.82). Dugotrajna sigurnost endovaskularnog liječenja nije poznata. Rezultati ekonomskih analiza nisu jednoznačni. Ekonomske analize pokazale su više troškove grafta kod EVAR-a, ali je boravak bolesnika u bolnici kraći što smanjuje bolničke troškove. EVAR može biti troškovno učinkovitiji u odnosu na otvoreni kirurški zahvat, uzimajući u obzir granicu isplativosti (engl. ICER treshold). Analizu troškovne učinkovitosti na nacionalnoj razini nije bilo moguće učiniti.

**Literaturni podatci podupiru kratkoročnu korist EVAR-a pred otvorenim kirurškim zahvatom u elektivnom liječenju bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte. U odnosu na otvoreni kirurški zahvat pokazano je statistički značajno smanjenje 30-dnevnog postoperativnog općeg mortaliteta, ali ne i dugoročnog (nakon dvije godine praćenja) općeg ili specifičnog mortaliteta. Udio ponovne intervencije bio je statistički značajno manji u skupini bolesnika liječenih otvorenim kirurškim zahvatom. Dugotrajna sigurnost endovaskularnog liječenja nije poznata. Rezultati ekonomskih analiza nisu jednoznačni. Ekonomske analize pokazale su više troškove grafta kod EVAR-a, ali je boravak bolesnika u bolnici kraći što smanjuje bolničke troškove. EVAR može biti troškovno učinkovitiji u odnosu na otvoreni kirurški zahvat, uzimajući u obzir granicu isplativosti (engl. ICER treshold). Analizu troškovne učinkovitosti na nacionalnoj razini nije bilo moguće učiniti. Liječenje bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte endovaskularnim protezama (EVAR) obavlja se u hrvatskim bolnicama od 2009. g. Temeljem dostupnih literaturnih podataka odluku o liječenju bolesnika s kontraindikacijama za otvoreni kirurški zahvat i plaćanju troškova EVAR postupka treba donijeti na nacionalnoj razini, uz jasno određivanje ograničenog broja bolničkih ustanova (s razvijenom kardiovaskularnom kirurgijom) koje će provoditi navedeni postupak, uz osnivanje nacionalnog EVAR Registra i praćenje bolesnika. Odabir bolesnika mora izvršiti ciljano educiran i iskusan multidisciplinarni tim koji uključuje kardiologa, vaskularnog i kardijalnog kirurga, kardijalnog anesteziologa (ASA score), radiološkog tehničara i radiologa (iskusnih u izvođenju/interpretaciji ultrazvučnih i CT nalaza). Bolesnike treba prije zahvata detaljno informirati o prednostima i nedostacima (komplikacijama, kako kliničkim tako i onima koje potječu od endovaskularne proteze) endovaskularnog načina liječenja u odnosu na otvoreni kirurški zahvat, ali i o mogućnosti da se u slučaju komplikacija izvede otvoreni kirurški zahvat. Bolesnici prije zahvata moraju potpisati informirani pristanak.**

# I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

## *Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj*

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

2007. godine Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite (*NN 107/2007., Članak 24.*) definirana je uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; “Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija,..... te osigurava bazu podataka vezano uz akreditiranje, unaprjeđivanje kvalitete zdravstvene zaštite, edukaciju i procjenjivanje medicinskih tehnologija....” (<http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/329378.html>). 6. listopada 2010. donesen je Plan i program mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite kojim se utvrđuje što sve obuhvaća procjena zdravstvenih tehnologija

(NN 114/2010.): uspostavu sustava za procjenu zdravstvenih tehnologija (lijekovi, medicinski proizvodi, zdravstveni postupci); određivanje pokazatelja za procjenu i uvođenje novih zdravstvenih tehnologija; davanje mišljenja Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku provođenja javne nabave zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku provođenja javne nabave nove zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku javnog oglašavanja zdravstvene tehnologije koje mora biti sastavni dio oglasa o zdravstvenoj tehnologiji; davanje mišljenja Agencije Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (u daljnjem tekstu: HZZO) o zdravstvenoj tehnologiji za sve izvorne lijekove, medicinske proizvode i zdravstvene postupke za koje mišljenje Agencije zatraže povjerenstva i stručne službe HZZO (<http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx>). Navedeni je na snazi do donošenja novog Plana i programa mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite.

Od 12. studenog 2011. godine, novim Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi, NN 124/11, [http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011\\_11\\_124\\_2472.html](http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html), dodatno je definirana uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“

Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Agencije.

U suradnji Odjela za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting” objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/stranica/40/smjernice-za-procjenу-zdravstvenih-tehnologija>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

## **II Procjena zdravstvene tehnologije „Endovaskularno liječenje bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte primjenom endoskopskih proteza, engl. Endovascular abdominal aortic aneurysm (AAA) repair“**

### **1. Uvod i metode**

Ravnateljstvo Kliničke bolnice Dubrava zatražilo je procjenu zdravstvene tehnologije, primjenu endoskopskih stentova kod bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte, 6. veljače 2013. g.

Temeljem zamolbe KB Dubrava o potrebi procjene zdravstvene tehnologije „Primjena endoskopskih stentova kod bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte“ (URBROJ: 27-11/13) zaprimljene putem pošte 14. veljače 2013. g., Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije, pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici, dok neki onemogućavaju dobivanje službenih podataka), nedostatak zaposlenika u Službi i nedostatna financijska sredstva.

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni, nadopunjeni rezultatima novijih studija (sustavnih pregleda randomiziranih kliničkih ispitivanja, opservacijskih istraživanja, randomiziranih kontroliranih ispitivanja, te studija ekonomskih analiza) i prilagođeni na nacionalnu razinu.

U svrhu dobivanja službenih podataka potrebnih za navedenu procjenu u Republici Hrvatskoj, proslijeđeno je nekoliko dopisa hrvatskim ustanovama (Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED); Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (HZZO) i stručnom društvu HLZ-a, Hrvatsko društvo za vaskularnu kirurgiju. Proslijeđeni su i dopisi Nositeljima upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda: Medic d.o.o, Bormiamed d.o.o, Klinimed d.o.o. i Tipex d.o.o., s obzirom da su podaci u Očevidniku medicinskih proizvoda HALMED-a poslovna tajna.



## **2. Bolest u kojoj se primjenjuje navedena zdravstvena tehnologija (1-15)**

### **2.1. Aneurizma abdominalne aorte**

Aneurizma abdominalne aorte (AAA) patološko je lokalno proširenje oslabljene stijenke aorte ispod ošita. Normalan promjer abdominalne aorte iznosi 1,5-2,5 cm. Aneurizmom abdominalne aorte (AAA) smatra se proširenje u promjeru većem od 3 cm. Najviše AAA javlja se u donjem dijelu abdominalne aorte, ispod razine bubrega (infrarenalno). Prosječan promjer aorte u infrarenalnom području je 21-22 mm u muškaraca i 19 mm u žena.

Rizični faktori za razvoj AAA su dob, spol, obiteljska anamneza, anamneza kardiovaskularnih bolesti i pušenje. Visoki krvni tlak nije rizični faktor za razvoj AAA, već za puknuće nastale aneurizme. Bolest se razvija uglavnom bez simptoma ili, u rjeđim slučajevima, uz pojavu simptoma poput bolova u leđima, bolova u trbuhu koji se šire prema leđima, bolova u nogama, pulzacija u trbuhu ili niskog krvnog tlaka.

Incidencija simptomatske AAA u muškaraca je približno 25/100 000 u dobi od 50 godina, s porastom na 78/100 000 u osoba starijih od 70 godina. U Njemačkoj je prijavljena godišnja incidencija od 40 aneurizmi na 100 000 ljudi.

U studijama probira u Velikoj Britaniji procijenjena je prevalencija AAA od 1,3–12,7%, ovisno o promatranoj dobnoj skupini i definiciji AAA.

Prevalencija za Australiju, Dansku, Nizozemsku, Norvešku i Veliku Britaniju iznosi 4%-9% u muškaraca i 1%-2 % u žena.

Rast aneurizme odvija se u fazama, pri čemu se faza brzog rasta smjenjuje s fazom izostanka rasta. Ukupan prirast iznosi u prosjeku 2 mm godišnje, a u većih aneurizmi prirast je prosječno 3 mm godišnje.

Ruptura (puknuće) aneurizme je hitno stanje s visokim rizikom smrti. Stopa smrtnosti u muškaraca je 4,6 puta veća nego u žena iste dobi. Rizik smrti uzrokovane puknućem AAA je zanemariv u dobnim skupinama ispod 50 godina, nakon kojih se rizik udvostručuje svakih 7 godina tako da je on u muškaraca starosne dobi od 85 godina 100 puta veći nego u muškaraca dobi 50 godina. Apsolutni rizik od smrti čiji je uzrok AAA prije 75-te godine života je nizak: umiru 4,3 muškarca na njih 1000, odnosno 0,6 žena na njih 1000. U Belgiji su 1997. godine uslijed rupture umrle 192 žene i 515 muškaraca. Kod žena je smanjena vjerojatnost nastanka AAA, no jednom nastala aneurizma u žena ima znatno veću vjerojatnost puknuća. Jedno od mogućih objašnjenja jest da rizik od puknuća raste s relativnim, a s ne apsolutnim porastom promjera aorte (s obzirom na manji promjer aorte u žena). Studije probira za AAA uz pomoć ultrazvuka pokazale su prevalenciju od 5% za male, skrivene aneurizme (3 do 6 cm u promjeru) u muškaraca starijih od 65 godina. Prevalencija raste 2 do 5 puta ukoliko postoji obiteljska anamneza aneurizmi, bolesti krvožilnog sustava ili obojeg. Smatra se da 50 000 muškaraca i 10 000 žena u cjelokupnoj populaciji Belgije ima male aneurizme koje je moguće otkriti uz pomoć ultrazvuka. Kod neotkrivenih aneurizmi mogućnost smrtnog ishoda na godišnjoj

razini kreće se od 1 do 2%. Puknuće aneurizme preživi samo 10% do 30% pacijenata. Manji dio njih preživjet će do dolaska u bolnicu, a samo polovica pacijenata dospjelih u bolnicu preživjet će hitnu operaciju aneurizme.

Prema HTA austrijskog Ludwig Boltzmann Instituta, 2013., rizik puknuća tijekom 12 mjeseci kod AAA promjera 30-39 mm iznosi 0%, kod promjera 40-49 mm 1%, kod promjera 50-59 mm 1-11 %, kod promjera 60-69 mm 10-22%, a kod promjera >70mm 30-33%.

Prema podacima National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009., aneurizme promjera većeg od 6 cm imaju godišnji rizik puknuća od 25%. U nekoliko studija navedena je 5-godišnja stopa preživljavanja od 20% u pacijenata s aneurizmom većom od 5 cm.

Hitna operacija može smanjiti rizik od smrti (perioperativni mortalitet kod hitnih zahvata je procijenjen između 40% i 60%, ali često nije dostupna zbog nemogućnosti procjene vremena rupture). Rizik puknuća povećava se s povećanjem promjera aneurizme. Kritičan promjer aneurizme za preventivnu operaciju je 5,5 cm. Elektivna operacija indicirana je za AAA s promjerom od 4,0 do 5,4 cm.

## 2.2. Liječenje aneurizme abdominalne aorte

Liječenje aneurizme ovisi o njezinoj veličini. *Otvoreni kirurški zahvat* (umetanje Dacron ili Gore-Tex grafta) standardno je liječenje aneurizme abdominalne aorte. Graft postavljen tijekom otvorenog kirurškog zahvata obično traje do smrti pacijenta i ne zahtijeva posebne kontrole/dugotrajno praćenje. Ostale metode uključuju endovaskularno liječenje aneurizme, odnosno *endovaskularnu ugradnju endoskopskih proteza* (engl. stent graft) u unutrašnjost aneurizme - (engl. EndoVascular Aneurysm Repair, *EVAR*), uz femoralni ili ilijačni pristup te *laparoskopski kirurški zahvat*.

Autori belgijskog dokumenta iz 2005. navode preporuke belgijskog Sveučilišta iz Liégea za bolesnike koji su u stanju podnijeti operativni zahvat: praćenje bolesnika s promjerom AAA manjim od 5 cm; elektivni zahvat u visokorizičnih bolesnika s promjerom aneurizme između 5 i 5,5 cm; primjena kirurškog zahvata u bolesnika s promjerom AAA većim od 5,5 cm.

U kliničkoj praksi Velike Britanije elektivna kirurgija preporučuje se u bolesnika s aneurizmom promjera većeg od 5,5 cm kao i u one promjera većeg od 4,5 cm koja se u zadnjih 6 mjeseci povećala više od 0,5 cm. Aktualne britanske smjernice (Vascular Society and the National Screening Committee) preporučuju da se bolesnici sa simptomatskom aneurizmom promjera manjeg od 4,5 cm prate ultrazvukom svakih 6 mjeseci, a da se oni s AAA promjera od 4,5-5,5 cm prate svaka 3-6 mjeseca.

Provedena su dva velika randomizirana klinička istraživanja kojima je bio cilj istražiti je li radiološko (ultrazvuk/CT) praćenje stanja aneurizme prihvatljiva alternativa kirurškim

intervencijama. Bolesnici s asimptomatskim aneurizmama promjera 4,0 do 5,5 cm bili su randomizirani ili u skupinu za ranu elektivnu otvorenu operaciju aneurizme ili u skupinu u kojoj je ultrazvukom praćena brza ekspanzija aneurizme i razvoj simptoma prema protokolu koji je preporučavao operativni zahvat kada promjer aneurizme poraste iznad 5,5 cm.

Prvo od dva gore spomenuta randomizirana kontrolirana istraživanja (The United Kingdom Small Aneurysm Trial, UKSAT) provedeno je u 93 britanske bolnice u razdoblju od rujna 1991. do studenog 1995. godine i uključivalo je 1276 pacijenta u dobi od 60-76 godina koji su imali asimptomatsku infrarenalnu AAA promjera 4,0 do 5,5 cm, a bili su procijenjeni pogodnima za elektivni kirurški zahvat. Prvi rezultati objavljeni su 1998. godine, a kasni rezultati 2002. i 2007. godine. Pokazano je da AAA promjera manjeg od 5,5 cm mogu sa sigurnošću biti praćene dok ne dosegnu promjer od 5,5 cm, postanu oslabljene stijenke ili rastu više od 1 cm godišnje. Kumulativna 6-godišnja stopa preživljavanja od 64% pokazana je u obje skupine, rizik rupture aneurizme iznosio je 1% godišnje, a 30-dnevni operativni mortalitet u skupini podvrgnutoj elektivnom zahvatu bio je 5,6%.

Drugo istraživanje, The Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study (travanj 1995.-srpanj 1997., 16 medicinskih centara), u koju su bila uključena 73 451 veterana starosne dobi od 50 do 79 godina, nadzor promjera AAA vršen je uz pomoć kompjutorske tomografije (CT). U studiji je pokazana kumulativna 6-godišnju stopa preživljavanja od 74% u obje skupine pacijenata, postotak rupture AAA od 0,6% godišnje te operativni mortalitet od 2,7%.

Apsolutne razlike između ta dva istraživanja vjerojatno su rezultat razlika među istraživanim populacijama, naime, pacijenti u ADAM istraživanju bili su u boljoj kondiciji.

Obje studije pokazale su da elektivne operacije malih aneurizmi ne poboljšavaju postotak šestogodišnjeg preživljavanja. Kontrole nakon duljeg vremenskog razdoblja (do devet godina) na pacijentima iz britanskog istraživanja pokazale su da nije bilo značajnije razlike u prosječnoj stopi preživljavanja između grupe podvrgnute operaciji i grupe pod nadzorom. Zanimljivo naknadna prednost u ukupnom preživljavanju u grupe podvrgnute operaciji uvelike je pripisana promjeni životnog stila, uključujući prestanak pušenja potaknut operacijom. Visoki troškovi liječenja vezanog uz smjernice rane intervencije činili su praćenje pacijenata (muškaraca s malim promjerima AAA) ultrazvukom troškovno učinkovitijom metodom.

Kod bolesnika s aneurizmom promjera <5,5 cm, pomno praćenje je standardni postupak. Interval praćenja od 36, 24, 12 i 3 mjeseca za muškarce s aneurizmama promjera 35mm, 40 mm, 45 mm i 50 mm rezultirao je vjerojatnošću rupture aneurizme manjom od 1%. Slijedeći navedeni raspored kontrolnih pregleda, oko 5% pacijenata po svakom krugu praćenja postalo je kandidatima za operativni zahvat.

Rizik rupture AAA je četiri puta viši u žena nego u muškaraca. Za žene je prag za operaciju aneurizme od 5,5cm vjerojatno previsok, no podaci iz istraživanja ne

omogućuju određivanje nižeg praga (djelomice zato što su AAA rijetke u žena). Visok mortalitet u žena uslijed rupture AAA mogao bi se ujednačiti operacijom aneurizme u ranijoj fazi, odnosno pri promjeru aneurizme od 5 cm. Ipak, UKSAT istraživanje upućuje na visoku stopu operativnog mortaliteta u žena koja bi mogla poništiti prednosti ranije operacije aneurizme, tako da otvorena operacija AAA promjera 5,5 cm u žena ostaje za daljnju raspravu. Mortalitet uzrokovan bolestima srca ili srčanim udarom je znatno viši no što je to slučaj s mortalitetom uzrokovanim rupturom malih AAA. Prikladno nadziranje i kontroliranje kardiovaskularnog rizika produžit će život značajnije nego operacija malih aneurizmi.

### **Otvoreni kirurški zahvat**

Otvoreni kirurški zahvat standardna je terapija u kirurškom liječenju aneurizme abdominalne aorte. Na ovaj način aneurizme se operiraju već više od 50 godina. Zahvat se izvodi u općoj anesteziji. Otvorena operacija AAA podrazumijeva zamjenu oslabljenog, proširenog dijela aorte umjetnim umetkom (graftom) proizvedenim od poliesterskog materijala. Tijekom otvorene operacije otvara se trbušna šupljina (abdomen) kako bi se prikazala aorta koja se privremeno steže stezaljkom iznad i ispod aneurizme. Obično je moguće postaviti gornju stezaljku odmah ispod mjesta grananja aorte prema bubrežima, tako da bubrezi dobivaju krv tijekom operacije. Tijek krvi prema nogama je onemogućen dok je aorta stegnuta, no to obično ne predstavlja problem. Aneurizma se zatim otvara. Graft se ugrađuje šivanjem za stijenku aorte iznad i ispod otvorene aneurizme tako da je u konačnici smješten u unutrašnjosti aneurizme. Aneurizme se mogu premostiti jednostavnim, ravnim, tubularnim graftom, a ukoliko se aneurizma pruža niže niz krvnu žilu, mogu se koristiti račvasti bifurkacijski graftovi kako bi zamijenili i dijelove glavnih arterija prema nozi (arteria iliaca). Nakon uklanjanja stezaljki, ponovno se uspostavlja protok krvi kroz graft, a stijenka aneurizme se zatvara iznad grafta.

Većina bolesnika 24 do 48 sata nakon operacije mora biti smještena u Jedinici intenzivne skrbi, a kući se otpušta nakon 7 do 10 dana. Potpuni oporavak nakon bilo koje velike operacije ovog tipa očekivano traje do 4 tjedna. U oko 15% pacijenata koji su bili podvrgnuti otvorenoj operaciji AAA bit će nužna druga operacija kako bi se zbrinule komplikacije prve: opstrukcija crijeva, lažna aneurizma, kila, kontinuirana aneurizmatička dilatacija proksimalnijeg dijela aorte, dilatacije ilijačnih arterija ili erozija između grafta i okolnih struktura.

Najznačajniji neželjeni događaji vezani uz otvorenu operaciju su krvarenje, respiratorne komplikacije te, kao najozbiljniji, problemi sa srcem (prije operacije većina pacijenata s AAA ima i kardiološke probleme). Objavljeni podaci o mortalitetu i komorbiditetu vezanom uz otvorenu operaciju AAA značajno variraju. Blankenstein i sur. dokumentirali su upečatljiva neslaganja u objavljenim stopama mortaliteta i komorbiditeta između bolničkih i populacijskih studija elektivnih AAA postupaka u razdoblju između 1985. i

1996. godine. Pregledna su 72 članka s 37654 pacijenta čiji su rezultati klasificirani u 5 razina dokaza. Mortalitet nakon 30 dana u populacijskim studijama bio je sličan: u prosjeku 8,2% (6,4%-10,6%) za prospektivne te 7,4% (7,0%-7,7%) za retrospektivne studije. Značajno su više bolnički stope mortaliteta: prosječno 3,8% (3,0%-4,8%) za prospektivne studije, odnosno 3,8% (3,5%-4,2%) za retrospektivne studije.

Podaci o kirurškim zahvatima za nerupturirane i rupturirane infrarenalne AAA u svim nizozemskim bolnicama 1990-te godine dobiveni su od Dutch National Medical Registration Foundation. Postotak zahvata u ljudi starijih od 50 godina bio je 30,3 na 100 000 za nerupturirane AAA i 16,8 na 100 000 za rupturirane AAA. Bolnički operativni mortalitet za nerupturirane AAA iznosio je 6,8% u 1289 pacijenata, a za rupturirane AAA je iznosio 46,6% u 709 pacijenata. Za nerupturirane aneurizme postotak mortaliteta se gotovo udvostručio po dobnim skupinama od 10 godina, dok je dob bila manje značajna za rupturirane AAA. Operativni mortalitet u sveučilišnim bolnicama bio je viši nego u ostalim bolnicama, ali razlika nije nađena za hitne operacije rupturiranih AAA.

Za Belgiju nisu navedeni podaci o ishodima otvorenih operacija AAA ili utjecaju broja bolnica i educiranosti kirurga na ishod. Rezultati otvorene operacije AAA su dugotrajni, a samu operaciju prati mali broj dugoročnih komplikacija (<5% lažnih aneurizmi). Postotak preživljavanja pacijenata s uspješno izvedenim otvorenim kirurškim zahvatom AAA usporediv je sa stopom preživljavanja u populaciji iste dobi čiji pripadnici nikada nisu imali aneurizmu.

Retrospektivna analiza 4529 bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih (Medicare Standard Analytic File, razdoblje 2003.-2007.) koji su bili podvrgnuti operaciji nerupturirane AAA (703 je bilo podvrgnuto otvorenom kirurškom zahvatu) ukazala je na opći mortalitet: HR 1.24 (95% CI 1.05 - 1.47,  $P=0.01$ ) i AAA-povezane smrti: HR 4.37 (95% CI 2.51 - 7.66,  $P<0.001$ ).

### **Endovaskularno liječenje aneurizme abdominalne aorte primjenom endoskopskih proteza (engl. EndoVascular Aneurysm Repair, EVAR)**

Druga je metoda liječenja endovaskularno liječenje aneurizme, odnosno endovaskularna ugradnja endoskopskih proteza (engl. stent graft) u unutrašnjost aneurizme - (engl. EndoVascular Aneurysm Repair EVAR), uz femoralni ili ilijačni pristup. 1990. g. dr. Juan Parodi izveo je prvu uspješnu endovaskularnu operaciju aneurizme trbušne aorte. Prvi izvještaj o primjeni EVAR-a u hitnim stanjima objavljen je 1994. g. Detaljni podatci nalaze se u Poglavlju 3. Opis zdravstvene tehnologije.

### 2.3. Podatci o liječenju aneurizme abdominalne aorte u Republici Hrvatskoj

*Podaci Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO)*

Odgovori na zatražena pitanja proslijeđena 26. studenog 2013. elektronskom poštom (Da li HZZO plaća troškove primjene endoskopskih proteza kod bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte?; Ako da, kolika je cijena procedure?; Kolika je cijena gore navedenih medicinskih proizvoda upisanih u Očevidnik HALMED-a za navedenu proceduru?; Koliko je takvih zahvata napravljeno u Hrvatskoj i u kojim bolnicama?; Koliki se broj otvorenih operativnih zahvata u bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte godišnje napravi u Hrvatskoj, uz njihovu raspodjelu prema hrvatskim bolnicama koje vrše navedeni operativni zahvat?; Kolika je cijena navedenog operativnog zahvata?) dobiveni su sa strane HZZO-a 19. prosinca 2013. U Tablici 2.3.1. nalazi se broj DTS postupaka (endoskopske proteze i otvoreni postupci) u liječenju bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte, ukupan broj i pojedinačni prikaz po bolnicama u RH, u razdoblju od 2010. do rujna 2013.

U navedenom razdoblju učinjeno je ukupno 1203 otvorenih kirurških zahvata, te 142 EVAR-a. Na 1. mjestu prema broju otvorenih postupaka nalazi se KB Merkur (n=322), na 2. mjestu Klinika Magdalena (n=185), na 3. mjestu KB Dubrava (n=182), na 4. mjestu KBC Zagreb (n=131), te na 5. mjestu KBC Osijek (n=108). Dalje slijede KBC Sestre milosrdnice (n=84), KBC Split (n=61), te KBC Rijeka (n=28).

Na 1. mjestu prema broju učinjenih EVAR-a nalazi se KBC Zagreb (n=78), na 2. mjestu KBC Split (n=19), na 3. mjestu KB Merkur (n=16), na 4. mjestu Klinika Magdalena (n=11), te na 5. mjestu KB Dubrava (n=9). Dalje slijede KBC Sestre milosrdnice (n=6), KBC Osijek (n=2), te KBC Rijeka (n=1).

**Tablica 2.3.1. DTS postupci u liječenju aneurizme abdominalne aorte po ustanovama u razdoblju 2010. - rujna 2013.**

Godina	Naziv DTS postupka	Ukupno	KBC Split	KBC Zagreb	KBC Osijek	KBC Rijeka	KB Sestre milosrdnice	KB Dubrava	KB Merkur	Klinika Magdalena
2010.	Endoskopske proteze	36	6	21	0	0	3	1	1	4
	Otvoreni postupci*	331	11	33	32	3	21	51	132	31
2011.	Endoskopske proteze	63	12	41	0	0	1	5	0	4
	Otvoreni postupci*	373	12	45	35	12	19	34	134	57
2012.	Endoskopske proteze	25	0	9	0	1	2	2	9	2
	Otvoreni postupci*	289	21	38	26	9	27	50	27	56
Do rujna 2013.	Endoskopske proteze	18	1	7	2	0	0	1	6	1
	Otvoreni postupci*	210	17	15	15	4	17	47	29	41

\*U navedenom razdoblju manji broj otvorenih kirurških postupaka imale su OB Bjelovar, OB Karlovac, OB Koprivnica, OB Pula, OB Sisak, OB Sl. Brod, OB Virovitica, OB Zadar, KB Sv. Duh

*Podatci Hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju*

Odgovori na zatražena pitanja prosljeđena Hrvatskom društvu za vaskularnu kirurgiju 26. studenog 2013. elektronskom poštom (Prema procjeni Vaših stručnih društava, koliko je bolesnika u Hrvatskoj s aneurizmom abdominalne aorte koji trebaju operativno liječenje?; Koliko njih je visoko rizičnih za operativni zahvat?; Koliko njih ima apsolutnu kontraindikaciju za operativni zahvat?; Koliko je, prema Vašim spoznajama, primjenjeno endoskopskih proteza kod bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte u Hrvatskoj i u kojim bolnicama?; Prema Vašim spoznajama, koliki se broj operativnih zahvata u bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte godišnje napravi u Hrvatskoj, uz okvirnu raspodjelu prema hrvatskim bolnicama koje vrše navedeni operativni zahvat?; S obzirom na potrebe multidisciplinarnog tima za primjenu endoskopskih proteza kod bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte, imaju li Vaša Stručna društva donesen zajednički dokument o navedenoj proceduri ili kliničke smjernice, kao što ih imaju neka međunarodna stručna društva?) nisu pristigli do zaključenja ove procjene.

### **3. Opis zdravstvene tehnologije: Endovaskularno liječenje bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte primjenom endoskopskih proteza, (engl. Endovascular abdominal aortic aneurysm (AAA) repair)**

#### **3.1. Endovaskularno liječenje bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte primjenom endoskopskih proteza, (engl. Endovascular abdominal aortic aneurysm (AAA) repair)**

Endovaskularna proteza (stent graft) obično se sastoji od samoširećeg nikal-titan (nitinol) stenta vezanog na pletenu poliestersku tkaninu grafta. Račvasti graftovi su modularni s multiplim segmentima: proksimalna cijev, djelitelj protoka, dugački ipsilateralni ilijačni krak i kratki kontralateralni priključak za pričvršćenje drugog ilijačnog kraka. Stent graftovi se pričvršćuju na zid aorte metalnim žicama, kukama i sidrima. Dodatne modularne komponente uključuju aortne i ilijačne manšete koje služe u zbrinjavanju istjecanja tip I (engl. typ I endoleak).

Glavni dijelovi endovaskularnog stent grafta su: aortni tubularni graft (koji se više ne koristi u Velikoj Britaniji), aortno-uni-ilijačni graft i aortno- bi-ilijačni (račvasti) graft (najviše se koristi u Velikoj Britaniji).

Zahvat endovaskularnog liječenja bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte primjenom endoskopskih proteza izvodi se u lokalnoj ili kratkotrajnoj općoj anesteziji. Načine se dvije male incizije u preponama kako bi se pristupilo femoralnim arterijama koje su smještene „nizvodno“ od abdominalne aorte. Potom se pomoću vodilica i katetera endoskopska proteza pozicionira iznad i ispod aneurizmatičnog dijela aorte. Smještaj endovaskularne proteze vizualizira se radiološkim metodama pri čemu je pacijent izložen relativno velikim dozama zračenja i kontrastnom sredstvu.

Potencijalna prednosti EVAR-a prema otvorenom kirurškom pristupu je u smanjenom vremenu provedenom u općoj anesteziji, izostanku boli i traume povezanih s velikom abdominalnom operacijom, smanjenoj duljini boravka u bolnici i jedinici intenzivne njege, manjem gubitku krvi kod operacije, bržem poslijeoperacijskom oporavku (4-6 tjedana). Endovaskularni zahvat kontraindiciran je u osoba mlađih od 18 godina i trudnica.

Pacijent prije zahvata mora biti temeljito upoznat i sa rizicima i koristima ugradnje endovaskularne proteze u odnosu na otvoreni kirurški pristup, mora biti općeg stanja kako bi mogao podnijeti 2-4 satni operativni postupak, te biti u mogućnosti da se nakon zahvata redovito kontrolira (uključujući i radiografske tehnike praćenja: kompjuterizirana tomografija, magnetna rezonancija, ultrazvuk, angiografija) kako bi se evaluirao status proteze i aneurizme abdominalne aorte.

Potencijalni nedostaci EVAR-a mogu biti vezani uz sam zahvat – proceduralne komplikacije ili komplikacije vezane uz samu endovaskularnu protezu.

Proceduralne komplikacije mogu biti: disekcija arterija, kontrastom izazvana insuficijencija bubrega, tromboembolizacija, ishemički kolitis, hematoma prepone,



infekcija rane, tip II istjecanja (retrogradni tijek iz kolateralnih grana kao što su lumbarne i donje mezenterične arterije) (engl. endoleak), infarkt miokarda, kongestivna srčana greška, srčana aritmija, respiratorna greška. Istjecanje često ne zahtijeva dodatnu intervenciju, no može uzrokovati povećanje aneurizme i treba biti pažljivo praćeno.

Komplikacije vezane uz samu endovaskularnu protezu mogu biti: migracija grafta (engl. graft movement), ruptura aneurizme, stenoza kraka proteze (tzv. kinking), endoleak tipa I/III/IV (Tip I - istjecanje oko proteze na pripojnom proksimalnom i distalnom kraju (pri renalnim i ilijačnim arterijama); Tip III - istjecanje između dijelova proteze koji se prekrivaju (engl. overlapping) npr. spoj između dijelova koji se prekrivaju ili ruptura kroz materijal grafta; Tip IV – istjecanje kroz stijenku grafta zbog kvalitete (poroznost) materijala grafta). Manja pomicanja grafta na njegovoj osnovnoj poziciji mogu dovesti do tip 1 istjecanja ili revaskularizacije, povećanja i rupture aneurizme. Iskustva s pet novijih graftova pokazala su da je u njih troje (Ancure, Talent, Excluder) postotak pomicanja iznosio 0% (nije ga bilo), dok je postotak pomicanja za preostala dva grafta (AneuRx, Zenith) iznosio blizu 8%.

Godišnji postotak rupture aneurizme nakon EVAR zahvata iznosi blizu 1%. EUROSTAR-ov registar podataka pokazuje uzlaznu krivulju za rizik rupture aneurizme: nakon jedne godine rizik se penje na 0,4%, nakon dvije godine on iznosi 2,6%, nakon četiri godine rizik doseže 3,3%, dok je rizik rupture aneurizme nakon pet godina 6,1%. Nakon pet godina od EVAR zahvata ponovna pojava AAA nije zabilježena u 97% slučajeva kod promjera inicijalne AAA 40-54 mm, u 95% kod promjera inicijalne AAA 55-64 mm te u 90,5% u inicijalne AAA promjera > 65 mm.

Kod bolesnika koji su bili podvrgnuti EVAR- u potrebna je kompjutorizirana tomografija (CT) ili ultrazvuk za provjeru prisutnosti odgođenog istjecanja. Osim toga, ukoliko je zahvat EVAR bio neuspješan ili su tijekom postupka nastale komplikacije, može biti potrebna konverzija u otvoreni kirurški zahvat čak i kod pacijenata koji su prvotno smatrani neprikladnima za otvoreni kirurški zahvat.

U hitnim operativnim zahvatima treba uzeti u obzir anatomska ograničenja EVAR-a kao i potrebu za brzom radiološkom procjenom ili CT pretragom da bi se utvrdila prikladnost pacijenta za sam zahvat, odnosno 24-satna potrebu za osobljem koje obavlja radiološke pretrage što obično nije svakodnevna praksa.

### **3.2. Medicinski proizvodi, odnosno modeli endoskopskih aortnih proteza koji su trenutačno dostupni na tržištu Republike Hrvatske (RH) i izvan RH**

#### **Republika Hrvatska**

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) konzultirana je glede medicinskih proizvoda trenutačno dostupnih na području Republike Hrvatske:

- **RELIANT STENT GRAFT BALON KATETER AB 46**, Medtronic Inc., Br. Rješenja: 381-13-07/36-13-01- pomoć pri širenju samoširećih stent-graftova
- **TALENT AAA STENT GRAFT SA XCELERANT SUSTAVOM UVOĐENJA**, Medtronic Inc., Br. Rješenja: 381-09-8093
- **ENDURANT STENT GRAFT SUSTAV**, Medtronic Inc., Br. Rješenja: 381-13/86-12-02
- **ENDOLUMINAL AORTIC STENT E-XL**, JO TEC GmbH, Br. Rješenja 381-13/86-11-02
- **GORE-TEX EXCLUDER I GORE-TEX TAG**, W. L. Gore & Associates Inc.; Br. Rješenja: 381-08-26724
- **INTERGARD SYNERGY VASCULAR PROSTHESIS**, InterVascular SA, Br. Rješenja: 381-13-07/36-13-01
- **INTERGARD VASKULARNE PROTEZE**, InterVascular SA, Br. Rješenja: 381-13/86-12-03

### **Izvan Republike Hrvatske**

Izvan RH dostupne su endovaskularne proteze proizvođača Cook Medical:

#### *Zenith Branch*

Dostupan je u 8 različitih veličina kako bi pružio mogućnosti za liječenje širokog raspona bolesnika s aortoilijačnom ili ilijačnom aneurizmom, te bolesnika kod kojih je insuficijentno mjesto brtvljenja unutar zajedničke ilijačne arterije.

#### *Zenith Fenestrated AAA Endovascular Graft*

Modularni je sistem koji se sastoji od tri komponente, proksimalnog tijela grafta, distalnog račvastog tijela grafta i jedne ilijačne noge. Graft moduli su konstruirani od tkanine pune debljine zašivene na samošireći nehrđajući čelični Cook-Z® stent s pletenom poliesterskom i monofilamentnom polipropilenskom suturom.

### **3.2.1. Medicinski proizvodi tvrtke Medtronic**

Podatci su dostavljeni od Nositelja upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda, MEDIC do.o.o (Zagreb, Trg Dražena Petrovića 3/VI).

#### *Endurant II Stent Graft System*

Navedeni medicinski proizvod sadrži slijedeće *konfiguracije* (Aortoilijačna račvasta (bifurkacijska) konfiguracija, Konfiguracija kontralateralnog kraka, Konfiguracija

ilijačne ekstenzije, Aortalna ekstenzija i konfiguracija abdominalne cijevi, Aorto-Uni-ilijačna (AUI) konfiguracija) te *sistem za raspodjelu* (Delivery System) (2 tipa Endurant II Delivery sistema: Aortalni (Endurant II Aortic Delivery System) i Ilijačni (Iliac Delivery System). Endurant II Stent Graft System dostupan je u različitim veličinama navedenim u brošuri proizvođača. Navedeni medicinski proizvod ne sadrži prirodni gumeni lateks.

#### Indikacije za korištenje

Endurant II Stent Graft System indiciran je za endovaskularno liječenje infrarenalnih abdominalnih ili aortolilijačnih aneurizmi slijedećih karakteristika: aneurizme promjera 4 do 5 cm, koje su povećale veličinu za 0,5 cm u posljednjih 6 mjeseci te aneurizme najmanje 1,5 puta veće od normalne infrarenalne aorte.

#### Kontraindikacije

Endurant II Stent Graft System kontraindiciran je u bolesnika sa stanjem koje može izazvati infekciju grafta i bolesnika koji su osjetljivi ili imaju alergiju na materijale medicinskog proizvoda.

#### Upozorenja i mjere opreza

Proizvođač medicinskog proizvoda navodi potrebu pažljivog čitanja svih uputa priloženih uz medicinski proizvod jer pogreška u pravilnom slijeđenju uputa, upozorenja i mjera opreza može dovesti do ozbiljnih posljedica ili ozljede pacijenta. Endurant II Stent Graft System treba biti korišten od liječnika i timova educiranih za vaskularne intervencijske tehnike, uključujući i edukaciju za korištenje medicinskog proizvoda. Tijekom implantacije ili reintervencijskih procedura, u slučaju da je potrebna konverzija u otvoreni kirurški zahvat, uvijek treba biti dostupan kirurški tim.

Sustav stent grafta sastoji se od dvije osnovne konfiguracije; kontralateralnog i bifurkacijskog dijela čija je jedinična cijena *za oba dijela 55.170,00 kn (bez PDV-a)*. Jedinična cijena kontralateralnog dijela iznosi *21.172,00 kn (bez PDV-a)*. Dodatne konfiguracije su aortalni i ilijačni nastavak (ekstenzija) čija je jedinična cijena za nastavak *16.216,00 kn (bez PDV-a)* te abdominalna tuba čija je jedinična cijena *31.532,00 kn bez PDV-a*.

#### *Talent™ AAA stent graft sa Xcelerant® hidrofилnim sustavom uvođenja*

Do 2010. godine koristio se Talent AAA stent graft sa Xcelerant hidrofилnim sustavom uvođenja, također abdominalni stent graft kojeg je zamijenio model nove generacije -

Endurant stent graft sustav. Talent AAA stent graft sa Xcelerant HDS sustavom sastoji se od dvije glavne komponente, i to stent grafta i sustava uvođenja. Svaki Talent AAA stent graft sa Xcelerant HDS sustavom mora se naručiti u veličini koja odgovara anatomiji pacijenta. Liječnik je odgovoran za pravilan odabir veličine uređaja. Veličina se određuje prema stijenci krvne žile, a ne trombu.

#### *Reliant Stent Graft Balloon Catheter*

Reliant Stent Graft Balloon Catheter dizajniran je kao pomoć u širenju Medtronic-ovih samoširećih stent graftova korištenih za liječenje aneurizme abdominalne aorte (AAA) i aneurizme torakalne aorte. “Baloniranje” stent grafta može poboljšati modeliranje materijala grafta i fiksaciju stent grafta u zidu žile. Suboptimalnu ekspanziju samoširećeg stent grafta može poboljšati napuhivanje balona na mjestu stenta.

### **3.2.2. Medicinski proizvod tvrtke Jotec GmbH**

Podaci su dostavljeni od Nositelja upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda, BORMIAMED d.o.o (Zagreb, Radnička cesta 55A).

#### *E®-vita abdominal stent graft*

Navedeni stent graft sustav razvijen je specijalno za endoluminalno liječenje aneurizmi abdominalne aorte. Sastoji od dvije glavne komponente: stent grafta i sustava za uvođenje. To je samorastezljivi endoluminalni vaskularni implantant koji se usidri u tijelu bolesnika nakon otpuštanja. Građen je modularno i sastoji se od dvije glavne komponente: glavnog dijela (Mainbody MB) i kontralateralne noge (CL). *Mainbody* je bifurkacijska proteza koja se sastoji od dugog aortalnog segmenta i kratkog ilijakalnog segmenta. Dugi ilijakalni segment glavnog dijela zove se *ipsilateralna noga*. Kratka noga se nakon otpuštanja cijela nalazi u području aorte i služi kao prihvatno mjesto za drugu nogu, *kontralateralnu nogu*. Kontralateralna noga se sastoji samo od jednog ilijačnog segmenta. Na proksimalnom kraju glavnog dijela nalazi se 15 mm visoka slobodna (bez ovojnice) nitinolnska stent opruga koja omogućuje suprarenalno učvršćivanje stent grafta. Dodatne komponente AAA stent grafta su sljedeći produžeci/manšete: *aortna ekstenzija (AE)* i *ilijakalna ekstenzija (IE)*. Svaka ekstenzija se sastoji samo od jednog aortalnog odnosno ilijakalnog segmenta, cilindričnog je oblika i služi za produženje obje glavne komponente proksimalno, odnosno distalno. Pojedinačne komponente uvode se odvojeno pomoću sustava za uvođenje u krvnu žilu i spajaju se preklapanjem in vivo sa segmentima koji se već nalaze in situ.

## Indikacije

E®-vita abdominal stent graft razvijen je specijalno za liječenje aneurizmi abdominalne aorte. Aneurizme aorte mogu pogoditi i ilijakalne arterije. Za liječenje pomoću E®-vita abdominal stent graft sustava moraju biti ispunjene sljedeće pretpostavke: odgovarajuća morfologija ilijakalnih ili femoralnih pristupnih krvnih žila; proksimalna zona u vratu aorte >15 mm; kut između suprarenalne aorte i vrata aneurizme ≤60; promjer proksimalnog vrata aorte 19 -29 mm; distalna zona u arteria iliaca ≥15 mm; promjer ilijakalne arterije 11 -23 mm; morfologija krvnih žila prikladna za korištenje stent grafta.

## Kontraindikacije

Za sada nisu poznate kontraindikacije koje bi se dovodile u vezu s ovim proizvodom.

O izboru odgovarajuće veličine odlučuje nadležni liječnik. Implantaciju bi trebao obaviti samo liječnik specijaliziran za endovaskularne tehnike (kardiokirurgija, torakalna i vaskulama kirurgija, intervencijska radiologija ili kardiologija). Što se tiče osoblja i organizacije, treba biti osigurana mogućnost jednostavnog ili složenog vaskulomog pristupa ili prelaska na otvorenu operaciju.

## Cijena:

E-vita abdominal sastoji se od više komponenata: Mainbody, Contralateral Leg i eventualno još neki dodaci. Ovisno o konfiguraciji cijena proizvoda kreće se od 64.000,00 do 95.000,00 kn/kom.

## *E -XL stent sustav*

Razvijen je specijalno za endoluminalno liječenje lezija, posebice stenoza istmusa i disekcija, u aorti descendens kao i za liječenje Vena cava sindroma. Sastoji se od dvije glavne komponente: E®-XL stenta i sustava za uvođenje, na kojem je montiran E -XL stent.

Glavna indikacija za E®-XL stent je prije svega akutna vitalna ugroženost pacijenta zbog stenoze istmusa aorte (koarktacija aorte); stenoze aorte; disekcije aorte tip B; disekcije u visini bubrežnih ili visceralnih arterija; Vena cava sindroma (palijativno liječenje tumora). E -XL stent sustav je kontraindiciran kod sljedećih pacijenata: oblik arterijske žile odnosno lezije ne odgovara E -XL stentu; zbog veličine lumbalnih ili interkostalnih arterija odnosno ovapnjenja može se očekivati retrogradni krvotok nakon ugradnje stenta.

### **3.2.3. Medicinski proizvod tvrtke TIPEX d.o.o**

Tvrtka TIPEX d.o.o. (Novakova 19, Zagreb), Nositelj upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda za endovaskularne proteze GORE-TEX EXCLUDER I GORE-TEX TAG,

proizvođača W. L. Gore & Associates Inc. tražene podatke nije mogao dostaviti zbog poslovne tajne, stoga su navedeni podaci s internetskih stranica.

*GORE® TAG® Thoracic Endoprosthesis* ne odnosi se striktno na abdominalnu aortu.

*GORE® EXCLUDER® AAA Endoprosthesis ili EXCLUDER Bifurcated Endoprosthesis* (Podatci FDA, 2002.)

a) Trunk- Ipsilateral Leg Endoprosthesis and Contraleteral Leg Endoprosthesis Components

Namjena proteze je liječenje bolesnika s dijagnosticiranom infrarenalnom aneurizmom abdominalne aorte (AAA) i onih koji imaju odgovarajuću niže opisanu anatomiju: adekvatan ilijačno-femoralni pristup; infrarenalni aortalni vrat – raspon liječenja od 19-26 mm i minimalna dužinu aortalnog vrata od 15 mm; kut proksimalnog aortalnog vrata 60°; ilijačna arterija – raspon liječenja od 8-13,5 mm i ilijačna distalna zona brtvljenja žile dužine najmanje 10 mm.

b) Aortic Extender Endoprosthesis and Iliac Extender Endoprosthesis Components  
Aortalna i ilijačna endoproteza namijenjene su korištenju nakon primjene Excluder Bifurcated Endoprosthesis. Te ekstenzije namijenjene su za korištenje u situacijama kada je potrebna dodatna dužina i/ili brtvljenje za isključenje aneurizme.

Kontraindikacije za navedene uređaje nisu poznate. Unatrag 15. g. upotrijebljeno je 159,000 navedenih proteza.

### **3.2.4. Medicinski proizvod tvrtke KLINIMED d.o.o**

Tvrtka KLINIMED d.o.o (Zagreb, 1. Arbanasov odvojak br. 12, Hrašće – Zagreb), Nositelj upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda za endovaskularne proteze INTERGARD SYNERGY VASCULAR PROSTHESIS, InterVascular SA, proizvođača Gettinge Group AB Sweden, MAQUET Cardiovascular LLC, USA, tražene podatke nije dostavio do zaključenja ovog izvještaja.

Podatci s internetskih stranica: MAQUET Cardiovascular u lipnju 2012. dobili su CE oznaku za INTERGARD SYNERGY Vascular Graft.

INTERGARD SYNERGY graft predstavlja novu generaciju antimikrobnih garftova kombinirajući dobro poznata antimikrobna svojstva srebrnog acetata i triklosana kako bi se prevenirala infekcija vaskularnog grafta. Ne postoje rezultati temeljeni na dokazima na njihov utjecaj na opći postotak infekcija.

## **4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života (16-51)**

### **4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize**

#### *Sustavni pregled s meta-analizom randomiziranih kontroliranih ispitivanja*

Sustavni pregled s meta-analizom Qadura i sur. 2013., uključio je 4 randomizirana kontrolirana ispitivanja (engl. RCT) u razdoblju od 2009.-2011. provedena na ukupno 2783 bolesnika, liječena elektivno EVAR-om ili standardnom metodom, otvorenim kiruškim zahvatom. Praćeni su klinički ishodi: ukupna smrtnost (nakon 30 dana i nakon više od 2 godine praćenja), smrtnost nakon 2 godine praćenja uzrokovana kardiovaskularnom bolesti, aneurizmom ili moždanim udarom, te zamjenski ishod, udio ponovne intervencije.

Ukupna smrtnost nakon 30. dana bila je statistički značajno manja u skupini bolesnika liječenih EVAR-om u odnosu na skupnu bolesnika liječenih kiruškim zahvatom (RR 2.72, 95% CI 1.22-6.08, uz heterogenost  $P=0.27$ ).

Nije bilo statistički značajne razlike ukupne smrtnosti nakon dvije godine između ispitivanih skupina bolesnika (RR 0.97, 95% CI 0.86-1.10, uz heterogenost  $P=0.82$ ).

Nije bilo statistički značajne razlike smrtnosti uzrokovanih kardiovaskularnim bolestima nakon dvije godine između ispitivanih skupina bolesnika (RR 0.91, 95% CI 0.67-1.23, uz heterogenost  $P=0.46$ ); smrtnosti povezane s aneurizmom abdominalne aorte (RR 1.11, 95% CI 0.50-2.46, uz heterogenost  $P=0.13$ ) ili smrtnosti uzrokovane moždanim udarom (RR 0.88, 95% CI 0.50-1.54, uz heterogenost  $P=0.57$ ).

Udio ponovne intervencije bio je statistički značajno manji u skupini bolesnika liječenih otvorenim kiruškim zahvatom (RR 0.49, 95% CI 0.29-0.82, uz heterogenost  $P=0.0009$ ).

Nedostatci navedenog sustavnog pregleda su mali broj uključenih RCT-a, komparativna analiza nije bila podešena za osnovne razlike u karakteristikama bolesnika; nije razmatrana vjerojatnost pristranosti objavljivanja kliničkih ispitivanja; lista kliničkih ispitivanja koja nisu uključena u sustavni pregled nije priložena.

Sustavni pregled s meta-analizom Stathera i sur. 2013., uključio je randomizirana kontrolirana ispitivanja (engl. RCT) zajedno s podacima iz Medicare i SwedVasc baze podataka, na ukupno 25 078 bolesnika liječenih elektivno EVAR-om i 27 142 liječenih standardnom metodom, otvorenim kiruškim zahvatom.

Ukupna smrtnost nakon 30. dana bila je statistički značajno manja u skupini bolesnika liječenih EVAR-om (1.3%) u odnosu na skupnu bolesnika liječenih otvorenim kiruškim zahvatom, 4.7% (OR 0.36, 95% CI 0.21-0.61,  $P < 0.001$ ).

Nije bilo statistički značajne razlike ukupne smrtnosti nakon dvije godine praćenja između ispitivanih skupina bolesnika (14.3:15.2, OR 0.87, 95% CI 0.72-1.06,  $P=0.17$ ), što se održalo i nakon 4 godine praćenja (34.7:33.8, OR 1.11, 95% CI 0.91-1.35,  $P=0.30$ ). Nije bilo statistički značajne razlike smrtnosti povezane s aneurizmom abdominalne aorte.

Statistički značajno veći udio bolesnika liječenih EVAR-om zahtijevao je ponovnu intervenciju ( $p=0.003$ ) ili je doživio rupture aneurizme ( $p < 0.00$ ).

Autori zaključuju kako nema razlike u dugoročnom preživljenju između bolesnika liječenih EVAR-om i bolesnika liječenih otvorenim kiruškim zahvatom. Značajno veći rizik reintervencije i rupture aneurizme prisutan je kod bolesnika liječenih EVAR-om.

#### *Sustavni pregled s meta-analizom opservacijskih kliničkih istraživanja*

Sustavni pregled s meta-analizom Biancarina i sur. 2011., uključio je 6 opservacijskih kliničkih istraživanja u razdoblju od 2005.-2011. s ukupno 13419 bolesnika starosti  $\geq 80$  godina, liječena elektivno EVAR-om ili standardnom metodom, otvorenim kiruškim zahvatom. Praćeni su klinički ishodi: ukupna smrtnost nakon 30 dana i nakon 3 godine praćenja.

Ukupna smrtnost nakon 30. dana bila je statistički značajno manja u skupini bolesnika liječenih EVAR-om u odnosu na skupnu bolesnika liječenih kiruškim zahvatom (RR 3.87, 95% CI 3.19-4.68, uz heterogenost  $P=0.50$ ).

Nije bilo statistički značajne razlike ukupne smrtnosti nakon tri godine praćenja između ispitivanih skupina bolesnika (RR 1.10, 95% CI 0.77-1.57, uz heterogenost  $P=0.19$ ). Autori su zaključili kako je elektivno liječenje EVAR-om bolesnika starosti  $\geq 80$  godina povezano sa statistički značajno manjom općom smrtnosti nakon 30. dana od intervencije u usporedbi sa standardnom metodom, otvorenim kiruškim zahvatom. Stoga EVAR treba razmotriti kao terapiju izbora kod navedene skupine bolesnika.

Nedostatci navedenog sustavnog pregleda su mali broj uključenih opservacijskih kliničkih istraživanja, isključivo opservacijska istraživanja; nije jasno je li izvršeno neovisno vađenje podataka; komparativna analiza nije bila podešena za osnovne razlike u karakteristikama bolesnika; nije razmatrana vjerojatnost pristranosti objavljivanja opservacijskih istraživanja; lista opservacijskih istraživanja koja nisu uključena u sustavni pregled nije priložena.



## 4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)

Dva nacionalna, multicentrična randomizirana klinička ispitivanja - EVAR trial 1 i EVAR trial 2 imala su za cilj procijeniti učinkovitosti EVAR postupka u odnosu na standardni postupak otvorenog kirurškog zahvata u pacijenata s velikom aneurizmom abdominalne aorte (AAA) u Velikoj Britaniji (Brown i sur., 2012.) Bili su uključeni bolesnici (žene i muškarci u dobi od  $\geq 60$  godina s AAA promjera najmanje 5,5 cm koje su bile vizualizirane CT-om i procijenjene anatomske pogodnima za EVAR I za otvoreni kirurški zahvat) iz 38 od ukupno 41 certificirane bolnice u Velikoj Britaniji. Bolesnici u dobrom općem stanju bili su randomizirani u EVAR 1 kliničkom ispitivanju ili za EVAR ili za otvoreni kirurški zahvat. Bolesnici u lošijem općem stanju u EVAR 2 kliničkom ispitivanju bili su randomizirani na način da su bili podvrgnuti EVAR zahvatu ili na njima nije bila primijenjena intervencija.

Primarni cilj bio je mortalitet (operativni, opći, povezan s AAA), a sekundarni ciljevi bile su komplikacije povezane s graftom i reintervencije, neželjeni događaji, funkcija bubrega, kvaliteta života i troškovi. Analize troškovne učinkovitosti učinjene su za oba istraživanja.

1252 pacijenta randomizirana su u EVAR 1 ispitivanje (od toga su 626 podvrgnuta EVAR zahvatu), a 404 pacijenta randomizirana su u EVAR 2 (197 podvrgnuta su EVAR-u).

U **EVAR 1** istraživanju 30-dnevni operativni mortalitet bio je statistički značajno niži u skupini pacijenata koji su bili podvrgnuti EVAR zahvatu: 1,8% u odnosu na 4,3% u skupini pacijenata koji su podvrgnuti otvorenom kirurškom zahvatu (OR 0,39 [95% CI 0,18 – 0,87],  $p = 0.02$ ).

Nije bilo statistički značajne razlike između skupina glede općeg mortaliteta (HR 1,03; 95% CI 0,86 - 1.23,  $p = 0.72$ ).

U skupini podvrgnutoj EVAR zahvatu u početku je bila uočena prednost u smislu AAA-povezanog mortaliteta, koja se bila održala nekoliko prvih godina, ali je bila izgubljena pri kraju istraživanja, primarno zbog fatalnih ruptura endografta (HR 0,92; 95% CI 0,57 - 1,49),  $p = 0,73$ ).

EVAR zahvat je bio puno skuplji od otvorenog kirurškog zahvata (prosječna razlika £1177) i nije bio troškovno učinkovit, ali je model bio osjetljiv na alternativne pretpostavke.

U **EVAR 2** istraživanju, u skupini bolesnika koji su bili podvrgnuti EVAR zahvatu 30-dnevni operativni mortalitet bio je 7,3 %. U ovoj skupini je kasnije pokazana značajna prednost tek nakon 4 godine: HR 0,83; 95% CI 0,32 - 0,89,  $p = 0,02$ .

Nažalost, ta prednost nije pokazana u općem mortalitetu: HR 0,99; 95% CI 0,78 – 1,27, p = 0,97. EVAR zahvat je bio skuplji nego izostanak istog zahvata (prosječna razlika £10,222) i nije bio troškovno učinkovit.

Autori su zaključili kako EVAR zahvat ima prednost glede samog operativnog mortaliteta pred otvorenim kirurškim zahvatom u pacijenata u dobroj kondiciji, ali se ta prednost ne pokazuje u duljem preživljavanju. Kod pacijenata koji nisu u kondiciji za otvoreni kirurški zahvat, EVAR je bio povezan sa značajno duljim smanjenjem AAA-povezanog mortaliteta, ali nije imao učinka na opću smrtnost.

### **4.3. Opservacijska istraživanja**

Edwards i sur. 2013., proveli su operacijsko istraživanje korisnika Medicare-a otpuštenih iz američkih bolnica u razdoblju 2001. do 2008. liječenih zbog rupture aneurizme abdominalne aorte EVAR-om ili otvorenim kirurškim zahvatom. Od ukupno 10998 bolesnika s rupturom abdominalne aorte, njih 1126 podvrgnuto je EVAR-u, a 9872 bolesnika otvorenom kirurškom zahvatu. Srednja dob bolesnika bila je 78 godina, a 72.4% činili su muškarci. Perioperativni mortalitet bio je 33.8% za EVAR u odnosu na 47.7% bolesnika liječenih otvorenim kirurškim zahvatom ( $p < 0.001$ ); navedena razlika bila je prisutna i nakon četiri godine praćenja. Nakon 36 mjeseci bolesnici liječeni EVAR-om imali su veći broj reintervencija u odnosu na bolesnike liječene otvorenim kirurškim zahvatom (endovaskularna reintervencija 10.9% vs 1.5%;  $p < 0.001$ ), dok su bolesnici liječeni otvorenim kirurškim zahvatom imali više komplikacija vezanih uz laparotomiju (liječenje hernije na mjestu incizije, 1.8% u odnosu 6.2%;  $p < 0.001$ ; sve kirurške komplikacije, 4.4% u odnosu 9.1%;  $p < 0.001$ ).

Liječenje rupture AAA EVAR-om poraslo je sa 6% u 2001. na 31% u 2008., dok je u istom razdoblju sveukupni 30-dnevni mortalitet hospitaliziranih zbog rupture AAA smanjen s 55.8% na 50.9%, neovisno o metodi liječenja.

Autori zaključuju kako je EVAR za rupturu AAA povezan s nižim perioperativnim mortalitetom i mortalitetom nakon duljeg praćenja kod Medicare korisnika.

### **4.4. Studije u tijeku**

U javno dostupnom registru kliničkih ispitivanja ClinicalTrials.gov upisano je 31 kliničkih ispitivanja u tijeku; samo 1 predstavlja studiju komparativne (relativne) učinkovitosti i sigurnosti u odnosu na standardno liječenje, otvoreni kirurški zahvat. Preostalo su ili opservacijska istraživanja, uključujući praćenje putem Registara, ili intervencijska nerandomizirana ispitivanja koja ne uključuju kontrolnu skupinu.

## **5. Troškovi i ekonomske analize (16,18,52-63)**

### **5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu**

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA*, *Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA*, *Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis*, *BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije. Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

*Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)*

*CEA* se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (*ICER*) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim *ICER*-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje  $v$  označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom. U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

### *Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)*

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

## **5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza**

Autori studije troškovne učinkovitosti (Stroupe i sur. 2012.) proveli su istu u SAD-u s ciljem utvrđivanja troškova i troškovne učinkovitosti EVAR-a u usporedbi s otvorenim kirurškim zahvatom, u elektivnim zahvatima. Analiza se bazirala na RCT-u koji je uključio 881 bolesnika (OVER studija) s troškovima zdravstvene skrbi prilagođenim na vrijednost US dolara u 2008. g. Prosječna cijena grafta po bolesniku bila je statistički značajno veća za EVAR (EVAR: US\$ 14052 u odnosu na otvoreni kirurški zahvat: US\$ 1363), ali je duljina boravka u bolnici bila značajno manja (EVAR: 5 dana; otvoreni kirurški zahvat: 10,5 dana), što je rezultiralo statistički značajnim smanjenjem troškova hospitalizacije (EVAR: US\$ 37068; otvoreni kirurški zahvat: US\$ 42970). Nakon dvije

godine, ukupni troškovi zdravstvene skrbi ostali su manji za EVAR, ali razlika nije bila statistički značajna (EVAR: US\$ 75325; otvoreni kirurški zahvat: US\$ 80344).

Nakon dvije godine praćenja, prosjek godina života bio je 1,78 u EVAR skupini i 1,74 u skupini bolesnika liječenih otvorenim kirurškim zahvatom (razlika nije bila statistički značajna). Razlika u kvaliteti života između dvije skupine također nije bila statistički značajna nakon 2 godine praćenja. Prosječan QALY bio je sličan u obje skupine i razlika nije bila statistički značajna. Kada je učinkovitost bila mjerena godinama života postojala je 70,9%-tna vjerojatnost da će EVAR biti jeftiniji i učinkovitiji, a kada je mjerena pomoću QALY-a, vjerojatnost da će EVAR biti jeftiniji i učinkovitiji pala je na 51,4%.

U Velikoj Britaniji (Hayes i sur. 2010.) provedena je ekonomska analiza EVAR-a u odnosu na otvoreni kirurški zahvat u hitnim uvjetima. Bazirala se na meta analizi 7040 bolesnika s rupturiranom ili simptomatskom AAA. Prosjek kumulativnih troškova po bolesniku davali su prednost EVAR-u nakon jedne godine (EVAR: £16386; otvoreni kirurški zahvat: £18,930) do 30 godina (EVAR: £17422; otvoreni kirurški zahvat: £18930). Kumulativni troškovi po pacijentu blago su porasli kroz godine za EVAR, a ostali su isti za otvoreni kirurški zahvat.

Prosječni kumulativni QALY po bolesniku također je favorizirao EVAR nakon prve godine (EVAR: 0,36; otvoreni kirurški zahvat: 0,29) do 30 godina (EVAR: 3,09; otvoreni kirurški zahvat: 2,45). EVAR je bio troškovno učinkovitiji u odnosu na otvoreni kirurški zahvat kod praga isplativosti od £20,000 do £30,000/QALY.

Min i sur. 2012., studijom usporedbe troškova EVAR-a s otvorenim kirurškim zahvatom u Južnoj Koreji, ukazali su kako operacijski troškovi čine veliki dio ukupnih bolničkih troškova. Operacijski troškovi bili su značajno viši u EVAR skupini u odnosu na skupinu bolesnika podvrgnutih otvorenom kirurškom zahvatu, što se uglavnom pripisivalo visokoj cijeni endografa i jednokratnog materijala poput uvodnica i vodilica. U konačnici ukupni bolnički troškovi bili su značajnije viši u EVAR bolesnika u usporedbi s bolesnicima podvrgnutim otvorenom kirurškom zahvatu (19,857,119.2 KRW ± 5,909,556.0 vs 12,395,507.6 KRW ± 6,788,119.2,  $P < 0.001$ ). Zahvaljujući povratu troškova za endograftove od strane Nacionalnog zdravstvenog osiguranja (National Health Insurance Corporation, NHI Corporation), cijena koju su plaćali bolesnici bila je usporediva za obje skupine pacijenata (6,156,612.5 KRW ± 3,931,410.6 za otvoreni kirurški pristup vs 5,786,037.8 KRW ± 1,684,082.5 za EVAR,  $P = 0.380$ ) dok je povrat troškova od strane NHI bio značajnije veći u EVAR grupi. Kada su ukupni bolnički troškovi nastali tijekom indeksa prijema (index admission) podijeljeni u tri segmenta, preoperativni i postoperativni troškovi bili su slični u obje grupe. Prosječni preoperativni troškovi uključujući konzultacije, kardiorespiratorne pretrage, Rtg pretrage, kliničke laboratorijske pretrage i ležanje u bolničkom krevetu bili su slični (2,532,484 KRW ± 1,652,591 za otvoreni kirurški pristup vs 2,037,121 KRW ± 1,876,712 za EVAR,  $p = 0.255$ ). Nadalje, prosječni postoperativni troškovi uključujući intenzivnu njegu i postoperativni prijem na odjel bili su slični 4,823,165.8 KRW ± 2,813,945.4 vs 4,850,649.2 KRW ± 2,807,148.9,

za EVAR odnosno za otvoreni kirurški pristup,  $p = 0.968$ . Duljina postoperativnog boravka u jedinici intenzivnog liječenja i duljina boravka u bolnici općenito u pravilu su bili kraći kod EVAR grupe pacijenata, no to ipak nije moglo rezultirati ekonomskom prednošću niti neutralizirati cijenu endo-grafta. Tijekom postoperativnog praćenja pacijenti u EVAR skupini bili su redovito kontrolirani uz pomoć CT angiograma i to nakon jednog, šest i dvanaest mjeseci nakon zahvata. Četiri (15.4%) od 9 (34.6%) bolesnika s tipom II endoleak-a bili su podvrgnuti dodatnoj intervenciji. Nitko od bolesnika nije trebao naknadni otvoreni kirurški zahvat. Prilikom kontrolnog pregleda nakon godine dana, troškovi za EVAR skupinu bolesnika bili su značajno viši u odnosu na bolesnike podvrgnute otvorenom kirurškom zahvatu ( $648,538.1 \text{ KRW} \pm 926,975.6$  vs  $180,844.8 \text{ KRW} \pm 189,659.1$ ,  $p < 0.001$ ), te se raskorak u kumulativnim troškovima nadalje povećavao do kontrolnog pregleda nakon dvije godine ( $1,612,226 \text{ KRW} \pm 1,319,305.8$  vs  $393,203.8 \text{ KRW} \pm 356,785.8$ ,  $p < 0.001$ ).

### **5.3. Hrvatska**

Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. Radi nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije bilo moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

#### **Troškovi otvorenog operativnog zahvata aneurizme abdominalne aorte i endovaskularnog liječenja AAA (EVAR) u Hrvatskoj**

*Podaci Stručnog društva Hrvatskog liječničkog zbora*

Do zaključena pripreme ovog izvješća odgovori Hrvatskog društvo za vaskularnu kirurgiju o broju bolesnika u Hrvatskoj s aneurizmom abdominalne aorte koji trebaju operativno liječenje, o broju visoko rizičnih bolesnika za operativni zahvat kao i broju bolesnika s kontraindikacijom za operativni zahvat, nisu zaprimljeni.

*Podaci Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO)*

HZZO dostavio je šifre i nazive traženih DTS postupaka te broj istih (Tablica 1.) po ustanovama za razdoblje 2010. - rujan 2013. Cijena proteza u računima veća je od cijene epizode bolničkog liječenja, odnosno cijene DTS računa. Cijenu samog operativnog DTS postupka nije moguće dostaviti jer se plaćanje vrši po DTS-u za cjelokupno liječenje

(uglavnom se računi grupiraju u DTS F08B ili F08A), a pojedinačni DTS postupak iz šifrnika ICD10-AM nemaju definiranu cijenu.

Navode se primjeri računa uz postupak 33116-00 Endovaskularni popravak aneurizme:

KBC Zagreb 2013.: Cijena DTS kategorije F08B od 1. travnja 2013. snižena je na 25.887,40Kn. Cijena stent grafta je 57.330,00 kn.

KBC Zagreb 2012.: Cijena DTS kategorije F08B koja uključuje komplicirano liječenje je 52980,20 Kn. Cijena stent grafta je 55.000,00 Kn.

KB Dubrava: Najčešće su računi grupirani u DTS kategoriju F08B s cijenom od 25.887,40 Kn. Fakturirani iznos obuhvaća cijenu liječenja od prijema do otpusta, a uključuje troškove: bolnički smještaj, dg i th postupke i lijekove, i medicinske materijale po epizodi liječenja (uključujući endoprotezu). U pravilu, cijena prosječne endoproteze "pokrivena" je s prosječnom cijenom DTS kategorije F08.

**Tablica 1. DTS postupci u liječenju aneurizme abdominalne aorte po ustanovama u razdoblju 2010. - rujna 2013.**

Godina	Naziv DTS postupka	Ukupno	KBC Split	KBC Zagreb	KBC Osijek	KBC Rijeka	KB Sestre milosrdnice	KB Dubrava	KB Merkur	Klinika Magdalena
2010.	Endoskopske proteze	36	6	21	0	0	3	1	1	4
	Otvoreni postupci*	331	11	33	32	3	21	51	132	31
2011.	Endoskopske proteze	63	12	41	0	0	1	5	0	4
	Otvoreni postupci*	373	12	45	35	12	19	34	134	57
2012.	Endoskopske proteze	25	0	9	0	1	2	2	9	2
	Otvoreni postupci*	289	21	38	26	9	27	50	27	56
Do rujna 2013.	Endoskopske proteze	18	1	7	2	0	0	1	6	1
	Otvoreni postupci*	210	17	15	15	4	17	47	29	41

\*U navedenom razdoblju manji broj otvorenih kirurških postupaka imale su OB Bjelovar, OB Karlovac, OB Koprivnica, OB Pula, OB Sisak, OB Sl. Brod, OB Virovitica, OB Zadar, KB Sv. Duh

*Podatci proizvođača medicinskih proizvoda*

Podatci proizvođača medicinskih proizvoda mogu se pronaći i u poglavlju 6.1.1.

Endurant II Stent Graft System

Sustav stent grafta sastoji se od dvije osnovne konfiguracije; kontralateralnog i bifurkacijskog dijela čija je jedinična cijena *za oba dijela 55.170,00 kn (bez PDV-a)*. Jedinična cijena kontralateralnog dijela iznosi *21.172,00 kn (bez PDV-a)*. Dodatne konfiguracije su aortalni i ilijačni nastavak (ekstenzija) čija je jedinična cijena za nastavak *16.216,00 kn (bez PDV-a)* te abdominalna tuba čija je jedinična cijena *31.532,00 kn bez PDV-a*.

E-vita abdominal stent graft

E-vita abdominal sastoji se od više komponenata: Mainbody, Contralateral Leg i eventualno još neki dodaci. Ovisno o konfiguraciji cijena proizvoda kreće se od *64.000,00 do 95.000,00 kn/kom*.



## **6. Organizacijski, legalni i etički aspekti**

### **6.1. Organizacijski aspekti**

#### **6.1.1. Podaci o liječenju aneurizme abdominalne aorte primjenom endoskopskih proteza u Hrvatskoj**

##### **Podaci Nositelja upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda**

*MEDIC do.o.o, Zagreb, Trg Dražena Petrovića 3/VI*

##### **Ugradnja abdominalnih stent graftova Medtronic po bolnicama 2009-2013**

<b>Godina isporuke</b>	<b>Naziv bolnice</b>	<b>Model abdominalnog stent grafta Medtronic</b>	<b>Količina</b>
2013.	Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice	Endurant sustav	1
2013.	Klinička bolnica Dubrava	Endurant kontralateralni dio	1
2013.	Klinička bolnica Merkur	Endurant sustav	6
2013.	Klinička bolnica Merkur	Endurant abdominalna tuba	1
2013.	Klinički bolnički centar Split	Endurant aortalna ekstenzija	1
2013.	Magdalena	Endurant sustav	2
2013.	Magdalena	Endurant kontralateralni dio	1
2012.	Klinička bolnica Merkur	Endurant sustav	5
2012.	Klinički bolnički centar Rijeka	Endurant sustav	2
2011.	Klinička bolnica Dubrava	Endurant sustav	1
2011.	Klinička bolnica Dubrava	Endurant aortalna ekstenzija	1
2011.	Klinička bolnica Merkur	Endurant sustav	2
2011.	Klinička bolnica Merkur	Endurant kontralateralni dio	2

2011.	Klinička bolnica Merkur	Endurant abdominalna tuba	2
2011.	Klinički bolnički centar Split	Endurant sustav	14
2011.	Klinički bolnički centar Split	Endurant aortalna ekstenzija	1
2011.	Klinički bolnički centar Rijeka	Endurant ilijačna ekstenzija	2
2010.	Klinička bolnica Dubrava	Talent ilijačna ekstenzija	1
2010.	Klinička bolnica Merkur	Endurant kontralateralni dio	1
2010.	Klinički bolnički centar Split	Endurant sustav	8
2010.	Klinički bolnički centar Split	Endurant aortalna ekstenzija	1
2010.	Klinički bolnički centar Split	Endurant ilijačna ekstenzija	1
2010.	Klinički bolnički centar Split	Talent ilijačna ekstenzija	1
2010.	Klinički bolnički centar Rijeka	Talent sustav	1
2009.	Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice	Endurant sustav	1
2009.	Klinički bolnički centar Split	Endurant sustav	9
2009.	Klinički bolnički centar Split	Endurant kontralateralni dio	2
2009.	Klinički bolnički centar Split	Endurant ilijačna ekstenzija	1

*BORMIAMED d.o.o, Zagreb, Radnička cesta 55A*

#### ENDOLUMINALNI AORTIC STENT E-XL:

U Hrvatskoj do sada nije izvedena niti jedna procedura ovim medicinskim proizvodom. Cijena iznosi 37.962,00 kn/kom.

#### VASKULARNI STENTGRAFT SISTEMI

E-vita abdominal stentgraft sistem

U Hrvatskoj do sada nije izvedena niti jedna procedura. Cijena za E-vita abdominal sastoji se od više komponenata: Mainbody, Contralateral Leg i eventualno ostale dodatke. Ovisno o konfiguraciji, cijena proizvoda kreće se od 64.000,00 do 95.000,00 kn/kom.

#### *Podatci HZZO-a*

Podatci HZZO-a mogu se pronaći u Poglavljima 2.3. i 5.3.

#### *Podatci stručnih društava*

Hrvatsko društvo za vaskularnu kirurgiju zamoljeno je za dostavu određenih podataka, ali do zaključena ovog izvješća navedeni nisu zaprimljeni.

### **6.1.2. Preporuke međunarodnih profesionalnih stručnih društava**

#### ***Preporuke Vascular Society of Great Britain and Ireland (VSGBI)***

Preporuka je VSGBI smjernica da bolnice koje izvrše manje od 20 elektivnih AAA intervencija godišnje (ili <60 kroz 3 godine) ne bi trebale nastaviti raditi ovaj zahvat. Inicijalna preporuka uzima u obzir poznatu međuovisnost između broja zahvata i ishoda, uz dodatak da Holt i suradnici preporučuju minimum 32 zahvata godišnje.

#### ***South Central Clinical Networks Vascular Surgery Service***

Britanski South Central Clinical Networks Vascular Surgery Service zahtijeva minimalno 20 elektivnih zahvata godišnje, bazirano na smjernicama VSGBI, s ciljem za budućnost (3-5 godina) od 43/50 elektivnih zahvata godišnje.

U dokumentu se navodi da VSGBI pretpostavlja 20 elektivnih zahvata s ciljem pružanja minimalnog volumena podataka koji dozvoljavaju razumne analize te da navedeno nije temeljeno na znanstvenim dokazima. Dokaz naveden kao potpora brojci 43/50 elektivnih zahvata godišnje je analiza Holta i suradnika koja preporučuju prag od 43 zahvata godišnje. Od EVAR jedinice očekuje se najmanje 20-30 EVAR zahvata godišnje.

#### ***The Greater Manchester and Cheshire Cardiac and Stroke Network***

The Greater Manchester and Cheshire Cardiac and Stroke Network quality standards smatraju da za pružanje vaskularnih zahvata tri ili više centara moraju izvesti namanje 50 elektivnih AAA zahvata godišnje i ne manje od zajedno 20 otvorenih i EVAR zahvata po svakom centru godišnje.

***European Society for Vascular Surgery (The European Society for Vascular Surgery guidelines on the management of abdominal aortic aneurysms)***

Operacija AAA treba biti izvođena samo u bolnicama koje rade najmanje 50 elektivnih operacija godišnje, bilo otvorenih kirurških zahvata ili EVAR-a (razina dokaza 2c) (istraživanje ishoda, ekološke studije), stupanj preporuke B (sadrži studije razine 2).

***Leapfrog grupa***

Leapfrog grupa iz SAD-a preporučuje minimalni bolnički volumen od  $\geq 50$  elektivnih AAA zahvata godišnje, što se bazira na retrospektivnim analizama podataka Medicara i konsensus mišljenju.

## **6.2. Legalni i etički aspekti**

Endovaskularno liječenje protezom ne bi trebalo uskratiti bolesnicima u dobroj kondiciji s jasnim kontraindikacijama za otvoreni kirurški zahvat, premda nije isključeno da u slučaju komplikacija budu podvrgnuti otvorenom kirurškom zahvatu i komplikacijama vezanim uz njega. S druge strane dugoročni sigurnosni profil endovaskularnog liječenja, premda je u upotrebi bilo nekoliko generacija endovaskularnih proteza, za razliku od onog otvorenog kirurškog zahvata i ugradnje grafta, nije poznat.

Pretpostavlja se da će nakon vrlo dobre procjene prijeoperacijskog stanja bolesnika, liječenje obaviti iskusan multidisciplinarni tim stručnjaka, kao i da će bolesniku nakon zahvata biti dostupna mogućnost radioloških i kirurških kontrola.

## **7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije (2,3,19,21)**

### ***KCE, 2005.***

Bolesnike s aneurizmom abdominalne aorte većom od 5.5 cm treba liječiti otvorenim kirurškim zahvatom ili metodom EVAR. EVAR nije troškovno učinkovit u Belgiji. EVAR treba biti dostupan jedino u ograničenom broju bolnica koje pružaju tercijarnu zdravstvenu zaštitu, kako bi se osigurala najbolja kvaliteta i dostatan broj navedenih zahvata.

### ***NICE, UK, 2009.***

Endovaskularne stent-graft proteze predstavljaju mogući izbor terapije kod bolesnika s nerupturiranom infrarenalnom aneurizmom abdominalne aorte (ukoliko je navedena procedura moguća).

Odluka o izboru endovaskularnog zahvata treba biti donesena zajedno s bolesnikom i njegovim liječnikom nakon razmatranja slijedećih čimbenika: veličina i morfologija aneurizme; dob bolesnika, očekivani životni vijek i kondicija za otvoreni kirurški zahvat; kratkoročna i dugoročna dobrobit/rizik zahvata, uključujući mortalitet povezan s aneurizmom i operativni mortalitet.

Endovaskularni zahvat smije biti obavljen u specijaliziranim centrima od strane kliničkog tima s iskustvom u zbrinjavanju aneurizmi abdominalne aorte. Timovi moraju biti odgovarajuće kvalificirani u cjelokupnom zbrinjavanju pacijenta i primjeni endovaskularnih proteza. Endovaskularne proteze se ne preporučuju u bolesnika s rupturiranim aneurizmama. S obzirom na poteškoće provođenja randomiziranih kontroliranih ispitivanja, preporuča se prikupljanje podataka putem postojećih registara kako bi se omogućilo daljnje istraživanje.

### ***Health Technol Assess, UK, 2009.***

Chambers i sur. 2009., sustavnim pregledom i ekonomskom analizom zaključili su da EVAR može biti troškovno učinkovit u usporedbi s otvorenim kirurškim zahvatom u bolesnika s većim rizikom operativnog mortaliteta. Postoji važna nesigurnost u toj analizi, posebno glede relativnih troškova zahvata i postotka reintervencija. Istraživačka studija sugerira da bi EVAR mogao biti troškovno učinkovitiji u usporedbi s opcijom

budnog čekanja kod nekih grupa pacijenata koji nisu u kondiciji za otvoreni kirurški zahvat, ovisno o dobi i veličini aneurizme. Ne podupiru EVAR kao opciju liječenja rupturiranih aneurizmi.

*CADTH, Kanada, 2013.*

Autori zaključuju kako literaturni podatci podupiru kratkoročnu korist EVAR-a pred otvorenim kirurškim zahvatom u elektivnom liječenju bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte.

U odnosu na otvoreni kirurški zahvat pokazano je statistički značajno smanjenje 30-dnevnog postoperativnog općeg mortaliteta, ali ne i dugoročnog (nakon dvije godine praćenja) općeg ili specifičnog mortaliteta. Ekonomske evaluacije pokazale su više troškove grafta kod EVAR-a, ali je boravak bolesnika u bolnici kraći što smanjuje bolničke troškove. EVAR može biti troškovno učinkovitiji u odnosu na otvoreni kirurški zahvat, uzimajući u obzir granicu isplativosti (engl. ICER treshold).

## **8. Zaključak i preporuke**

Literaturni podatci podupiru kratkoročnu korist EVAR-a pred otvorenim kirurškim zahvatom u elektivnom liječenju bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte. U odnosu na otvoreni kirurški zahvat pokazano je statistički značajno smanjenje 30-dnevnog postoperativnog općeg mortaliteta, ali ne i dugoročnog (nakon dvije godine praćenja) općeg ili specifičnog mortaliteta. Udio ponovne intervencije bio je statistički značajno manji u skupini bolesnika liječenih otvorenim kirurškim zahvatom. Dugotrajna sigurnost endovaskularnog liječenja nije poznata. Rezultati ekonomskih analiza nisu jednoznačni. Ekonomske analize pokazale su više troškove grafta kod EVAR-a, ali je boravak bolesnika u bolnici kraći što smanjuje bolničke troškove. EVAR može biti troškovno učinkovitiji u odnosu na otvoreni kirurški zahvat, uzimajući u obzir granicu isplativosti (engl. ICER treshold). Analizu troškovne učinkovitosti na nacionalnoj razini nije bilo moguće učiniti. Liječenje bolesnika s aneurizmom abdominalne aorte endovaskularnim protezama (EVAR) obavlja se u hrvatskim bolnicama od 2009. g. Temeljem dostupnih literaturnih podataka odluku o liječenju bolesnika s kontraindikacijama za otvoreni kirurški zahvat i plaćanju troškova EVAR postupka treba donijeti na nacionalnoj razini, uz jasno određivanje ograničenog broja bolničkih ustanova (s razvijenom kardiovaskularnom kirurgijom) koje će provoditi navedeni postupak, uz osnivanje nacionalnog EVAR Registra i praćenje bolesnika.

Odabir bolesnika mora izvršiti ciljano educiran i iskusan multidisciplinarni tim koji uključuje kardiologa, vaskularnog i kardijalnog kirurga, kardijalnog anesteziologa (ASA score), radiološkog tehničara i radiologa (iskusnih u izvođenju/interpretaciji ultrazvučnih i CT nalaza).

Bolesnike treba prije zahvata detaljno informirati o prednostima i nedostacima (komplikacijama, kako kliničkim tako i onima koje potječu od endovaskularne proteze) endovaskularnog načina liječenja u odnosu na otvoreni kirurški zahvat, ali i o mogućnosti da se u slučaju komplikacija izvede otvoreni kirurški zahvat. Bolesnici prije zahvata moraju potpisati informirani pristanak.

## **9. Literatuur**

1. Camm AJ, Doffman S. Cardiovascular disease. In: Kumar P, Clark M, eds. *Clinical Medicine* 2012 8th edition. Edinburgh: Elsevier 2012:784-90.
2. Bonneux L, Cleemput I, Vrijens F, Vanoverloop J, Galloo P, Ramaekers D. HTA De electieve endovasculaire behandeling van het abdominale aorta aneurysma (AAA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2005. KCE Reports vol. 23 A. Ref. D/2005/10.273/32.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Endovascular stent-grafts for the treatment of abdominal aortic aneurysms. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2009 Feb. 40 p. (Technology appraisal guidance; no. 167), rev 2012.
4. Endovaskuläre Versorgung komplexer Aortenaneurysmen mit gefensterten oder verzweigten Prothesen. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA), Marz, 2013. Decision Support Dokument Nr: 69. ISSN-online: 1998-0469.
5. Outcomes after Elective Repair of Infra-renal Abdominal Aortic Aneurysm. Published by: The Abdominal Aortic Aneurysm Quality Improvement Programme On behalf of the The Vascular Society of Great Britain and Ireland, March 2012, [www.vascularsociety.org.uk](http://www.vascularsociety.org.uk)
6. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Acher CW, Ballard DJ, Littooy FN i sur. Quality of life, impotence, and activity level in a randomized trial of immediate repair versus surveillance of small abdominal aortic aneurysm. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study. *Journal of Vascular Surgery*. 2003;38:745-52.
7. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet*. 1998;352:1649-55.
8. Health service costs and quality of life for early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet*. 1998;352:1656-60.
9. United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2002;346:1445-52.
10. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, i sur. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2002;346:1437-44.
11. Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) screening. Pilot Core HTA of EUnetHTA JA WP4, Strand B. Available from <https://mekat.thl.fi/htacore/ViewCover.aspx?id=106>.
12. Blankensteijn JD, Lindenburg FP, Van der Graaf Y, Eikelboom BC. Influence of study design on reported mortality and morbidity rates after abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 1998;85:1624-30.
13. Akkersdijk GJ, van der Graaf Y, van Bockel JH, de Vries AC, Eikelboom BC. Mortality rates associated with operative treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysm in The Netherlands. *Br J Surg*. 1994;81:706-9.
14. Jackson RS, Chang DC, Freischlag JA. Comparison of Long-term Survival After Open vs Endovascular Repair of Intact Abdominal Aortic Aneurysm Among Medicare Beneficiaries. *JAMA*. 2012;307:1621-1628.
15. Buth J. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. Results from the EUROSTAR registry. EUROpean collaborators on Stent-graft Techniques for abdominal aortic Aneurysm Repair. *Semin Interv Cardiol*. 2000;5:29-33.



16. Qadura M, Pervaiz F, Harlock JA, Al-Azzoni A, Farrokhyar F, Kahn moui K, i sur. Mortality and reintervention following elective abdominal aortic aneurysm repair. *Journal of Vascular Surgery*. 2013;57:1676–83.
17. Stather PW, Sidloff D, Dattani N, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Systematic review and meta-analysis of the early and late outcomes of open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2013;100:863-72.
18. Biancari F, Catania A, D'Andrea V. Elective endovascular vs. open repair for abdominal aortic aneurysm in patients aged 80 years and older: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42:571-6.
19. Chambers D, Epstein D, Walker S, Fayter D, Paton F, Wright K, Michaels J, Thomas S, Sculpher M, Woolacott N. Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-189.
20. Edwards ST, Schermerhorn ML, O'Malley AJ, Bensley RP, Hurks R, Cotterill P, Landon BE. Comparative effectiveness of endovascular versus open repair of ruptured abdominal aortic aneurysm in the Medicare population. *J Vasc Surg*. 2013;pii:S0741-5214(13)01693-5.
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair versus open surgery: a review of the clinical and cost-effectiveness. October 2013.
22. Leurs LJ, Buth J, Harris PL, Blankensteijn N. Impact of study design on outcome after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. A comparison between the randomized controlled DREAM-trial and the observational EUROSTAR-registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:172-6.
23. Böckler D, Fitridge R, Wolf Y, Hayes P, Silveira PG, Numan F, Rimbau V; ENGAGE Investigators. Rationale and design of the Endurant Stent Graft Natural Selection Global Postmarket Registry (ENGAGE): interim analysis at 30 days of the first 180 patients enrolled. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2010;51:481-91.
24. Stokmans RA, Teijink JA, Cuypers PW, Rimbau V, van Sambeek MR. No differences in perioperative outcome between symptomatic and asymptomatic AAAs after EVAR: an analysis from the ENGAGE Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43:667-73.
25. Stokmans RA, Teijink JA, Forbes TL, Böckler D, Peeters PJ, Rimbau V, i sur. Early results from the ENGAGE registry: real-world performance of the Endurant Stent Graft for endovascular AAA repair in 1262 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;44:369-75.
26. Dubois L, Novick TV, Harris JR, Derosé G, Forbes TL. Outcomes after endovascular abdominal aortic aneurysm repair are equivalent between genders despite anatomic differences in women. *J Vasc Surg*. 2013;57:382-389.
27. Pol RA, Zeebregts CJ, van Sterkenburg SM, Reijnen MM; ENGAGE Investigators. Thirty-day outcome and quality of life after endovascular abdominal aortic aneurysm repair in octogenarians based on the Endurant Stent Graft Natural Selection Global Postmarket Registry (ENGAGE). *J Vasc Surg*. 2012;56:27-35.
28. Tang T, Sadat U, Walsh S, Hayes PD; ENGAGE Investigators. Comparison of the endurant bifurcated endograft vs. aortouni-iliac stent-grafting in patients with abdominal aortic aneurysms: experience from the ENGAGE registry. *J Endovasc Ther*. 2013;20:172-81.
29. Hobo R, Buth J; EUROSTAR collaborators. Secondary interventions following endovascular abdominal aortic aneurysm repair using current endografts. A EUROSTAR report. Source EUROSTAR Data Registry Centre, Catharina Hospital, Eindhoven, The Netherlands. EUROSTAR@iae.nl
30. Hobo R, Buth J, EUROSTAR collaborators. Secondary interventions following endovascular abdominal aortic aneurysm repair using current endografts. A EUROSTAR report. *J Vasc Surg*. 2006;43:896-902.
31. Medicare Beneficiary Database (1995-2006). Effect of gender on long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair based on results from the Medicare national database. *J Vasc Surg*. 2011;54:1-12.e6; discussion 11-2.

32. Grant SW, Hickey GL, Grayson AD, Mitchell DC, McCollum CN. National risk prediction model for elective abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg.* 2013;100:645-53.
33. Kamineni R, Heuser RR. Abdominal aortic aneurysm: a review of endoluminal treatment. *J Interv Cardiol.* 2004;17:437-45.
34. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.* 2003;37:1106-17.
35. Lindsay TF. Canadian Society for Vascular Surgery consensus statement on endovascular aneurysm repair. *CMAJ.* 2005;29:172:867-8. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/172/7/867.full.pdf+html>
36. Rose J. Stent-grafts for unruptured abdominal aortic aneurysms: current status. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29:332-43.
37. Jetty P, Husereau D. Trends in the utilization of endovascular therapy for elective and ruptured abdominal aortic aneurysm procedures in Canada. *J Vasc Surg.* 2012;56:1518-26.
38. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1810543/pdf/1471-2288-7-10.pdf>
39. Sadat U, Boyle JR, Walsh SR, Tang T, Varty K, Hayes PD. Endovascular vs open repair of acute abdominal aortic aneurysms -- a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2008;48:227-36.
40. Dangas G, O'Connor D, Firwana B, Brar S, Ellozy S, Vouyouka A, et al. Open versus endovascular stent graft repair of abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:1071-80.
41. Medical Advisory Secretariat. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms in low surgical risk patients: an evidence update. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010;10:1-15. Available from: [http://www.hqontario.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/update\\_EVAR\\_20100101.pdf](http://www.hqontario.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/update_EVAR_20100101.pdf)
42. Stather PW, Sidloff D, Dattani N, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Systematic review and meta-analysis of the early and late outcomes of open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2013;100:863-72.
43. Peach G, Holt P, Loftus I, Thompson MM, Hinchliffe R. Questions remain about quality of life after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2012;56:520-7.
44. Coughlin PA, Jackson D, White AD, Bailey MA, Farrow C, Scott DJ, et al. Meta-analysis of prospective trials determining the short- and mid-term effect of elective open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms on quality of life. *Br J Surg.* 2013;100:448-55.
45. Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein DM, Sculpher MJ, Greenhalgh RM. The UK EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) trials: randomised trials of EVAR versus standard therapy. *Health Technol Assess.* 2012;16:1-218.
46. The European Society for Vascular Surgery. Second vascular surgery database report. Dendrite Clinical Systems; 2008. Available from: [http://www.esvs.org/files/About\\_the\\_Society/ESVS\\_VASCUNET\\_REPORT\\_2008\\_BW.pdf](http://www.esvs.org/files/About_the_Society/ESVS_VASCUNET_REPORT_2008_BW.pdf)
47. The Vascular Society. Framework for improving the results of AAA repair. 2009. Available from: [http://www.vascularsociety.org.uk/library/quality-improvement/doc\\_download/25-framework-for-improving-the-results-of-elective-aaa-repair.html](http://www.vascularsociety.org.uk/library/quality-improvement/doc_download/25-framework-for-improving-the-results-of-elective-aaa-repair.html)
48. Wilt TJ, Lederle FA, MacDonald R, Jonk YC, Rector TS, Kane RL. Comparison of endovascular and open surgical repairs for abdominal aortic aneurysm. 2006. Available from: <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/aaarepair/aaarep.pdf>
49. Hoornweg LL, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Koelemay MJW, Legemate DA, Balm R. Meta analysis on mortality of ruptured abdominal aortic aneurysms. *European Journal of*

- Vascular and Endovascular Surgery. 2008;35:558-70.
50. Filardo G, Powell JT, Martinez MAM, Ballard DJ. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD001835.
  51. Reinhart T. Grundmann (2011). The Abdominal Aortic Aneurysm – Prognosis, Treatment, Screening and Cost-Effectiveness, Diagnosis, Screening and Treatment of Abdominal, Thoracoabdominal and Thoracic Aortic Aneurysms. In: Grundmann R (Ed.), InTech: 2011. Available from: <http://www.intechopen.com/books/diagnosis-screening-and-treatment-of-abdominal-thoracoabdominal-andthoracic-aortic-aneurysms/the-abdominal-aortic-aneurysm-prognosis-treatment-screening-and-costeffectiveness>.
  52. Stroupe KT, Lederle FA, Matsumura JS, Kyriakides TC, Jonk YC, Ge L, Freischlag JA; Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Cost-effectiveness of open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in the OVER trial. *J Vasc Surg*. 2012;56:901-9.
  53. Hayes P, Sadat U, Walsh SR, Noorani A, Tang TY i sur. Cost-Effectiveness Analysis of Endovascular versus Open Surgical Repair of Acute Abdominal Aortic Aneurysms Based on Worldwide Experience. *Journal of Endovascular Therapy*: April 2010;17:174-82.
  54. Min SI, Min SK, Ahn S, Kim SM, Park D, Park T, i sur. Comparison of Costs of Endovascular Repair versus Open Surgical Repair for Abdominal Aortic Aneurysm in Korea. *J Korean Med Sci*. 2012; 27: 416-22.
  55. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Elective endovascular abdominal aortic aneurism repair versus open surgery: a review of the clinical and cost-effectiveness [Internet]. Ottawa: The Agency; 2009. (Health technology inquiry service). Available from: [http://www.cadth.ca/media/pdf/L0129\\_EVAR\\_versus\\_Open\\_Surgery.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/L0129_EVAR_versus_Open_Surgery.pdf)
  56. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ*. 1996;;313:275-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2351717/pdf/bmj00553-0039.pdf>
  57. Holt PJE, Poloniecki JD, Gerrard D, Loftus IM, Thompson MM. Meta-analysis and systematic review of the relationship between volume and outcome in abdominal aortic aneurysm surgery. *British Journal of Surgery*. 2007;94:395-403.
  58. Killeen SD, Andrews EJ, Redmond HP, Fulton GC. Provider volume and outcomes for abdominal aortic aneurysm repair, carotid endarterectomy, and lower extremity revascularisation procedures. *Journal of Vascular Surgery*. 2007;45:615-26.
  59. Shackley P, Slack R, Booth A, Michaels J. Is there a positive volume-outcome relationship in peripheral vascular surgery? Results of a systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2000;20:326-35.
  60. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care: a systematic review and methodologic critique of the literature. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137:511-20.
  61. Henebiens M, van den Broek TA, Vahl AC, Koelemay MJ. Relation between hospital volume and outcome of elective surgery for abdominal aortic aneurysm: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:285-92.
  62. Troeng T. Volume versus outcome when treating abdominal aortic aneurysm electively-is there evidence to centralise? *Scandinavian Journal of Surgery*. 2008;97:154-9.
  63. Marlow NE, Barraclough B, Collier NA, Dickinson IC, Fawcett J, Graham JC, i sur. Effect of hospital and surgeon volume on patient outcomes following treatment of abdominal aortic aneurysms: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:572-9.