

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Ravimkaetud balloonid
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1373
Kuupäev	05.03.19

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Ravimkaetud balloonid on taotluse alusel näidustatud kasutamiseks pindmises reiearteris, õndlaarteris (stenoosi, oklusiooni ja restenoosi korral) ja säärearterites (kõrge riskiga lesiooni ja amputatsiooniriski korral) perifeersete arterite ateroskleroosi korral.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Krooniline alajäseme isheemia on süsteemse ateroskleroosi ilming, mis progresseerudes avaldub püsivate alajäseme rahuolekuvalude või koekahjustuse tekkimisega (haavand, gangreen). Õigeaegne revaskulariseerimine vähendab sümptome, parandab elukvaliteeti ja hoiab ära jäseme kaotusest tingitud invaliidistumist (1-3).

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Ravijuhised ja värske süsteemne ülevaade ning metaanalüüs leiavad, et infraingvinaalses segmendis on kõige parema läbitavusega autoveeniga teostatud sildav (bypass) operatsioon (1-4). Kirurgilist ravi tuleks eelistada endovaskulaarsele femoro-popliteaalses segmendis lesioonide puhul, mis on pikemad kui 25 cm (I, B). Lühemate lesioonide puhul oleks valikmeetod endovaskulaarne nii femoro-popliteaalses (I, C) kui aorto-iliakaalses segmendis (<5 cm; I,C), mille alla kuuluvad ravijuhistes ravimkaetud stendid, balloonid (Iib, A-B). Infrapopliteaalses segmendis on kirurgilise ravi soovitus ravijuhistes: I, A; endovaskulaarse ravi soovitus Iia, B. Avatud kirurgilisele ravile lisaks (eelkõige kõrge operatsiooniriskiga patsiendid) on pidevas arengus ka endovaskulaarsed tehnikad. Uuringutes on demonstreeritud ravimkaetud balloonide kasutamisel pindmises reiearteris, õndlaarteris ja infrapopliteaalsegmenndis head kliinilist efekti, seda nii eraldiseisvana, kui ka võrreldes teiste endovaskulaarsete tehnikatega (eelkõige nn. tavaballoonide ja tavastentidega) primaarse kahjustuse ja restenooside korral (5-23).

Kui femoropopliteaalsetes lesioonides kasutada ravimkaetud ballooni tavaballooni asemel on kordusprotseduuride (sama lesiooni revaskulariseerimiste) arv statistiliselt oluliselt väiksem (5a- 21% vs 56%, $p < 0.0005$, THUNDER (5); 2a- 9.1% vs 28.3% ($p < 0.001$), IN.PACT SFA (6,22) ning kliiniline efekt püsib suuremal

arvul patsientidest (2 a primary patency rate 73.5% vs. 47.4%, (6); 1 a 5.9% vs 16.7%, $p=0.014$, ILLUMENATE, (9)).

Pindmise reiearteri restenootilise lesiooni angioplastika ravimaketud ballooniga on ohutu ja tõhusam tavaballooniga angioplastikast (FAIR, 12 kuu jooksul kordusprotseduurita 90.8% vs. 52.6% ($P < 0.0001$) (7))

Järjest suureneb positiivne tõendus põhjus kasutamaks ravimakaetud balloone koos aterektoomia vahenditega nii uutes kui restenootilistes lesioonides (10). Säärearterites on angioplastika ravimkaetud ballooniga sama ohutu ja mõnevõrra parema kliinilise tulemusega kui tavaballoonangioplastika (BIOLUX-P II, 6 kuu esmane tulemusnäitaja (läbitavuse kadu) 17.1% vs 26.1% in the PTA group ($p = 0.298$), sama jala kõrged amputatsioonid 1 a jooksul 3.3% vs 5.6% (8))

Ravimkaetud balloonid (DCB) ainsa ravina sobiksid kasutamiseks TASC IIA ja IIB femoropopliteaalsetes lesioonides, kuid mitte oluliste dissektsioonide ja recoil puhul (15,24). Kuna kaltsifitseerunud lesioonid vähendavad DCB efektiivsust, siis seal peaks kasutama lesiooni ettevalmistavaid aterektoomia vahendeid, seega on võimalik ravida ka TASC IIC ja IID lesioone. Väga komplitseeritud femoropopliteaalsed lesioonid vajavad spetsiifilist ja individuaalset lesiooni ja patsienti arvestavat käsitlust, enamasti on selleks kombinatsioon aterektoomiast, DCB ja stentimisest. Enamus uuringud on hinnanud DEB kliinilist efekti (läbitavus, korduv lesiooni revaskularisatsioon, amputatsioon) kuni 12 kuu jooksul, kuid on ilmunud uuringuid, kus DEB positiivne kliiniline efekt püsib ka pikema aja vältel (5,6,15,22). Samal ajal on randomiseeritud uuring INPACT-DEEP (Uuring IN.PACT) näidanud kõrgemat suurte amputatsioonide määra DEB grupis (25). Lisaks on hiljuti ilmunud randomiseeritud uuringuid, ülevaateartikkel ja meta-analüüs, kus ravimkaetud (paclitaxel) balloonid ja stendid on seotud pikemaagega (2-5 aastat) tõusnud üldsuremusega (26-29).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses spetsiifilised ohutuse karakteristikud puuduvad. Viimastel aastatel on ilmunud randomiseeritud uuringuid, ülevaateartikkel ja meta-analüüs, kus ravimkaetud (paclitaxel) balloonid ja stendid on seotud pikemaagega (2-5 aastat) tõusnud üldsuremusega (26-29).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Teenus on laiaulatuslikult juba aastaid maailmas kättesaadav ja rakendatav.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

DEB kasutamise alternatiivideks perifeersete arterite haiguse endovaskulaarses ravis on uut tüüpi nitinolstendid, ravimkaetud stendid, stentgraftid/-proteesid, endovaskulaarse endarterektoomia seadmed. Laiemas plaanis on endovaskulaarse ravile alternatiiv kirurgiline ravi. Ravijuhiste (1-3) põhjal sõltub konkreetse raviviisi valik mitmest tegurist: patsiendi üldseisund, kahjustuse anatoomia, autoveeni olemasolu, jne.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Euroopas aktsepteeritud kõige uuemas 2018.a. ilmunud ravijuhises (1) ja ka USA 2017.a. ilmunud ravijuhises (2) väga täpsed soovitusel taotletava teenuse ja alternatiivsete raviviiside eelistamise kohta puuduvad (vt. punkt 3 ja 6).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Teenuse detailne kirjeldus puudub. Senist praktikat arvestades peab see toimuma angiograafikabinetis kontrollitud tingimustes kehtivate normide alusel. Teenuse hind on taotluses 1417 eurot.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Taotluses detailsed andmed puuduvad, kuid senist praktikat arvestades toimuks seadmete kasutamine TÜK, PERH ja ITK juures (9.1.) statsionaari tingimustes (9.2.), väljaõppinud kardioloogide, radioloogide ja kardiovaskulaarkirurgide poolt (9.3.) kus on kogunud personal ja vajalikud tingimused protseduuri teostamiseks, sh. senine praktika/kogemus (9.4.; 9.5.; 9.6.).

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses detailsed andmed puuduvad, kuid senist praktikat arvestades omavad kompetentsi ja tingimusi TÜK, PERH ja ITK.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses on prognostilised andmed 2019. aastaks lahti kirjutatud järgmiselt. Ravimkaetud balloone ca 450-500, kui makstakse ja ca 100, kui ei maksta (kasutatakse siis ainult difuusete restenooside korral). Ravimkaetud balloone hind on oluliselt madalam 2018/2019.aastal ja haigekassa hind võiks jääda vahemikku 400-450EUR. Protseduuride kogukulu ei suurene, kuna stentide kasutus väheneb 1/4-1/3. Reie- ja õndlaarteri lesioonidega patsientidel kulub 1-3 ravimkaetud ballooni, keskmiselt 1,5-1,7 ballooni patsiendi kohta. Viimasel aastal on tulnud mitu firmat Eesti turule ravimkaetud balloone, mille pikkus on kuni 200mm või kuni 250mm. Varem olid saadaval kuni 120mm ballooneid.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Taotluses puudub detailne ülevaade. Antud vahendite kasutamise lülitamine haigekassa teenuste nimekirja võimaldaks täpsemalt ja kulupõhisemalt protseduuri kodeerida. Planeerimisel on, et protseduuril lisandub DEB kasutamisel kulupõhisem kood. DEB kasutamine ei asendaks mingit tervishoiuteenust tervikuna ega mõjutaks ka soodusravimite kasutamist, vaid efektiivistaks hinnanguliselt kroonilise alajäseme isheemia ravivõimalusi.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Taotluses info puudub, kuid arvestades teenuse spetsiifikat ja hinda on omaosaluse vajadus ebareaalne.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses info puudub, kuid arvestades teenuse spetsiifikat (sh. kindlaid näidustusi) on väär- või liigkasutamise oht minimaalne.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

DEB kasutamine sõltub kahjustuse anatoomiast, patsiendi üldseisundist, autoveeni olemasolust jne.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Arvan, et puudub sisuline vajadus kohaldada teenusele eraldi rakendamise tingimusi.

17. Kokkuvõte

DEB kasutamine on perifeersete arterite ateroskleroosi korral endovaskulaarse ravi lisavõimalus, eelkõige pindmises reiarteris, õndlaarteris ja säärearterites. Demonstreeritud on DEB kasutamisel neis lokalisatsioonides nii primaarse lesiooni kui restenooside korral head kliinilist efekti. Samas on viimastel aastatel ilmunud

randomiseeritud uuringuid, ülevaateartikkel ja meta-analüüs, kus ravimkaetud (paclitaxel) balloonid ja stendid on seotud pikemaajase (2-5 aastat) tõusnud üldsursemusega. Kuna nende uuringutega ei selgu põhjuslik seos, siis on vajalikud lisauuringud.

18. Kasutatud kirjandus

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
2. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RA, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:e71-e126.
3. NICE 2018. aastal uuendatud ravijuhend „Peripheral arterial disease: diagnosis and management „ (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg147>).
4. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop LJ, Bradbury A, Kolh P, Conte MS, Murad MH. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2018;68:624-633.
5. Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, Brechtel K, Claussen CD, Scheller B, Speck U, Zeller T. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:102-8.
6. Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, Krishnan P, Scheinert D, Micari A, Cohen DJ, Wang H, Hasenbank MS, Jaff MR; IN.PACT SFA Trial Investigators. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2329-2338.
7. Krankenberg H, Tübler T, Ingwersen M, Schlüter M, Scheinert D, Blessing E, Sixt S, Kieback A, Beschorner U, Zeller T. Drug-Coated Balloon Versus Standard Balloon for Superficial Femoral Artery In-Stent Restenosis: The

- Randomized Femoral Artery In-Stent Restenosis (FAIR) Trial. *Circulation* 2015;132:2230-6.
8. Zeller T, Beschoner U, Pilger E, Bosiers M, Deloose K, Peeters P, Scheinert D, Schulte KL, Rastan A, Brodmann M. Paclitaxel-Coated Balloon in Infrapopliteal Arteries: 12-Month Results From the BIOLUX P-II Randomized Trial (BIOTRONIK'S-First in Man study of the Paseo-18 LUX drug releasing PTA Balloon Catheter vs. the uncoated Paseo-18 PTA balloon catheter in subjects requiring revascularization of infrapopliteal arteries). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1614-22.
 9. Schroeder H, Werner M, Meyer DR, Reimer P, Krüger K, Jaff MR, Brodmann M; ILLUMENATE EU RCT Investigators. Low-Dose Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: One-Year Results of the ILLUMENATE European Randomized Clinical Trial (Randomized Trial of a Novel Paclitaxel-Coated Percutaneous Angioplasty Balloon). *Circulation* 2017;135:2227-2236.
 10. Atherectomy and DCB in the SFA: A Summary of the Data. BY JOS C. van den BERG, MD, PhD. *ENDOVASCULAR TODAY* AUGUST 2014.
 11. Teymen B, Aktürk S. Comparison of drug eluting balloon angioplasty to infrapopliteal artery critical lesions with or without additional pedal artery angioplasty in patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia. *J Interv Cardiol* 2018;31:400-406.
 12. Katsanos K, Spiliopoulos S, Karunanithy N, Krokidis M, Sabharwal T, Taylor P. Bayesian network meta-analysis of nitinol stents, covered stents, drug-eluting stents, and drug-coated balloons in the femoropopliteal artery. *J Vasc Surg* 2014;59:1123-1133.
 13. Kinstner CM, Lammer J, Willfort-Ehringer A, Matzek W, Gschwandtner M, Javor D, Funovics M, Schoder M, Koppensteiner R, Loewe C, Ristl R, Wolf F. Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Standard Balloon Angioplasty in In-Stent Restenosis of the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Artery: 1-Year Results of the PACUBA Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1386-92.
 14. Brodmann M, Keirse K, Scheinert D, Spak L, Jaff MR, Schmahl R, Li P, Zeller T; IN.PACT Global Study Investigators. Drug-Coated Balloon Treatment for Femoropopliteal Artery Disease: The IN.PACT Global Study De Novo In-Stent Restenosis Imaging Cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:2113-2123.
 15. Giacoppo D, Cassese S, Harada Y, Colleran R, Michel J, Fusaro M, Kastrati A, Byrne RA. Drug-Coated Balloon Versus Plain Balloon Angioplasty for the Treatment of Femoropopliteal Artery Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1731-42.
 16. Schmidt A, Piorkowski M, Görner H, Steiner S, Bausback Y, Scheinert S, Banning-Eichenseer U, Staab H, Branzan D, Varcoe RL, Scheinert D. Drug-Coated Balloons for Complex Femoropopliteal Lesions: 2-Year Results of a Real-World Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:715-24.
 17. Steiner S, Willfort-Ehringer A, Sievert H, Geist V, Lichtenberg M, Del Giudice C, Sauguet A, Diaz-Cartelle J, Marx C, Ströbel A, Schult I, Scheinert D; RANGER SFA Investigators. 12-Month Results From the First-in-Human Randomized Study of the Ranger Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Treatment. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:934-941.

18. Siablis D, Kitrou PM, Spiliopoulos S, Katsanos K, Karnabatidis D. Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting for the treatment of infrapopliteal long-segment arterial occlusive disease: the IDEAS randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1048-56.
19. Cassese S, Ndrepepa G, Liistro F, Fanelli F, Kufner S, Ott I, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A, Fusaro M. Drug-Coated Balloons for Revascularization of Infrapopliteal Arteries: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1072-80.
20. Spiliopoulos S, Vasiniotis Kamarinos N, Brountzos E. Current evidence of drug-elution therapy for infrapopliteal arterial disease. *World J Cardiol* 2019;11:13-23.
21. Kayssi A, Al-Jundi W, Papia G, Kucey DS, Forbes T, Rajan DK, Neville R, Dueck AD. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis of the femoropopliteal arteries. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD012510.
22. Salisbury AC, Li H, Vilain KR, Jaff MR, Schneider PA, Laird JR, Cohen DJ. Cost-Effectiveness of Endovascular Femoropopliteal Intervention Using Drug-Coated Balloons Versus Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty: Results From the IN.PACT SFA II Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2343-2352.
23. Elgendy IY, Mahmoud AN, Elgendy AY, Mojadidi MK, Elbadawi A, Eshtehardi P, Pérez-Vizcayno MJ, Wayangankar SA, Jneid H, David Anderson R, Alfonso F. Drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents for in-stent restenosis: A meta-analysis of randomized trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2018;S1553-8389(18)30384-1.
24. Cochrane Library: Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for peripheral arterial disease of the lower limbs (2016). *Cochrane Systematic Review*.
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011319.pub2/full?highlightAbstract=elut&highlightAbstract=balloon&highlightAbstract=eluting&highlightAbstract=drug>.
25. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Brodmann M, Bosiers M, Micari A, Peeters P, Vermassen F, Landini M, Snead DB, Kent KC, Rocha-Singh KJ. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1568–1576.
26. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O’Leary EE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1472–1483; discussion 1483.
27. Schneider PA, Laird JR, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Scheinert D, Metzger C, Micari A, Sachar R, Jaff MR, Wang H, Hasenbank MS, Krishnan P; IN.PACT SFA Trial Investigators. Treatment effect of drug-coated balloons is durable to 3 years in the femoropopliteal arteries: long-term results of the IN.PACT SFA randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e005891.
28. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, Metzger C, Scheinert D, Zeller T, Cohen DJ, Snead DB, Alexander B, Landini M, Jaff

- MR; IN.PACT SFA Trial Investigators. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation*. 2015;131:495–502.
29. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e011245.