

Aufbau einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien'
in der Bundesrepublik

**Vergleichende Effektivität und Differentialindikation von Ballondilatation (PTCA)
versus Bypasschirurgie bei Ein- und Mehrgefäßerkrankungen der Herzkranzgefäße**

Verfasser:

Dr. med. Matthias Perleth, M.S.P.

Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung

Medizinische Hochschule Hannover

OE 5410

30623 Hannover

Tel.: 0511 532 8425

Fax: 0511 532 5347

Email: perleth@epi.mh-hannover.de

Hannover, Februar 2000

Inhaltsverzeichnis

A	Abstract	1
B	Executive Summary	3
C	Hauptdokument	6
C.1	Policy question	6
C.2	Hintergrund/Einführung	7
C.2.1	Beschreibung der Zielkondition	7
C.2.2	Leistungszahlen der Herzchirurgie und interventionellen Kardiologie in Deutschland	11
C.2.3	Beschreibung der Technologie	13
C.2.3.1	Geschichtliche Entwicklung	13
C.2.3.2	Technik der CABG	14
C.2.3.3	Langzeitergebnisse	15
C.2.3.4	Technik der PTCA	16
C.3	Forschungsfragen	18
C.4	Methodik	19
C.4.1	Informationsquellen und Recherchen	19
C.4.2	Ein- und Ausschlußkriterien	19
C.4.3	Bewertung und Auswertung der Studien	19
C.5	Ergebnisse	21
C.5.1	Übersicht über die bisher durchgeführten RCTs	21
C.5.2	Meta-Analysen, HTA-Reports, Leitlinien	21
C.5.2.1	SBU-Report: Coronary Artery Bypass Graft and Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty	21
C.5.2.2	Health Council of the Netherlands: Cardiac surgery and interventional cardiology for adults	22
C.5.2.3	Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery	23
C.5.2.4	A meta-analysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty in multivessel coronary artery disease	25
C.5.2.5	CÉTS-Report: Percutaneous transluminal coronary angioplasty – update of applications and standards for utilization	26

C.5.2.6	Management of chronic stable angina: medical therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty, and coronary artery bypass graft surgery. Lessons from the randomized trials	27
C.5.2.7	NHS HTA-Programm: Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review of effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions	28
C.5.2.8	ACC / AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery	29
C.5.3	Primär- und Follow-up-Studien	32
C.5.3.1	Toulouse-Studie	32
C.5.3.2	Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA)	32
C.5.3.3	Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI).....	34
C.5.3.4	Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST)	35
C.5.3.5	Lausanne-Studie	36
C.5.3.6	Medicine, Angioplasty and Surgery Study (MASS)	37
C.5.3.7	Die Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Studie	37
C.5.3.8	Zusammenfassung	43
C.6	Diskussion.....	46
C.6.1	Ergebnisse der Meta-Analysen und HTA-Reports	46
C.6.1.1	Methodische Aspekte.....	46
C.6.1.2	Inhaltliche Bewertung.....	47
C.6.2	Ergebnisse der Primär- und Follow-up-Studien.....	49
C.6.2.1	Methodische Aspekte.....	49
C.6.2.2	Klinische Endpunkte.....	50
C.6.2.3	Lebensqualität.....	52
C.6.2.4	Diabetes	54
C.6.3	Übertragbarkeit/Generalisierbarkeit der Ergebnisse	54
C.7	Schlußfolgerungen.....	56
C.8	Literatur	58
C.8.1	Eingeschlossene Primärstudien inklusive Follow-up-Studien	58
C.8.2	Eingeschlossene Metaanalysen, HTA-Reports und Leitlinien	60
C.8.3	Ausgeschlossene Studien	60
C.8.4	Sonstige zitierte Literatur.....	62

Anhang.....	65
Literaturrecherche und Informationsquellen	65
Suchstrategien	66
Übersicht über noch nicht abgeschlossene Studien.....	68
Ausgeschlossene Studien	68
Beschreibung der BARI-Studie	69
Bewertung der Meta-Analysen und HTA-Reports	72
Reviewer dieser Übersicht.....	80

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1:	Leistungshäufigkeit von PTCA und Koronarchirurgie in Deutschland 1984 bis 1997	12
Tabelle 1:	Charakteristika der publizierten RCTs zum Vergleich von PTCA und CABG	44
Tabelle 2:	Zusammenfassung der Ergebnisse der primären bzw. der Follow-up- Studien	45
Tabelle 3:	Anteil der verwendeten IMA-Bypässe in den RCTs	52

Abkürzungsverzeichnis

ACVB = Aorto-Coronarer Venen-Bypass

AHCPR = Agency for Health Care Policy and Research

ALKK = Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte

AMI = akuter Herzinfarkt

AOLG = Krankenhausausschuß der Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden der Länder

AP = Angina pectoris

ASS = Acetylsalicylsäure (Aspirin)

BARI = Bypass Angioplasty

Revascularization Investigation

CABG = Coronary Artery Bypass Graft

CAG = Coronary Angiography

CABRI = Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation

CCS = Canadian Cardiovascular Society

CI = Konfidenzintervall

DKG = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und

Kreislaufforschung

DS = Diameter Stenosis / Durchmesser-Stenose (%)

EAST = Emory Angioplasty versus Surgery Trial

EKG = Elektrokardiogramm

ERACI = Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease

GABI = German Angioplasty Bypass Surgery Investigation

HTA = Health Technology Assessment

IMA = Internal Mammary Artery

k. A. = keine Angabe

KHK = Koronare Herzkrankheit

KI = Kontraindikation

LAD = Ramus interventricularis anterior (left anterior descending artery)

LIMA = Left Internal Mammary Artery

LV-EF (oder EF) = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MASS = Medicine, Angioplasty or Surgery Study

MI = Myokardinfarkt

NHP = Nottingham Health Profile

OR = Odds Ratio

RCT = randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

RITA = Randomised Intervention Treatment of Angina

RIVA = Ramus interventricularis anterior (left anterior descending artery)

RR = Relatives Risiko

SBU = Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

WHO = World Health Organization

Vergleichende Effektivität und Differentialindikation von Ballondilatation (PTCA) versus Bypasschirurgie bei Ein- und Mehrgefäßerkrankungen der Herzkranzgefäße

Matthias Perleth

A Abstract

Hintergrund: Bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) handelt es sich um ein Krankheitsbild von herausragender epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. Zu den wichtigsten invasiven Therapiemöglichkeiten gehören die mit zunehmender Häufigkeit angewandten Bypassoperation der Koronararterien (CABG) und die Aufdehnung mittels Ballonkatheter (Perkutane Transluminale Koronar-Angioplastie, PTCA).

Fragestellung: Für einen kleinen Teil der Patienten (ca. 20%), die für eine Intervention in Frage kommen, können beide Verfahren angewandt werden, allerdings gibt es Kontroversen darüber, mit welchem der beiden Verfahren ein größerer Nutzen verbunden ist. In diesem Bericht sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- ξ Wie ist die vergleichende Wirksamkeit der PTCA und der Bypass-Chirurgie als initiale Therapiestrategie der koronaren Herzkrankheit bei Patienten einzuschätzen, die für beide Verfahren in Frage kommen?
- ξ Welche Indikationen lassen sich für die PTCA und die Bypass-Chirurgie für diese Patientengruppe ableiten?
- ξ Lassen sich Aussagen hinsichtlich der Langzeitprognose in Abhängigkeit vom jeweils angewandten Verfahren ableiten?

Methodik: In einer umfassenden Literaturrecherche wurden relevante biomedizinische Datenbanken, Projektlisten von HTA-Einrichtungen, Referenzlisten sowie Internet-Informationssysteme ab dem Publikationsjahr 1994 durchsucht. Zusätzlich wurden Follow-up-Studien zu den bisher publizierten RCTs identifiziert. Eingeschlossen wurden RCTs, HTA-Berichte, systematische Übersichten, Leitlinien und Metaanalysen.

Die Bewertung der HTA-Berichte, Metaanalysen bzw. der systematischen Übersichten wurde anhand von Checklisten vorgenommen. Primärstudien wurden hinsichtlich ihrer internen Validität überprüft.

In diesem Bericht wurde eine qualitative Datensynthese vorgenommen. Die bereits vorhandenen systematischen Übersichten und Metaanalysen wurden beschrieben und zusätzlich identifizierte Primär- bzw. Follow-up-Studien ergänzend einbezogen.

Ergebnisse: Insgesamt konnten zwei Metaanalysen, vier HTA-Berichte, eine Übersichtsarbeit und eine Leitlinie auf der Basis von insgesamt neun randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) sowie Follow-up-Studien für sechs dieser neun RCTs eingeschlossen werden.

Die Ergebnisse aus den Übersichten und HTA-Berichten sowie die Resultate der zusätzlich identifizierten Follow-up-Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Beide Interventionen gingen mit einer substantiellen Besserung der Anginasymptome einher. Die Wahrscheinlichkeit von Reinterventionen allerdings war in der PTCA-Gruppe vier- bis zehnfach höher als in der CABG-Gruppe. Lebensqualität, funktioneller Status, Beschäftigungsstatus und Kosten waren dagegen nach drei bis fünf Jahren vergleichbar in beiden Gruppen. In der BARI-Studie zeigte sich bei Diabetikern, Patienten mit instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz und Herzinfarkt eine geringere Mortalität in der CABG-Gruppe.

Schlußfolgerungen: Beide Interventionen führen bei den eingeschlossenen Patienten zu einer substantiellen und vergleichbaren Symptomreduktion über Follow-up-Perioden von bis zu acht Jahren.

Hinsichtlich der "harten" Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und Herzinfarktrate können PTCA und CABG bei der eingeschlossenen Patientenpopulation als äquivalent angesehen werden. Die PTCA ist mit einer deutlich höheren Reinterventionsrate, insbesondere im ersten Jahr nach der Intervention, assoziiert.

Die PTCA benötigt mehr Interventionen und mehr antianginöse Medikamente, um ein vergleichbares Ergebnis zu erzielen. Die CABG ist zwar initial invasiver, geht aber mit einer geringeren Reinterventionsrate einher.

In Bezug auf die 5-Jahres-Mortalität profitieren medikamentös behandelte Diabetespatienten, unabhängig von der Erkrankungsschwere, stärker von der CABG als von der PTCA (The BARI Investigators 1997).

Nach drei bis fünf Jahren Follow-up zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bei den Kosten und der Lebensqualität zwischen der PTCA- und der CABG-Gruppe.

Vergleichende Effektivität und Differentialindikation von Ballondilatation (PTCA) versus Bypasschirurgie bei Ein- und Mehrgefäßerkrankungen der Herzkranzgefäße

Matthias Perleth

B Executive Summary

Hintergrund: Bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) handelt es sich um ein Krankheitsbild von herausragender epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. Zu den wichtigsten invasiven Therapiemöglichkeiten gehören die Bypassoperation der Koronararterien (CABG) und die Aufdehnung mittels Ballonkatheter (Perkutane Transluminale Koronar-Angioplastie, PTCA). Beide Verfahren werden in Deutschland mit zunehmender Häufigkeit durchgeführt, im internationalen Vergleich nimmt Deutschland hinsichtlich der Leistungsdichte eine Spitzenstellung ein.

Fragestellung: Für einen kleinen Teil der Patienten (ca. 20%), die für eine Intervention in Frage kommen, können beide Verfahren angewandt werden, allerdings gibt es Kontroversen darüber, mit welchem der beiden Verfahren ein größerer Nutzen verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Entwicklung der Angebots- und Leistungsstrukturen für beide Verfahren sollen in diesem Bericht folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- ξ Wie ist die vergleichende Wirksamkeit der PTCA und der Bypass-Chirurgie als initiale Therapiestrategie der koronaren Herzkrankheit bei Patienten einzuschätzen, die für beide Verfahren in Frage kommen?
- ξ Welche Indikationen lassen sich für die PTCA und die Bypass-Chirurgie für diese Patientengruppe ableiten?
- ξ Lassen sich Aussagen hinsichtlich der Langzeitprognose in Abhängigkeit vom jeweils angewandten Verfahren ableiten?

Methodik: In einer umfassenden Literaturrecherche wurden die Datenbanken MEDLINE, EMBASE, HealthStar, die Cochrane Library, Projektlisten von HTA-Einrichtungen, Referenzlisten sowie diverse Internet-Informationssysteme ab dem Publikationsjahr 1994 durchsucht. Zusätzlich wurden Follow-up-Studien identifiziert, die Langzeitergebnisse der bisher durchgeführten RCTs enthalten. Eingeschlossen wurden RCTs, HTA-Berichte, systematische Übersichten, Leitlinien und Metaanalysen, die auf RCTs basieren, sofern ein direkter Ver-

gleich von PTCA und Bypass-Chirurgie durchgeführt wurde. Nicht-systematische Übersichten und nicht-kontrollierte Studien wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Die Bewertung der HTA-Berichte, Metaanalysen bzw. der systematischen Übersichten wurde anhand von Checklisten vorgenommen. Primärstudien wurden hinsichtlich ihrer internen Validität überprüft. In der Bewertung wurde insbesondere berücksichtigt, inwiefern die Allokation in die Studiengruppen verdeckt erfolgte.

In diesem Bericht wurde eine qualitative Datensynthese vorgenommen. Die bereits vorhandenen systematischen Übersichten und Metaanalysen wurden beschrieben und zusätzlich identifizierte Primärstudien ergänzend einbezogen. Noch nicht in den systematischen Übersichten berücksichtigte Follow-up-Studien von RCTs wurden gesondert beschrieben.

Ergebnisse: Insgesamt konnten zwei Metaanalysen, vier HTA-Berichte, eine Übersichtsarbeit und eine Leitlinie auf der Basis von insgesamt neun randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) sowie Follow-up-Studien für sechs der neun bekannten RCTs eingeschlossen werden.

Aus den 9 randomisierten kontrollierten Studien liegen Daten von 5.272 Patienten vor. Die Nachbeobachtungszeit beträgt zwischen 1 und 8 Jahren. Eingeschlossen wurden Patienten mit objektivierter Koronarischemie, Ein- und Mehrgefäßerkrankung; die in die Studie eingeschlossenen Patienten mußten für beide Verfahren gleichermaßen geeignet sein. Das Durchschnittsalter der Patienten lag zwischen 56 und 67 Jahren, der Anteil der Männer lag zwischen 73 und 85%.

Die älteren identifizierten HTA-Berichte stellten Fragen der Sicherheit bzw. Komplikationsraten in den Vordergrund, entwickelten Empfehlungen zum Bedarf und diskutierten Voraussetzungen für die Durchführung der PTCA als neuere Alternative zur CABG. Zu diesem Zeitpunkt lagen nur wenige bzw. vorläufige Ergebnisse aus den RCTs vor.

Die Ergebnisse aus den neueren Übersichten und HTA-Berichten sowie die Resultate der zusätzlich identifizierten Follow-up-Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Beide Interventionen gingen mit einer substantiellen Besserung der Anginasymptome bei den Patienten einher. Die Wahrscheinlichkeit von Reinterventionen allerdings war in der PTCA-Gruppe vier- bis zehnfach höher als in der CABG-Gruppe. Lebensqualität, funktioneller Status, Beschäftigungsstatus und Kosten waren dagegen nach drei bis fünf Jahren vergleichbar in beiden Gruppen. In der BARI-Studie zeigte sich bei Diabetikern, Patienten mit instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz und Herzinfarkt eine geringere Mortalität in der CABG-Gruppe.

Schlußfolgerungen: Beide Interventionen führen bei den eingeschlossenen Patienten zu einer substantiellen und vergleichbaren Symptomreduktion über Follow-up-Perioden von bis zu acht Jahren.

Hinsichtlich der "harten" Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und Herzinfarktrate können PTCA und CABG bei der eingeschlossenen Patientenpopulation als äquivalent angesehen werden. Der Anteil der Patienten mit äquivalenter Outcomeerwartung in beiden Verfahren beträgt für die verschiedenen Studienzentren zwischen 3,6 und 9 % aller Patienten, die für eine Intervention vorgestellt werden. Nur für diesen Anteil sind äquivalente Ergebnisse durch die beiden Interventionen zu erwarten. Die PTCA ist mit einer deutlich höheren Reinterventionsrate, insbesondere im ersten Jahr nach der Intervention, assoziiert.

Anginasymptomatik und Bedarf an antianginösen Medikamenten sind bei der PTCA im Vergleich zur CABG konsistent häufiger. Die PTCA benötigt mehr Interventionen, um ein vergleichbares Ergebnis zu erzielen, die CABG ist zwar initial invasiver, geht aber mit einer geringeren Reinterventionsrate einher.

Die Kosten der CABG sind im ersten Jahr nach der Intervention deutlich höher, aufgrund der höheren Reinterventionsrate in der PTCA-Gruppe gleichen sich die Kostenunterschiede aber nach 3 bis 5 Jahren weitgehend an.

Bei der Patientengruppe, die die Einschlusskriterien erfüllen würde, können beide Interventionen mit vergleichbarem Erfolg eingesetzt werden, so daß die Präferenzen der Patienten ausschlaggebend für die Entscheidung sind. In Bezug auf die 5-Jahres-Mortalität profitieren medikamentös behandelte Diabetespatienten, unabhängig von der Erkrankungsschwere, stärker von der CABG als von der PTCA (The BARI Investigators 1997).

Nach drei bis fünf Jahren Follow-up zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität zwischen der PTCA- und der CABG-Gruppe. Aufgrund unterschiedlicher Erhebungsinstrumente sind hierüber aber keine abschließenden Aussagen möglich.

C Hauptdokument

C.1 Policy question

In Deutschland wurden 1997 fast 210.000 Interventionen an Koronargefäßen an etwa 400 Zentren durchgeführt. Bei den Interventionen waren etwa 70% PTCA's und 30 % Bypass-Operationen (siehe auch Abb. 1). Das jährliche Wachstum in den letzten 15 Jahren betrug bei koronarchirurgischen Eingriffen (Bypass-Operationen) 5 – 20% und 10 – 40% bei der PTCA. Bei beiden Verfahren pendelte sich die jährliche Zuwachsrate in den letzten 2 Jahren bei rund 10% ein (Bruckenberg 1998; Gleichmann et al. 1998).

Während die parallele Steigerung der Leistungszahlen bei den internistischen und den chirurgischen Eingriffen unter anderem auf synergistische Bedarfssteigerungen (durch die tendenzielle Verschiebung von Bypassoperationen in ein höheres Lebensalter) zurückgeführt wird, bestehen Kontroversen darüber, welche Differentialindikationen für die PTCA bzw. die Koronarchirurgie bestehen. Unklarheiten bestehen insbesondere darin, welche Patientengruppen eher von einer primär durchgeführten PTCA und welche eher von einer primären Bypass-Operation profitieren. Vor dem Hintergrund der Entwicklung der Angebots- und Leistungsstrukturen für beide Verfahren sollen in diesem Bericht folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- ξ Wie ist die vergleichende Wirksamkeit der PTCA und der Bypass-Chirurgie als initiale Therapiestrategie der koronaren Herzkrankheit bei Patienten einzuschätzen, die für beide Verfahren in Frage kommen?
- ξ Welche Indikationen lassen sich für die PTCA und die Bypass-Chirurgie für diese Patientengruppe ableiten?
- ξ Lassen sich Aussagen hinsichtlich der Langzeitprognose in Abhängigkeit vom jeweils angewandten Verfahren ableiten?

C.2 Hintergrund/Einführung

C.2.1 Beschreibung der Zielkondition

Die epidemiologischen und klinischen Charakteristika der koronaren Herzkrankheit wurden bereits ausführlich in einem früheren HTA-Report abgehandelt (Perleth und Kochs 1999) und sollen hier nur kurz zusammengefaßt werden.

Unter koronarer Herzkrankheit (KHK) versteht man Herzerkrankungen unterschiedlicher Genese mit dem gemeinsamen Pathomechanismus der Koronarinsuffizienz, d. h. mit einem Mißverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel (Ischämie). Es handelt sich um ein Krankheitsbild von herausragender epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung.

Epidemiologie

Die alterstandardisierte Mortalitätsrate für koronare Herzkrankheit ist in Deutschland (alte Bundesländer) seit 1970 rückläufig. Die Ergebnisse aus dem Augsburger Herzinfarktregister des WHO-Projektes "Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease" (MONICA) zeigen von 1985 bis 1992 eine insgesamt abnehmende Morbidität und Mortalität an Herzinfarkten und des der KHK zuschreibbaren akuten Herztodes (Löwel et al. 1995).

Dennoch gehören ischämische Herzkrankheiten einschließlich akutem Myokardinfarkt (ICD 9-Codierungen 410 – 414) zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. 1997 starben 178.622 Menschen an einer dieser Diagnosen, das sind rund 20% aller Todesfälle in diesem Jahr.¹

Kosten

In einer neuen Studie werden aufgrund verschiedener Datenquellen die Gesundheitsausgaben für die koronare Herzkrankheit (KHK) in Deutschland mit 14,9 Mrd. DM für das Jahr 1994 angegeben (ICD-Codes 410 – 414). Die meisten Kosten für die Therapie der KHK entstanden durch Krankenhausbehandlung (4,8 Mrd. DM) und Medikamente (4 Mrd. DM) (Schwartz et al. 1998).

Ursachen und Verlauf

Bei etwa 90% der Patienten findet sich als Manifestation der KHK eine stenosierende Arteriosklerose der größeren Koronararterien (Makroangiopathie). Eine Einschränkung des Gefäß-

¹ Quelle: Statistisches Bundesamt. Sterbefälle 1997.

lumens über etwa 75% reduziert die Durchblutung des Myokards oder verhindert eine bedarfsgerechte Steigerung der Durchblutung.

Die Ursachen der Entstehung einer Arteriosklerose sind noch nicht in ihrem kompletten Umfang bekannt. Ein aktuelles Erklärungskonzept stellt die "Response-to-injury"-Hypothese dar (Ross 1999). Diese geht davon aus, daß eine endotheliale Dysfunktion im Kontext einer chronischen Entzündungsreaktion zu den arteriosklerotischen Veränderungen führt. Als ursächlich für die endotheliale Dysfunktion werden erhöhte LDL-Cholesterinwerte, freie Radikalbildung aufgrund von Nikotinkonsum, Hypertonie und Diabetes mellitus, genetisch bedingte Veränderungen, erhöhte Homozysteinkonzentration im Plasma, Infektionserreger (Herpes simplex-Virus, Chlamydia pneumoniae) sowie Kombinationen dieser Faktoren angenommen. Das dauernde Einwirken dieser Faktoren auf das Endothel wird als Verletzung ("injury") bezeichnet, daher die Bezeichnung der Hypothese.

Wichtige patientenseitige Risikofaktoren sind demnach erhöhtes LDL-Cholesterin, niedriges HDL-Cholesterin, Rauchen, Hypertonie und Diabetes mellitus, familiäre Belastung, körperliche Inaktivität, psychosoziale Belastungen. Eine segmentale Einengung durch ein arteriosklerotisches Plaque kann einreißen, bluten oder thrombosieren und so zu einer weiteren Einschränkung des Blutflusses bis zur totalen Verlegung des Gefäßes (Infarkt) führen (Selwyn & Braunwald 1998).

Für die Risikoabschätzung ist die anatomische Lokalisation der Stenose bedeutsam. Je nach der Zahl der Läsionen mit einer Durchmesserstenose von mehr als 50% (kritische Stenose) spricht man von einer 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung. Eine kritische Stenose des Hauptstammes wird aufgrund des hohen periinterventionellen Risikos im Falle von Komplikationen als (relative) Kontraindikation für die PTCA bzw. für das Stenting angesehen. Hinzu kommt, daß Stenosen in diesem Bereich auch oft unterschätzt werden. Entsprechendes gilt für eine gleichzeitige Stenose des Ramus interventricularis anterior (RIVA) und des Ramus circumflexus (RCX). Bei geschütztem Hauptstamm (z. B. bei ausreichender Kollateralisierung oder wenn ein offener Bypass zum RIVA oder RCX besteht) kann die Indikation zur Angioplastie gegeben sein. Als Folge der Stenose bilden sich häufig Kollateralen aus, die das betroffene Myokardareal versorgen (Erbel et al. 1998).

Die koronare Herzkrankheit kann verschiedene Verlaufsformen annehmen. Zunächst asymptotische Verlaufsformen können sich durch sogenannte stumme Myokardinfarkte, plötzlichen Herztod, Herzinsuffizienz oder durch einen positiven Belastungstest erstmals manifestieren.

Die typischen Verlaufsformen der symptomatischen KHK sind stabile und instabile Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Reizleitungsstörungen.

Die stabile Angina pectoris manifestiert sich durch anfallsartige, meist retrosternale Brustschmerzen, Enge oder Druckgefühl, teilweise verbunden mit Luftnot oder Angst. Die Schmerzen können in Arme, Hals, Unterkiefer, Rücken oder Oberbauch ausstrahlen und werden durch körperliche oder psychische Belastung, Kälte oder Windexposition ausgelöst und verstärkt. Die Schmerzen dauern in der Regel wenige Minuten an und bessern sich durch Ruhe oder Nitroglyzeringabe. Bei der instabilen Angina pectoris treten die Beschwerden mit zunehmender Dauer und Intensität in Ruhe oder bei geringer Belastung auf. Sie reagieren verzögert auf Nitroglyzerin.

Die instabile Angina pectoris kann sich aus der stabilen Form entwickeln.

Ein akuter Herzinfarkt geht mit starken Schmerzen in der linken Brust (Druck, Brennen) einher, die auch gürtelförmig sein können und in linke Schulter und Arm, aber auch in den Oberbauch ausstrahlen können. Es treten auch Übelkeit, Schweißausbruch und Todesangst auf. Komplikationen des akuten Herzinfarktes sind arrhythmogener plötzlicher Herztod, Schock durch Linksherzversagen, sonstige Herzrhythmusstörungen, Myokardruptur und Perikarditis. Episoden von stummer Myokardischämie kommen häufig bei langjährigen Diabetikern oder älteren Patienten, aber auch im Wechsel mit Phasen von stabiler, symptomatischer Angina pectoris vor. Auch bei Herztransplantierten kann es im Rahmen einer Transplantatvaskulopathie oder einer KHK zu stumm verlaufenden Ischämien kommen: da transplantierte Organe denerviert sind, kann eine Schädigung des transplantierten Organs durch Ischämien aufgrund fehlender Angina pectoris-Symptome übersehen werden (Selwyn & Braunwald 1998).

Prognose

Die Prognose der KHK hängt vor allem vom Funktionszustand des linken Ventrikels, Lokalisation und Schwere der Stenose sowie Schwere und Ausmaß des ischämischen Prozesses ab. Insbesondere erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck und ein erhöhtes Ventrikelvolumen resultieren in einer schlechten Prognose. Die 5-Jahres-Mortalität wird für Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion und einer Stenose von >70% für jeweils ein, zwei oder drei Gefäße mit 2, 8 und 11% angegeben. Die Mortalität steigt, wenn die LAD oder der linke Hauptstamm betroffen sind (Selwyn & Braunwald 1998).

Für einen progressiven Verlauf der KHK sprechen neu auftretende Symptome, gravierende Ischämie während Belastungstests und instabile Angina pectoris.

Diagnostik und Therapie

Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung werden routinemäßig eine Reihe von weiteren Untersuchungen vorgenommen. Hierzu gehören Labortests auf erhöhte Blutfette, erhöhten Blutzucker und Nierenerkrankungen sowie Röntgenaufnahmen des Thorax. Spezifischere Tests auf KHK sind EKG, Streßtests (z. B. Belastungs-EKG, Streß-Echokardiographie, Perfusionsszintigraphie) sowie die Koronarangiographie. Der Stellenwert neuer Untersuchungsverfahren (Elektronenstrahl-CT, Kernspintomographie) ist noch nicht abschließend geklärt.

Zu den therapeutischen Optionen der stabilen Angina pectoris gehören zunächst die Beseitigung Angina pectoris-provozierender Faktoren wie bestimmte körperliche Belastungen sowie die Modifikation von Risikofaktoren. Die medikamentöse Therapie der KHK zielt darauf ab, die Balance zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf des Herzens durch Gefäßerweiterung oder Reduktion des Sauerstoffverbrauchs durch Senkung der Kontraktilität und der Herzfrequenz zu verbessern. Zur Verringerung der Thrombozytenaggregation zwecks Reduktion thrombotischer Komplikationen sollte bei allen Patienten, bei denen keine Kontraindikationen bestehen, Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung gegeben werden (Selwyn & Braunwald 1998).

Weitere operative Therapieoptionen sind die koronare Revaskularisation mittels PTCA und verwandter Techniken sowie die Bypass-Chirurgie.

Patienten mit Angina pectoris in Ruhe und mit starken Beschwerden nach Herzinfarkt sollten sofort im Krankenhaus behandelt werden. Zu den initialen therapeutischen Maßnahmen gehören Sedierung, antithrombotische und antianginöse Medikamente, eventuell Analgetika, Senkung des Sauerstoffbedarfs, EKG-Überwachung, Ausschluß eines akuten Herzinfarktes und die Klärung der Notwendigkeit revaskularisierender Maßnahmen.

Bei einem Herzinfarkt kommt es zum Verschuß einer Koronararterie und eventuell zu einer Nekrose des von dem Gefäß versorgten Myokardareals. Die Diagnose wird aus der Symptomatik, der Anamnese, dem EKG und Laboruntersuchungen gestellt. Als entscheidend für den Verlauf wird die medikamentöse Thrombolyse innerhalb der ersten sechs Stunden nach dem Infarkt angesehen. Hierbei bestehen jedoch eine Reihe von Risiken und Kontraindikationen, die durch das erhöhte Blutungsrisiko bedingt sind. Deshalb wird die PTCA bzw. Stentimplantation primär oder nach erfolgloser Lysetherapie als weitere Therapieoption diskutiert (Classen et al. 1997).

C.2.2 Leistungszahlen der Herzchirurgie und interventionellen Kardiologie in Deutschland

Für die Darstellung der Leistungszahlen der interventionellen Kardiologie und der Koronargefäßchirurgie in Deutschland werden die jährlich erscheinenden Berichte des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden der Länder (AOLG) und der Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DKG) zugrundegelegt (Bruckenberg 1998; Gleichmann et al. 1998). Der Bericht der AOLG basiert auf Daten der Landesministerien und eigenen Erhebungen sowie auf Daten der Gesellschaft für Thorax, Herz- und Gefäßchirurgie. Die Angaben der DKG werden in einer jährlichen Umfragen aller Katheterlabors erhoben. Trotz der unterschiedlichen Datenquellen besteht für die Leistungsdaten der interventionellen Kardiologie eine gute Übereinstimmung (für 1997 gibt die DKG die Häufigkeiten für Angiographien mit rund 479.000 und die der PTCA's mit rund 136.000 an, die entsprechenden Angaben der AOLG sind 487.000 und 138.000).

1997 gab es in Deutschland 78 herzchirurgische Zentren, davon 10 in den neuen Bundesländern. Darin eingeschlossen sind vier nicht in den Landeskrankenhausplänen enthaltene Zentren, für die auch keine Versorgungsverträge bestehen. Insgesamt wurden in diesem Jahr 92.247 Herzoperationen durchgeführt, davon 69.888 an den Herzkranzgefäßen (75,8%). Das Durchschnittsalter der Patienten, bei denen ein koronarchirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, betrug 65,5 Jahre im Jahr 1997. In den Jahren seit 1994 wurde pro Jahr eine Zunahme des Durchschnittsalters von ca. 0,5 Jahren registriert, für die Jahre vor 1994 sind keine Daten angegeben. 75% der wegen KHK Operierten waren Männer. Der Anteil der IMA-Bypässe erhöhte sich im gleichen Zeitraum von 56% auf 76%. 5.182 Patienten wurden auf Wartelisten geführt. Determinanten für die Wartelisten waren laut dem Bericht weniger Kapazitätsengpässe, sondern vermutlich eher Präferenzen der Patienten. Der Bericht der AOLG sieht den Bedarf an Herzzentren für die alten Bundesländer als gedeckt an, in den neuen Bundesländern wird noch Bedarf für ein bis zwei weitere Zentren gesehen (Bruckenberg 1998).

Ähnlich wie bei der interventionellen Kardiologie bestehen geographische Unterschiede bei der Anzahl der Herzoperationen bezogen auf eine Million Einwohner. 1997 wurden in Sachsen-Anhalt 688, in Hamburg 2.099 Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Im gleichen Jahr wurden in Sachsen-Anhalt 595 und in Hamburg 4.385 PTCA's pro 1 Mio. Einwohner durchgeführt.

Im 14. Bericht der Kommission für Klinische Kardiologie werden die Angebots- und Leistungsdaten für die interventionelle Kardiologie für 1997 vorgestellt.² In diesem Jahr wurden

² Gleichmann U, Mannebach H, Horstkotte D. 14. Bericht über Struktur und Leistungszahlen der Herzkatheterlabors in der Bundesrepublik Deutschland. Unveröffentlichtes Manuskript, Bad Oeynhausen 1998.

in 323 Einrichtungen 478.837 diagnostische Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt. 254 Einrichtungen führten insgesamt 135.925 Interventionen durch. Der Anteil der Stentimplantationen betrug 48,4% (im Vorjahr waren es 34,4%). Der Anteil der Patienten, die wegen koronarer Herzkrankheit behandelt wurden, war mit 71,6% in der gleichen Größenordnung wie in der Herzchirurgie. Bei 24% der Patienten mit KHK wurde aufgrund der Angiographie die Indikation zur Bypass-OP gestellt, bei 33,6% die Indikation zur Katheterintervention. Anders als in der Herzchirurgie wird der Großteil der Leistungen der interventionellen Kardiologie in Allgemeinkrankenhäusern erbracht. 1997 wurden in 181 Allgemeinkrankenhäusern etwa die Hälfte aller Koronarangiographien und in 148 Allgemeinkrankenhäusern 45% der Koronarinterventionen erbracht. Während die Anzahl der Einrichtungen der interventionellen Kardiologie in Universitäts-, Fach- und Rehakliniken seit Jahren konstant ist, war bei niedergelassenen Ärzten bzw. Belegärzten während der letzten Jahre ein starker Zuwachs zu verzeichnen. Im Jahr 1997 wurde bereits jede fünfte Angiographie und jede sechste Intervention im ambulanten Sektor durchgeführt.

Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der Leistungszahlen seit 1984 für die beiden Bereiche. Seit 1989 werden pro Jahr mehr PTCA als koronarchirurgische Eingriffe durchgeführt. Es zeigt sich deutlich, daß die PTCA bisher nicht zur Substitution von bypasschirurgischen Eingriffen geführt hat.

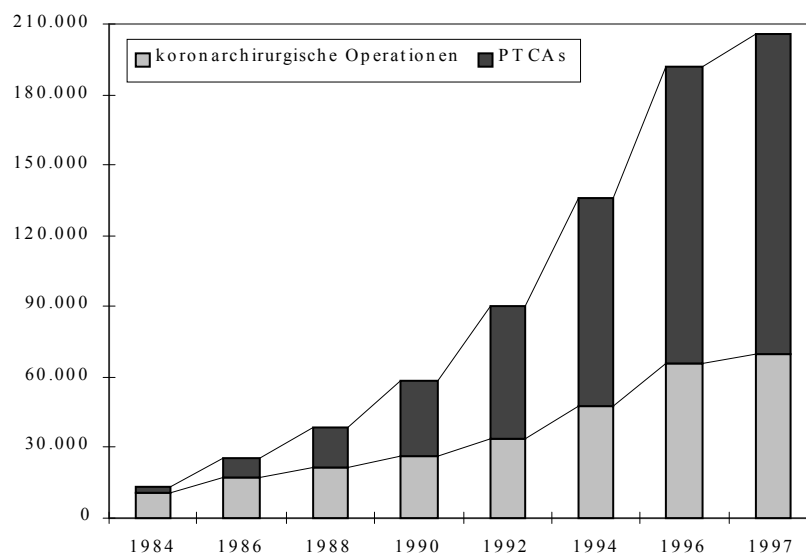


Abbildung 1: Leistungshäufigkeit von PTCA und Koronarchirurgie in Deutschland 1984 bis 1997 (ab 1990 inklusive der neuen Bundesländer)
(Quelle: Eigene Darstellung auf der Basis von Bruckenberg 1998)

Ein Grund für die höheren Steigerungsraten bei der PTCA im Vergleich zur Bypass-Chirurgie ist darin zu sehen, daß aufgrund der höheren Restenoserraten bei der PTCA die Prozedur beim

gleichen Patienten innerhalb eines kurzen Zeitraums in etwa einem Drittel der Fälle wiederholt werden muß. Sollten die höheren Stentraten tatsächlich zu einer Reduktion der Restenoseraten führen, dann wäre mit einer Abschwächung dieses Trends zu rechnen. Die PTCA führt vielleicht auch zu einer Verschiebung der Bypass-Operation bei vielen Patienten in ein höheres Lebensalter, d.h. daß viele Patienten müssen sich nach einer oder mehreren PTCA-Interventionen einer Bypass-Operation unterziehen (synergistische Bedarfssteigerung). In den Erhebungen der Kommission für Klinische Kardiologie bzw. der AOLG werden keine Patientendaten erhoben; lediglich im Register der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) (Vogt et al. 1997) werden patientenbezogene Daten erfaßt. Dort betrug das Durchschnittsalter der Patienten für die Jahre 1992 bis 1994 60,7 Jahre (in der Bypasschirurgie betrug das Durchschnittsalter 1997 rund 65 Jahre). Das niedrigere Durchschnittsalter der Patienten, die sich einer Katheterintervention unterziehen, stützt diese These.

C.2.3 Beschreibung der Technologie

C.2.3.1 Geschichtliche Entwicklung

Nachdem sich indirekte Methoden der Revaskularisierung bei koronarer Herzkrankheit zur Verbesserung der myokardialen Durchblutung etabliert hatten (insbesondere die sogenannte Vineberg-Operation), setzte sich Ende der 1960er Jahre nach Pionieroperationen von Favaloro in Cleveland die direkte Revaskularisierung mit Hilfe von Gefäßbrücken (Bypass) durch. Dieses Verfahren beruht darauf, eine Verbindung der Aorta über eine Venenbrücke (z.B. mittels der aus dem Bein entnommenen Vena saphena magna) mit dem Koronarsystem herzustellen (aortokoronarer Bypass). Die sofortige Beschwerdefreiheit trug entscheidend zum Erfolg dieser Methode bei. 1966 führte Kolessov in Leningrad die ersten IMA-(internal mammary artery)-Bypass-Operationen durch, d. h. er stellte eine Verbindung der Koronararterien mit einer herznahen Arterie her. Aufgrund der höheren mittel- und langfristigen Durchgängigkeitsraten im Vergleich zu Venenbypassen hat sich dieses Verfahren rasch in der Routine etabliert. Im Jahr 1997 wurden in Deutschland bei 76% aller Bypass-Operationen IMA-Bypässe verwendet. Nachteile des Mammaria-Bypasses (A. mammaria interna = A. thoracica interna) sind ein erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko, längere Heilungsdauer und schlechtere postoperative Lungenfunktion. Anatomisch ist diese Arterie nicht in allen Fällen für eine Anastomose geeignet (Johansson et al. 1994). Eine Reihe weiterer Arterien wurde ebenfalls für Bypass-Operationen verwendet. Hierzu gehören die Arteriae radialis, gastroepiploica und linealis. Außerdem wurden Venen von Organspendern und von Tieren sowie Brücken aus synthetischen Materialien verwendet. Diese Alternativen erlangen vor allem bei Reoperationen Bedeutung, wenn die Gefäße der Wahl nicht mehr zur Verfügung stehen (Harlan et al. 1995; Chaitman et al. 1997; Letsou et al. 1994; Währborg 1997).

Die Gabe von Aspirin und / oder Dipyridamol nach CABG haben zur Reduktion der Bypassverschlüsse und zu einer verbesserten Überlebensrate geführt. Die perioperative Gabe von β -Blockern reduziert die Wahrscheinlichkeit supraventrikulärer Arrhythmien (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994).

In den 70er und 80er Jahren wurden mehrere RCTs durchgeführt, die CABG mit medikamentöser Therapie verglichen. In einer systematischen Übersicht mit individuellen Patientendaten wurden die bis 1994 vorliegenden Ergebnisse aus 7 RCTs (insgesamt 2.649 Patienten) mit einem Follow-up von mindestens 10 Jahren zusammengefaßt (Yusuf et al. 1994). 41% aller Patienten, die initial medikamentös behandelt wurden, erhielten nach 10 Jahren einen Bypass. Die Mortalität in der Bypassgruppe war nach dem Follow-up signifikant niedriger als in der Medikamenten-Gruppe. Dieser Vorteil war größer für Patienten mit schweren Ischämiesymptomen und Stenose der LAD, Dreigefäß-Erkrankung oder Hauptstammstenose sowie bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Demgegenüber war die Bypasschirurgie der initialen medikamentösen Therapie bei Patienten mit Ein- oder Zwei-Gefäßerkrankung und einem niedrigen Risikoprofil kaum überlegen.

Limitationen dieser frühen Studien bestanden jedoch darin, daß nur rund 3% der randomisierten Patienten Frauen waren und Patienten mit einem Alter über 65 Jahre ausgeschlossen wurden. Die strikten Einschlusskriterien führten auch dazu, daß Patienten mit relativ niedrigem Risikoprofil randomisiert wurden. In einer Metaanalyse von RCTs, die PTCA und CABG miteinander verglich, bezogen sich drei von neun RCTs auf Eingefäßerkrankungen (Pocock et al. 1995).

C.2.3.2 Technik der CABG

Grundsätzlich lassen sich venöse und arterielle Bypässe in der Koronarchirurgie unterscheiden. Die Technik der Bypass-Operation mit der Vena saphena magna wurde 1969 von Favalaro beschrieben und in der Folge modifiziert und verbessert. Parallel zur Entnahme der möglichst unbeschädigten Vena aus dem Bein des Patienten wird typischerweise eine mediane Sternotomie durchgeführt und der Herzbeutel (Perikard) eröffnet. Bei Verwendung eines arteriellen Bypass wird nach der Eröffnung des Herzbeutels die Arteria mammaria interna (LIMA) von der vorderen Brustwand präpariert. Von manchen Autoren (z. B. Harlan et al. 1995) wird die Vena saphena magna routinemäßig eingesetzt, die LIMA wird als Brücke für die LAD verwendet.

Zwingende Voraussetzung für eine erfolgreiche Bypass-Operation ist das Vorhandensein eines ausreichenden Gefäßlumens distal der Stenose und funktionsfähiges Myokard im Durchblutungsbereich der betreffenden Arterie.

Unter systemischer Heparinisierung werden über den rechten Vorhof die venösen Zuflüsse zum Herzen drainiert (kardiopulmonaler Bypass) und das Blut der Herzlungenmaschine zum Gasaustausch zugeführt. Das oxygenierte Blut wird in die Aorta ascendens zurückgeleitet. Das extrakorporal zirkulierende Blut wird auf ca. 32 Grad Celsius abgekühlt. Nach Abklemmung der Aorta distal der Koronargefäßabgänge wird eine kalte kardioplegische Lösung in die Aortenwurzel geleitet. Hierdurch werden die Koronargefäße zusätzlich mit dieser Lösung perfundiert, was zur drastischen Senkung des myokardialen Energierverbrauchs mit sofortigem Herzstillstand führt. Nach erfolgtem Herzstillstand (Kardioplegie) werden die Gefäßbrücken mit der Aorta (bei Verwendung der V. saphena magna) einerseits und der Koronararterie distal der Stenose andererseits anastomosiert. Nach Abschluß der Anastomose wird die systemische Wiedererwärmung eingeleitet und die Aortenklemme entfernt. Dadurch setzt der normale Sinusrhythmus des Herzens wieder ein und das Herz füllt sich nach und nach mit Blut und übernimmt wieder die Pumpfunktion. Abschließend wird mit Protamin die Heparinisierung aufgehoben. Temporäre Schrittmacherdrähte werden am Herzen befestigt, da in den ersten Stunden nach der Operation Rhythmusstörungen auftreten können (Harlan et al. 1995; Letsou et al. 1994).

C.2.3.3 Langzeitergebnisse

Holman (1992) berichtete in einer unsystematischen Übersicht über einige bis 1992 vorliegende Datenbank- und Registerstudien zu den Langzeitergebnissen der CABG mit verschiedenen Bypass-Techniken (Vena-Saphena, IMA u. a. m.) und für verschiedene Outcomes und Altersgruppen. Langzeitbeobachtungen nach Vena Saphena-Bypässen zeigen nach 20 Jahren eine Rate von 46% angiographisch offenen Bypässen. Die Nachbeobachtung von Patienten der randomisierten Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass for Stable Angina pectoris über einen Zeitraum von 1, 5 und 10 Jahren nach der Intervention zeigte, daß am Ende der Nachbeobachtung nur noch 50% der Bypässe durchgängig waren. Die Randomisierungsphase reichte in dieser Studie von 1972 bis 1974, d. h. die Daten können als Okklusionsraten für venöse Bypässe aufgefaßt werden, da vor 1980 IMA-Bypässe nur einen kleinen Teil aller Bypässe ausmachten (The VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group 1992). Die Prognose nach IMA-Bypass ist generell besser als mit Vena-Saphena-Bypässen. Sowohl längere Symptombefreiheit wie auch längeres Überleben konnten beobachtet werden. Risikofaktoren, die mit schlechteren Langzeitresultaten assoziiert waren, umfassen höheres Alter, Diabetes, Hypertonie und Hyperlipidämie, Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen auf die LAD, stark reduzierte Linksherzfunktion, diffuse KHK und Re-CABG.

In einem von der amerikanischen Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) geförderten Patient Outcomes Research Team (PORT³) für Koronare Herzkrankheit (DeLong & Pryor 1998) wurden folgende Daten zur periprozeduralen Mortalität für CABG ermittelt: Zwischen 1987 und 1994 nahm die Mortalitätsrate (adjustiert für Alter, Geschlecht, Rasse) von 3,5 auf 2,4% in 30 New Yorker Krankenhäusern ab. Eine Beobachtungsstudie mit rund 4.000 Patienten ergab eine erhöhte Mortalität für Patienten mit folgenden Komorbiditäten: Diabetes ohne (OR 2,12) und mit bereits eingetretenen Spätmanifestationen (OR 6,38), periphere arterielle Verschlusskrankheit (OR 2,09), Niereninsuffizienz (OR 23,3), Herzinsuffizienz (OR 5,07), Herzinfarkt bis zu 7 Tage vor der Operation (OR 4,42) und instabile Angina pectoris (OR 2,71). Mit einer geringeren Krankenhaus-Mortalität war die Verwendung von IMA-Bypässen assoziiert (OR 0,57). Rund 75 % von 3.055 konsekutiven Patienten hatten IMA-Grafts erhalten, wobei signifikant mehr Männer als Frauen solche Bypässe erhalten hatten.

C.2.3.4 Technik der PTCA

Für die Durchführung einer PTCA werden ein Führungskatheter, ein Führungsdraht und ein Ballonkatheter benötigt. Zunächst wird mit Hilfe einer Einführschleuse der Führungskatheter (Außendurchmesser 1,7 bis 2,3 mm) in die Arterie (meist die Arteria femoralis) eingeführt und bis zum Ursprung der erkrankten Koronararterie (rechte Koronararterie oder linker Hauptstamm) vorgeschoben. Der Führungskatheter ermöglicht sowohl eine kontinuierliche Druckmessung wie auch die Darstellung der Koronararterien mit Kontrastmittel. Durch den Führungskatheter hindurch wird der vorgebogene Führungsdraht durch vorsichtiges Drehen und Schieben in den stenosierten Gefäßast plaziert. Mittels einer Drehklemme am äußeren Drahtende kann der Führungsdraht in die gewünschte Richtung gesteuert werden. Der Führungsdraht dient als Leitschiene für den Ballonkatheter, der auf den Draht gefädelt und in die Stenose geschoben wird ("over the wire" Technik). Dort wird der Ballon mit einem Druck von 4 bis 18 bar etwa 20 bis 120 Sekunden entfaltet. Je nach Zielarterie kommen verschieden geformte Führungskatheter zur Anwendung. Üblicherweise werden 6F bis 8F-Führungskatheter verwendet, aber auch 5F- und 4F-Größen sind möglich. Letztere werden häufig bei diagnostischen Angiographien mit anschließender PTCA in gleicher Sitzung verwendet. Ballon-

³ Die "Patient Outcome Research Teams" (PORTs) stellen mit einer Laufzeit von fünf Jahren und einem Finanzierungsvolumen von ca. 1 Mio. US \$ pro Jahr und Arbeitsgruppe die größten von der US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) geförderten Forschungsgruppen dar. Das Ziel der PORTs ist die Identifikation und Analyse von Outcomes und Kosten unterschiedlicher Behandlungsstrategien, um die "bestmögliche klinische Praxis" zu definieren, sowie Methoden zur Reduktion unangemessener Variationen der gesundheitlichen Versorgung zu entwickeln und zu erproben. Jedes PORT arbeitet zu einer spezifischen Thematik, wobei die Struktur und Vorgehensweise für alle PORTs einheitlich von der AHCPR vorgegeben wird. Die Strukturvorgaben schreiben eine multidisziplinäre Zusammensetzung des Forschungsteams und die Etablierung von vier Arbeitsgruppen zu den folgenden Aspekten vor: Umfassende Literaturanalysen, Meta-Analysen; Auswertung von Sekundärdaten; Planung und Durchführung prospektiver Erhebungen und Auswertungen von Primärdaten (Outcomes); Dissemination der Ergebnisse und Evaluation von Disseminationsstrategien (Bitzer et al. 1998).

katheter werden üblicherweise analog zum Gefäßdurchmesser des Referenzsegments gewählt, die typische Länge beträgt 20 – 25 mm (Meier & Mehan 1998).

Im Zusammenhang mit der PTCA (und anderen Dilatationstechniken) kann es zu einer Reihe von Komplikationen kommen. Hierzu gehören u. a.:⁴

- ξ Dissektionen
- ξ Akuter Gefäßverschuß
- ξ Seitenastverschuß
- ξ Koronarspasmen
- ξ Koronarembolien
- ξ Perforation und Ruptur
- ξ Vaskuläre Komplikationen an der Punktionsstelle

Im Rahmen einer prospektiven Studie mit 4.837 Patienten wurden in dem PORT zur KHK (DeLong & Pryor 1998) auch Prädiktoren für die periprozedurale Mortalität der PTCA untersucht: Unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko für Notfall-Bypass-Operationen, postprozedurale Herzinfarkte oder Todesfälle waren u. a. höheres Alter, weibliches Geschlecht, Notfall-PTCA, akuter Herzinfarkt oder kardiogener Schock, Herzinsuffizienz, zunehmende Anzahl betroffener Gefäße und Anzahl der versuchten PTCAs.

In den 1980er Jahren wurden zahlreiche technische Verbesserungen der Angioplastie vorgenommen. Hierzu gehörten vor allem kleinere und flexiblere Führungskatheter und verbesserte Ballons, die auch größeren Drucken standhielten.

Die Gruppe der Glykoproteid-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten scheint bei allen koronaren Interventionen die Rate klinischer Ereignisse (Tod, Herzinfarkt, Re-Interventionen) zu reduzieren. Der Glykoproteid-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist Abciximab ist für die Verhinderung thrombotischer Komplikationen nach PTCA bei Patienten mit hohem Risiko und beim Stenting zugelassen. Es handelt sich dabei um einen monoklonalen Antikörper, der den Fibrinogenrezeptor auf der Thrombozytenmembran blockiert und so die Aggregation der Plättchen hemmt. Zu den unerwünschten Wirkungen gehören Blutungskomplikationen und Thrombopenien. Abciximab wird intravenös als Bolus (0,25 mg/kg KG) für 10 - 60 min. und als Erhaltungstherapie von 10 µg/min. für 12 Stunden verabreicht (Forth et al. 1996; Tchong 1996).

⁴ Für eine detaillierte Darstellung von Komplikationsraten siehe: Perleth M, Kochs G (Hrsg.) Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität und zur Kosten-Effektivität. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Band 10. Baden-Baden: Nomos 1999.

C.3 Forschungsfragen

Der Vorteil der PTCA gegenüber der CABG wird darin gesehen, daß die PTCA weniger traumatisch ist und problemarm wiederholt werden kann. Allerdings muß mit einer hohen Restenoserate in den ersten 6 Monaten nach PTCA gerechnet werden. Demgegenüber besteht bei der CABG ein größeres Risiko schwerer Komplikationen und Probleme bei einer Reoperation (erhöhte Morbidität, verlängerter Krankenhausaufenthalt). Der Vorteil der CABG wird mit der besseren Vorhersagbarkeit des Ergebnisses und dem größeren Indikationsspektrum angegeben. Außerdem bestehen mit der CABG bereits Erfahrungen über einen längeren Zeitraum als mit der PTCA, also auch mit größeren Patientenzahlen.

Während die parallele Steigerung der Leistungszahlen bei den internistischen und den chirurgischen Eingriffen unter anderem auf synergistische Bedarfssteigerungen zurückgeführt wird, bestehen Kontroversen darüber, welche Differentialindikationen für die PTCA bzw. die Koronarchirurgie bestehen. Vor dem Hintergrund der Entwicklung der Angebots- und Leistungsstrukturen für beide Verfahren sollen in diesem Bericht folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

- ξ Wie ist die vergleichende Wirksamkeit der PTCA und der Bypass-Chirurgie als initiale Therapiestrategie der koronaren Herzkrankheit bei Patienten einzuschätzen, für die beide Verfahren in Frage kommen?
- ξ Welche Indikationen lassen sich für die PTCA und die Bypass-Chirurgie für diese Patientengruppe ableiten?
- ξ Lassen sich Aussagen hinsichtlich der Langzeitprognose in Abhängigkeit vom jeweils angewandten Verfahren ableiten?

C.4 Methodik

C.4.1 Informationsquellen und Recherchen

Für diesen Bericht wurden mehrere Metaanalysen und systematische Übersichten sowie eine Leitlinie zugrundegelegt, die die Literatur bis einschließlich 1998 erfassen. Ergänzend wurden die Datenbanken MEDLINE, EMBASE, HealthStar, die Cochrane Library, Projektlisten von HTA-Einrichtungen, Referenzlisten sowie diverse Internet-Informationssysteme ab dem Publikationsjahr 1994 durchsucht (Suchstrategien und Ergebnisse finden sich im Anhang). Die Recherchen wurden bis zum November 1999 periodisch aktualisiert.

Zusätzlich wurden Follow-up-Studien identifiziert, die Langzeitergebnisse der bisher durchgeführten RCTs enthalten. Diese werden gesondert dargestellt.

C.4.2 Ein- und Ausschlußkriterien

Eingeschlossen wurden RCTs, HTA-Berichte, systematische Übersichten, Leitlinien und Metaanalysen, die auf RCTs basieren, sofern ein direkter Vergleich von PTCA und Bypass-Chirurgie durchgeführt wurde. Nicht-systematische Übersichten (mit einer Ausnahme) und nicht-kontrollierte Studien wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Systematische Reviews wurden in Anlehnung an die Definition der Cochrane Collaboration wie folgt definiert:

Übersichten zu einer klar formulierten Fragestellung, bei der systematisch und anhand expliziter Kriterien relevante Literatur identifiziert, selektiert, bewertet und einer qualitativen oder einer quantitativen Analyse (Metaanalyse) unterzogen wird.

C.4.3 Bewertung und Auswertung der Studien

Für die Bewertung der HTA-Berichte, Metaanalysen bzw. der systematischen Übersichten wurden die Checklisten 1a und 1b der Arbeitsgruppe Health Technology Assessment zugrundegelegt (Bitzer et al. 1998).

Die Primärstudien wurden zunächst hinsichtlich ihrer internen Validität überprüft. Wichtigstes Kriterium war hierbei die erfolgte Randomisierung in die Studiengruppen, um Unterschiede in den Gruppen zu minimieren. In der Bewertung wurde insbesondere berücksichtigt, inwiefern die Allokation in die Studiengruppen verdeckt erfolgte ("concealed allocation"), d. h. erst zum Zeitpunkt der Randomisierung wird der Patient einer Gruppe

zugeordnet, ohne daß Arzt und Patient vorher Kenntnis davon besaßen. Dies geschieht üblicherweise in Form von versiegelten Umschlägen, Computerprogrammen oder telefonischer Randomisierung durch eine Studienzentrale. Erfolgt keine verdeckte Zuordnung, dann besteht die Gefahr eines Selektionsbias und einer subsequenten Überschätzung des Behandlungseffektes (Schulz et al. 1995).

In diesem Bericht wurde eine qualitative Datensynthese vorgenommen. Die bereits vorhandenen systematischen Übersichten und Metaanalysen wurden beschrieben und zusätzlich identifizierte Primärstudien ergänzend einbezogen. Noch nicht in den systematischen Übersichten berücksichtigte Follow-up-Studien von RCTs wurden gesondert beschrieben.

C.5 Ergebnisse

Die Ergebnisdarstellung gliedert sich in die folgenden Abschnitte: Synopsis der bisher durchgeführten und publizierten RCTs, Übersicht über die identifizierten systematischen Übersichten, neuere Primärstudien und Follow-up-Studien, die in den Übersichtsarbeiten noch nicht berücksichtigt wurden.

C.5.1 Übersicht über die bisher durchgeführten RCTs

Seit 1994 wurden eine Reihe von HTAs und systematischen Übersichten bzw. Metaanalysen durchgeführt, in denen die jeweils vorliegenden RCTs berücksichtigt wurden. Zum besseren Verständnis dieser Reviews wird auf die Synopsis auf S. 44 verwiesen, in der die wichtigsten Charakteristika der neun bislang publizierten RCTs gegenübergestellt sind, die PTCA und CABG direkt miteinander vergleichen.

C.5.2 Meta-Analysen, HTA-Reports, Leitlinien

C.5.2.1 SBU-Report: Coronary Artery Bypass Graft and Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

Der HTA-Report von des Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) zum Vergleich von PTCA und CABG (Johansson et al. 1994) gliedert sich in drei Teile. Im ersten Teil (der hier berücksichtigt wird) wird die im März 1993 verfügbare Literatur zu den beiden Verfahren ausgewertet. Im zweiten und dritten Teil geht es um die Bewertung der Angemessenheit der CABG und der PTCA nach der "RAND Appropriateness Method"⁵ und deren Anwendung durch ein schwedisches Expertenpanel.

Die Literaturübersicht fußt auf einer MEDLINE-Recherche der Jahre 1990 bis 1993. Aus 1.275 Artikeln (inklusive 90 RCTs) wurden 283 Studien verwendet. Zum Recherchezeitpunkt lag mit der RITA-Studie ein direkter Vergleich von CABG mit PTCA mit einem Follow-up von zwei Jahren vor. ERACI und GABI waren als Abstract verfügbar. Für die Zeit von 1980 bis 1990 wurde ein ausführlicher Literaturüberblick der RAND Corporation zugrundegelegt.

Zunächst werden Änderungen in der Verfahrensweise der CABG und der PTCA im Laufe der letzten Jahre dargestellt. Die Sicherheit und Wirksamkeit der beiden Verfahren werden für die Indikationen stabile AP, instabile AP, akuter Myokardinfarkt, Post-MI, asymptomatische Pati-

⁵ Die RAND Appropriateness Method ist ein von der US-amerikanischen RAND Corporation entwickeltes formales Konsensverfahren. Es wird in Studien zur Bewertung der Angemessenheit eingesetzt. Dabei wird eine Liste mit Indikationen für ein bestimmtes Verfahren von einem Expertenpanel nach einem vorher festgelegten Prozedere hinsichtlich der jeweiligen Angemessenheit bewertet und anschließend quantitativ ausgewertet. Bei Anwendung des resultierenden Angemessenheitskatalogs auf reale Datensätze können die Raten als

enten, Überlebende von Anfällen von plötzlichem Herztod, Herztransplantation, Not-CABG nach PTCA, Herzklappenerkrankungen sowie Re-PTCA und Re-CABG auf der Basis der 1991 vorhandenen Literatur diskutiert. Für jede dieser Indikationen wurde die Übersicht mit der Literatur bis 1993 aktualisiert.

Bis 1993 lagen keine kontrollierten Studien zu den Langzeitergebnissen von Vena saphena- oder IMA-Bypässen vor. Beobachtungsstudien über mehr als zehn Jahre zeigten aber eine Überlegenheit der IMA-Bypässe. Nach 13 Jahren waren 96% der IMA- und 75% der Vena-Saphena-Bypässe noch durchgängig. Die Durchgängigkeit wurde durch die Gabe von ASS noch verbessert.

Sicherheit und Wirksamkeit von PTCA und CABG bei stabiler AP wurden aufgrund von Zwischenergebnissen der RITA-Studie und des früheren Reviews der RAND Corporation eingeschätzt. Letzterer konnte jedoch lediglich auf Beobachtungsstudien zurückgreifen. Außerdem waren Abstracts von 6- bzw. 12-Monats-Ergebnissen der ERACI- und der GABI-Studie verfügbar. Die ERACI- und RITA-Ergebnisse zeigten einen Vorteil der CABG bei der Vollständigkeit der Revaskularisierung und der Anginafreiheit. Die RITA- und GABI-Studie zeigten einen geringeren Bedarf an erneuten Revaskularisationen. Mortalität und Herzinfarkttraten waren in keiner der Studien zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich.

Da zum Zeitpunkt der Erstellung des SBU-Reports insgesamt sechs große RCTs noch nicht abgeschlossen waren, wurden keine weitergehenden Empfehlungen formuliert. Da allerdings nur 3% aller für den Einfluß in die RITA-Studie untersuchten Patienten die Einflußkriterien erfüllten (also gleichermaßen für PTCA und CABG geeignet waren), hegen die Autoren Zweifel an der Generalisierbarkeit der Resultate.

Der SBU-Report zeichnet sich durch eine sorgfältige Literaturrecherche eine systematische Darstellung der Evidenz für die verschiedenen Indikationen aus. Aufgrund der fehlenden Aktualität ist er im Rahmen dieser Übersicht jedoch nur von untergeordneter Relevanz.

C.5.2.2 Health Council of the Netherlands: Cardiac surgery and interventional cardiology for adults

Die Studie des niederländischen Gesundheitsrates (Cardiac Surgery and Interventional Cardiology Committee 1995) wurde im Auftrag des Gesundheitsministeriums durchgeführt, um eine Grundlage für die Planung der Kapazitäten der Herzchirurgie und der interventionellen Erwachsenenherzkardiologie entsprechend dem niederländischen Krankenhausgesetz (sogenannte §18-Regelung⁶) zu erhalten. Der gesamte Bericht liegt nur in

⁶ Das 1971 verabschiedete "Gesetz über Krankenhausleistungen" stellt die wichtigste gesetzliche Grundlage für die Eingriffs- und Steuerungsmöglichkeiten des niederländischen Gesundheitsministeriums im Krankenhaus-

niederländischer Sprache vor. Es konnten jedoch zwei englische Zusammenfassungen (Abstract des Gesundheitsrates und in der INAHTA-Datenbank) identifiziert werden, die zusammengenommen über Fragestellung, Methodik und Ergebnisse ausreichende Informationen für eine orientierende Bewertung enthalten.

Die Literatursuche erstreckte sich auf eine Vielzahl von Quellen, darunter MEDLINE, Handsuche wesentlicher kardiologischer Zeitschriften, bestehende Literaturübersichten und HTA-Reports. Berücksichtigt wurde die Literatur bis Juli 1994. Auf der Basis der bis dahin vorliegenden Literatur wurden im Konsensverfahren folgende Schlußfolgerungen formuliert:

- ξ Jedes beteiligte Krankenhaus muß mindestens 750 Bypass-Operationen (5 Chirurgen à 150 Operationen) pro Jahr durchführen.
- ξ Jedes beteiligte Krankenhaus muß mindestens 500 PTCA's (5 Kardiologen à 100 Eingriffe) pro Jahr durchführen.
- ξ PTCA-Eingriffe dürfen nur in Zentren durchgeführt werden, die über eine Herzchirurgie verfügen.
- ξ Jedes beteiligte Krankenhaus muß sich an einem nationalen Register beteiligen.

Zu der Frage des zukünftigen Bedarfs an Eingriffen nennt der Bericht jährlich 13.500 Bypass-Operationen und 11.900 PTCA's bis zum Jahr 2000. Das entspricht bei einer Bevölkerung von 15,5 Millionen einer Rate von 871 Bypass-OPs pro 1 Million Einwohner bzw. 768 PTCA's pro 1 Million Einwohner (zum Vergleich: in Deutschland wurden 1997 863 Bypass-OPs und 1.679 PTCA's pro 1 Mio. Einwohner durchgeführt).

Die Relevanz dieses Reports ist insbesondere für Kapazitätsüberlegungen in Deutschland gegeben, was allerdings nicht in den Rahmen der Fragestellung dieser Übersicht fällt.

C.5.2.3 Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery

Die Metaanalyse von Pocock et al. (1995) umfaßte individuelle Patientendaten aus 8 RCTs, für die zusätzlich zu den publizierten Angaben Informationen von allen Studienleitern einbezogen wurden. In der Publikation werden keine Suchstrategien und keine Details zur Be- und Auswertung der Studien berichtet. Die Daten wurden mit einem Fixed Effects-Modell zusammengefaßt. Insgesamt wurden Daten für 3.371 (1.661 CABG, 1.710 PTCA) randomisierte

sektor dar. Danach müssen Krankenhäuser, die bestimmte Leistungen überregional anbieten wollen, eine Genehmigung des Gesundheitsministeriums einholen. Derzeit wird der Einsatz von 15 teuren oder hochspezialisierten Technologien (z. B. Transplantationen, Herzchirurgie) auf Antrag nach §18 des Gesetzes zunächst für vier Jahre genehmigt; nach Ablauf dieser Frist wird die Regulierung entweder aufgehoben oder auf unbegrenzte Zeit verlängert (Bitzer et al. 1998).

Patienten mit einem mittleren Follow-up von 2,7 Jahren ausgewertet. Zwei Studien berichteten über ein Follow-up von einem Jahr, die übrigen sechs umfaßten ein Follow-up von 2,8 bis 4,7 Jahren. Fünf Studien schlossen ausschließlich Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen ein, zwei Studien lediglich Patienten mit Ein-Gefäßerkrankungen und eine Studie umfaßte beide Patientengruppen. Als Endpunkte wurden Mortalität, nicht-tödliche Myokardinfarkte und kardial bedingte Todesfälle, zusätzliche Prozeduren und Anginaprävalenz jeweils für Ein- und Mehrgefäßerkrankungen ausgewertet.

Für die Mortalität ergab sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Verfahren (RR PTCA:CABG: 1,08, 95%-CI 0,79;1,5), ebensowenig wurden Unterschiede für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkte und kardial bedingte Todesfälle gefunden (RR nach einem Jahr: 1,03, 95%-CI 0,84;1,27). Patienten in der CABG-Gruppe benötigten weniger häufig zusätzliche therapeutische Interventionen.

Bei insgesamt 6% aller Patienten in der PTCA-Gruppe wurde eine Bypass-Operation während des Krankenhausaufenthaltes durchgeführt (1,6% elektiv, 4,4% notfallmäßig). Bei 17,8% der PTCA-Patienten wurde während des ersten Jahres eine Bypass-Operation durchgeführt, bei 33,7% wurde entweder eine Re-PTCA oder eine CABG durchgeführt. Im ersten Jahr nach der Intervention war ein erneuter Eingriff lediglich bei 3,3% der CABG-Patienten erforderlich. Hierbei bestand allerdings eine ausgeprägte Heterogenität zwischen den Studien. Dies wurde von den Autoren darauf zurückgeführt, daß reguläre Angiographien nicht in allen Studien Bestandteil des Protokolls waren. Nach dem ersten Jahr des Follow-ups waren diese Unterschiede nicht mehr so stark ausgeprägt.

Die Angina-Prävalenz nach einem Jahr war (entsprechend der Klassifikation der CCS) in der PTCA-Gruppe deutlich höher als in der CABG-Gruppe (RR: 1,56, 95%-CI 1,3;1,88), nach drei Jahren hatte sich der Unterschied jedoch weitgehend relativiert (RR 1,23, 95%-CI 0,99;1,54). Auch bei diesem Endpunkt wurde eine gewisse Heterogenität zwischen den Studien ermittelt, die auf das Ergebnis einer Studie zurückgeführt wurde, die eine gleich häufige Angina-Prävalenz der beiden Therapiegruppen feststellte.

Die Mortalität nach einem Jahr sowie die Rate von nicht-tödlichen Herzinfarkten und kardialen Todesfällen war für beide Therapiegruppen niedriger bei Patienten mit Eingefäßerkrankung als bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung. Patienten mit Eingefäßerkrankung erreichen weniger häufig einen solchen Endpunkt nach CABG als nach PTCA. Die Anginaprävalenz war bei Patienten mit Eingefäßerkrankung ebenfalls niedriger für beide Therapiearme. Für die übrigen Subgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Obwohl keine Angaben zur Recherche der Studien gemacht wurden, kann diese Metaanalyse individueller Patientendaten als methodisch hochwertig angesehen werden. Zur Anwendung

kam ein Fixed-Effects-Modell, über Heterogenität zwischen den Studien für die jeweiligen Endpunkte wurde berichtet.

C.5.2.4 A meta-analysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty in multi-vessel coronary artery disease

In der Metaanalyse von Sim et al. (1995) wurden alle RCTs eingeschlossen, die PTCA und CABG direkt bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung vergleichen. Mit einer von der Cochrane Collaboration übernommenen Suchstrategie wurden die Datenbanken MEDLINE und BIOSIS hinsichtlich englischsprachiger Studien im Zeitraum von 1985 bis 1995 durchsucht. Darüber hinaus wurden die Referenzlisten überprüft und Experten kontaktiert. Von 241 relevanten Artikeln wurden fünf RCTs in die Metaanalyse eingeschlossen. Die RITA-Studie, in der Patienten mit Ein- wie auch mit Mehrgefäßerkrankung eingeschlossen wurden, wurde nach einer Sensitivitätsanalyse vollständig berücksichtigt. Die Studien wurden hinsichtlich der folgenden Endpunkte ausgewertet: Mortalität, nicht-tödliche Myokardinfarkte und kardial bedingte Todesfälle, Anginaprävalenz, erneute Revaskularisation mittels CABG oder PTCA. Die Raten nicht-tödlicher Myokardinfarkte und kardial bedingter Todesfälle wurden getrennt für den Krankenhausaufenthalt und das poststationäre Follow-up berechnet. Alle Studien wurden von zwei Personen ausgewertet, bei fehlender Übereinstimmung wurde noch eine dritte Person hinzugezogen. Für die statistische Auswertung wurde sowohl ein Fixed Effects-Modell wie auch ein Random Effects-Modell verwendet.

Insgesamt wurden Daten von 2.943 Patienten ausgewertet (1.449 CABG, 1.494 PTCA), etwa 5% aller initial für den Einschluß in die jeweilige Studie untersuchten Patienten. Trotz der strikteren Einschlußkriterien kommt die Metaanalyse zu ähnlichen Ergebnissen wie die von Pocock et al. (1995). Die Mortalitätsraten sowie die Raten für nicht-tödliche Myokardinfarkte und kardial bedingte Todesfälle waren nicht signifikant unterschiedlich. Die periprozedurale Mortalität für CABG-Patienten war tendenziell höher als in der PTCA-Gruppe (1,4% vs. 1,2%, OR 1,15, 95%-CI 0,6;2,18). Für die Angina-Freiheit nach Follow-up wurde in der Metaanalyse ein OR von 1,57 (95%-CI 1,32;1,87) zugunsten der CABG-Patienten errechnet. Patienten nach CABG mußten sich weniger häufig einer erneuten Revaskularisation mittels CABG (1% vs. 19,7% in der PTCA-Gruppe, OR 0,04, 95%-CI 0,02;0,07) oder PTCA (6% vs. 22,9%, OR 0,21, 95%-CI 0,16;0,27) unterziehen. Der Bedarf für zusätzliche Revaskularisationen in der PTCA-Gruppe war unabhängig vom Zeitpunkt des Follow-ups.

Kritisch zu bemerken ist das Fehlen einer Validitätsbewertung der eingeschlossenen Studien. Es wurden auch keine Heterogenitätstests berichtet. Die Verwendung der Fixed Effects-Methode, bzw. die Angabe der Ergebnisse im Random Effects-Modell bei abweichenden Ergebnissen erscheint dagegen angemessen.

C.5.2.5 CÉTS-Report: Percutaneous transluminal coronary angioplasty – update of applications and standards for utilization

In diesem kanadischen HTA-Report (Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec, CÉTS 1997) wurden auf der Grundlage von Leistungszahlen für die kanadische Provinz Quebec die gegenwärtigen Indikationen für die PTCA sowie Minimalstandards für Standorte, an denen PTCAs durchgeführt werden, ermittelt. Die Literaturrecherche beschränkte sich auf die MEDLINE-Datenbank, die für den Zeitraum 1986 bis Dezember 1996 für Indikationen, Verfügbarkeit und Sicherheit der PTCA durchsucht wurde. Zusätzlich wurde eine administrative Datenbank für die Provinz Quebec hinsichtlich der Nutzung von PTCAs für die Jahre 1985 – 1995 ausgewertet. Die administrativen Daten wurden anhand eines von CÉTS durchgeführten Surveys aller Institutionen, die PTCAs durchführen, komplementiert. Demnach wurden 1993 rund 800 Angioplastien pro 1.000.000 Einwohner in Quebec durchgeführt. Im selben Jahr wurden im kanadischen Durchschnitt 580 PTCAs pro 1.000.000 und in den USA 1.440 pro 1.000.000 Einwohner durchgeführt.⁷

Für die folgenden Indikationen wurden qualitative Literaturübersichten dargestellt: primäre PTCA im akuten Myokardinfarkt; PTCA nach akutem Myokardinfarkt; PTCA bei instabiler AP; PTCA bei stabiler AP. Im Kontext dieses Reports wurde jedoch nur auf die PTCA bei stabiler AP eingegangen, da für die anderen Indikationen bisher lediglich Vergleichsstudien von PTCA mit konservativer Therapie vorliegen. Im zweiten Teil des CÉTS-Reports wurden die Risiken von PTCA-Eingriffen und die Bedeutung der herzchirurgischen Notfallbereitschaft ("surgical backup") diskutiert.

Auf der Basis von 6 RCTs kommt der Bericht zu folgenden Bewertungen für die Therapie der stabilen AP: Keines der beiden Verfahren bietet einen Vorteil hinsichtlich der Überlebensrate, mit Ausnahme von Diabetikern, für die die CABG von Vorteil zu sein scheint. Die PTCA ist mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt verbunden, billiger und ermöglicht eine frühere Rückkehr an den Arbeitsplatz als die CABG. Die Bypasschirurgie führt dagegen eher zur kompletten Anginafreiheit und einen geringeren Bedarf an erneuten Revaskularisationen. Dadurch wird die initial vorhandene Kostendifferenz reduziert. Eine konkrete Empfehlung zugunsten eines der Verfahren wird nicht formuliert.

Zur Darstellung des Risikoprofils der PTCA wurde eine Literaturübersicht erstellt, in die vorwiegend Beobachtungsstudien mit mehr als 1.000 Patienten eingingen. Dabei wurde eine Einteilung in die Zeit von 1977 bis 1986 (Prä-Stent-Ära) und in die Zeit nach 1989 vorgenommen. Eine Kombination aus größerer Erfahrung der Kardiologen ("Lernkurve"), verbesserter Technik und verbesserter Patientenselektion führte bereits vor der Einführung von Stents zu einer drastischen Reduktion von Komplikationsraten. Insbesondere der Bedarf an

⁷ Im Vergleich dazu: 1996 wurden in Deutschland 2.390 PTCAs pro 1.000.000 Einwohner über 30 Jahren durchgeführt.

Notfall-CABGs ging stark zurück. Nach 1989 reduzierte sich der Bedarf an Not-CABGs weiter, auch die Rate von Herzinfarkten ging weiter zurück. Ein Vergleich von Komplikationsraten von Zentren mit und ohne herzchirurgischer Bereitschaft erbrachte keine wesentlichen Unterschiede; allerdings schlossen die Autoren methodische Unsicherheiten (z. B. einen Publikationsbias) nicht aus. Generell ist in 2-3% der PTCA mit Komplikationen zu rechnen, die eine Not-CABG notwendig machen. Durch den Einsatz von Stents kann diese Rate auf etwa 1% reduziert werden.

Trotz des verbesserten Sicherheitsprofils der PTCA in den letzten 10 Jahren empfiehlt der Bericht PTCA nur für Einrichtungen, die auch über eine Herzchirurgie verfügen. Falls Zentren ohne herzchirurgische Bereitschaft PTCA durchführen, sollte ein formales Arrangement mit einer nahegelegenen Herzchirurgie zur sofortigen Behandlung von Notfällen getroffen werden. Außerdem sollten die Kardiologen ausreichend in der Implantation von Stents in Notfallsituationen trainiert sein. Darüberhinaus wird eine jährliche Mindestrate von 250 PTCA und Einrichtung bzw. von 100 Angioplastien pro Kardiologe gefordert.

Dem CÉTS-Report kann eine unvollständige Literaturrecherche unterstellt werden, da lediglich die MEDLINE-Datenbank einbezogen wurde. Allerdings wurden ergänzende administrative Daten bzw. Ergebnisse einer eigenen Umfrage verwendet, die im Kontext von Qualitäts- und Kapazitätsüberlegungen relevant sind. Überzeugend gelungen ist die Darstellung der Entwicklung der Komplikationsraten.

C.5.2.6 Management of chronic stable angina: medical therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty, and coronary artery bypass graft surgery. Lessons from the randomized trials

Es handelt sich bei dieser Übersicht (Solomon & Gersh 1998) zwar nicht um einen systematischen Review, als bisher einziger vorliegender Übersichtsartikel werden aber sämtliche bisher publizierten RCTs zum Vergleich der PTCA mit der CABG berücksichtigt. Ziel dieser Übersicht ist eine vergleichende Darstellung der Effektivität der Pharmakotherapie und der Revaskularisation mittels PTCA oder CABG bei der chronischen stabilen AP. Hierzu wurde eine MEDLINE-Recherche der Jahre 1976 bis 1996 mit der Restriktion auf englischsprachige Literatur durchgeführt. Zusätzlich wurden die aktuellen Jahrgänge der Jahrestagungen der American Heart Association und des American College of Cardiology nach relevanten Studien durchsucht. Außerdem wurden die Referenzlisten der identifizierten Studien nach weiterer relevanter Literatur überprüft. In die Analyse eingeschlossen wurden Originalarbeiten, Meta-Analysen und Abstracts mit Daten zu direkten Vergleichen der drei Therapiemodalitäten.

Insgesamt wurden 19 Studien inklusive 3 Meta-Analysen identifiziert. Für die vergleichende Darstellung wurden RCTs bzw. Meta-Analysen ausgewertet: PTCA vs. medikamentöse

Therapie, CABG vs. medikamentöse Therapie und PTCA vs. CABG. Hier soll nur der Vergleich von CABG mit PTCA behandelt werden.

Hinsichtlich der vergleichenden Wirksamkeit der PTCA und CABG kommen die Autoren zu den gleichen Ergebnissen wie die bisher beschriebenen Studien auch. Eine zusätzliche Erkenntnis ergibt sich aus der Subgruppenanalyse von Diabetespatienten, bei denen eine PTCA oder CABG durchgeführt wurde (vgl. 5.3.7.3). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von Diabetespatienten war in der BARI-Studie in der PTCA-Gruppe (65,5%) statistisch signifikant geringer als in der CABG-Gruppe (80,6%). Zwei weitere Studien zeigten ein vergleichbares Ergebnis. Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren die CABG als Revaskularisationsstrategie der Wahl bei Patienten mit Diabetes, die das Einschlußprofil der vorliegenden RCTs erfüllen.

Hinsichtlich der Empfehlung therapeutischer Strategien unterscheiden die Autoren Patienten mit niedrigem Risiko (Eingefäßerkrankung, keine oder mäßige Ischämie, normale linksventrikuläre Funktion) und Patienten mit mittlerem (Zweigefäßerkrankung, normale Funktion des linken Ventrikels) und hohem Risiko (Mehrfäßerkrankung oder Hauptstammstenose, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, mittlere bis schwere Ischämie). Die MASS-Studie zeigte eine Überlegenheit hinsichtlich Anginafreiheit der CABG bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil (Patienten mit isolierter Stenose der LAD) gegenüber medikamentöser Therapie und PTCA. Die vorhandenen RCTs decken im wesentlichen Patienten mit mittlerem Risiko ab, für die keines der beiden Verfahren hinsichtlich Mortalität überlegen ist. Die PTCA führt zur erhöhten Rate erneuter Revaskularisationen, die CABG ist das für Patienten wesentlich invasivere Verfahren, bietet aber eine längere Anginafreiheit. Den Ausschlag für eines der Verfahren sollten die Anatomie der Koronargefäße und die Präferenzen der Patienten geben. Die von den Autoren favorisierte CABG bei Patienten mit hohem Risikoprofil leitet sich aus Ergebnissen einer Registerstudie ab.

Problematisch an dieser Übersicht ist die mangelhafte Literaturrecherche, allerdings wurden alle bekannten RCTs eingeschlossen, so daß wahrscheinlich kein Publikations-Bias vorliegt.

C.5.2.7 NHS HTA-Programm: Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review of effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions

Dieser im Rahmen des britischen NHS HTA-Programms erstellte systematische Review analysiert verschiedene Therapieoptionen der stabilen AP hinsichtlich Wirksamkeit, Kosten-Effektivität und Lebensqualität (Sculpher et al. 1998). Die Übersicht verglich PTCA und CABG auf der Basis der publizierten RCTs und zusätzlichen prospektiven bzw. Beobach-

tungsstudien zur Lebensqualität und zur Kosteneffektivität. Dabei wurden alle neun bisher publizierte RCTs berücksichtigt.

Für die vergleichende Effektivität kommt der Review zu dem Schluß, daß hinsichtlich Mortalität und nicht-tödlichen Herzinfarkten kein signifikanter Unterschied zwischen PTCA und CABG besteht. CABG ist wahrscheinlich mit weniger zusätzlichen Interventionen (erneuten Revaskularisationen) verbunden als PTCA und effektiver bei der Reduktion der Angina-Beschwerden. Ergebnisse aus einer umfangreichen Beobachtungsstudie legen den Schluß nahe, daß Patienten mit Eingefäßerkrankung stärker von der PTCA profitieren (in bezug auf die Überlebensrate), während Patienten mit Mehrgefäßerkrankung (2- oder 3-Gefäß-Erkrankung mit >95% Stenose der proximalen LAD) stärker von der CABG profitieren. Hinsichtlich der Lebensqualität konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, was von den Autoren aber auf die mangelhaften Studiendesigns zurückgeführt und nicht als echter Effekt gewertet wurde. Die ebenfalls lediglich vorläufige Datenlage zur Kosten-Effektivität suggeriert eine günstigere Kosten-Nutzen-Relation der PTCA; auch hier konnte aber keine abschließende Bewertung vorgenommen werden.

Trotz transparenter Darstellung der Methodik der Vorgehensweise des britischen Reports sind die Schlußfolgerungen in ihrer Form als summative Aussagen nicht vollständig nachvollziehbar. Eine Bewertung der Lebensqualität erfolgte in einigen der eingeschlossenen RCTs durchaus mit Hilfe standardisierter Instrumente (z. B. Hlatky et al. 1997; Pocock et al. 1996; The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators 1997) und ergab für die CABG- und die PTCA-Gruppe zum Teil unterschiedliche Ergebnisse. Warum nur eine – wenn auch umfangreiche – Beobachtungsstudie in den Review einbezogen wurde, andere, zum Teil ebenfalls (mit über 1.000 Patienten) große Beobachtungsstudien (z. B. Mark et al. 1994) aber nicht, wurde im Report leider nicht begründet.

C.5.2.8 ACC / AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Die aktualisierte Fassung dieser amerikanischen Leitlinie (Eagle et al. 1999) berücksichtigt alle neun bisher publizierten RCTs, die PTCA und CABG direkt miteinander vergleichen. Die Leitlinie umfaßt ferner die medikamentöse Therapie im Vergleich zur CABG, neue Therapiemöglichkeiten (z.B. minimalinvasive CABG, Stents, transmyokardiale Revaskularisation) sowie eine Reihe von Strategien zur Reduktion bzw. Vermeidung operationsbedingter Komplikationen sowie begleitender Therapieformen. Gesondert erörtert werden bestimmte Patientengruppen (z.B. Frauen) bzw. Komorbiditäten (z.B. Diabetiker). Auf diese Weise werden Aussagen zum kompletten Spektrum von Patienten getroffen, die für eine CABG in Frage kommen bzw. aktuell operiert werden.

Die Literatursuche umfaßte englischsprachige Artikel, die seit 1989 publiziert wurden, Handsuche nach publizierten Studien und Expertenkontakte. Die Suche erstreckte sich insbesondere auf RCTs, die seit der ersten Fassung (1991) neu publiziert wurden. Aus den identifizierten Studien wurden Evidenz-Tabellen erstellt und von methodischen Experten auf Konsistenz überprüft. Die jeweils verfügbare Evidenz wurde entsprechend dem Evidenzlevel klassifiziert. Das Leitliniengremium war interdisziplinär zusammengesetzt und umfaßte neben Kardiochirurgen und Kardiologen auch Allgemeinmediziner und Allgemeininternisten, jeweils aus dem akademischen wie auch aus dem privaten Bereich. Das gesamte Leitliniendokument wurde einem externen Reviewverfahren unterzogen.

Der Bewertung der Studienergebnisse stellen die Autoren voran, daß große Patientensubgruppen bereits im Vorfeld von den Studien ausgeschlossen wurden. Hierzu gehören Patienten, bei denen die Überlegenheit der CABG gegenüber der medikamentösen Therapie bereits gezeigt wurde. Die Autoren kritisieren, daß keine der Studien (mit Ausnahme der BARI-Studie, siehe unter 5.3.7) ausreichend groß angelegt war, um kleinere Unterschiede zwischen den Alternativen statistisch nachzuweisen. Schließlich betrug die Nachbeobachtungszeit bei den meisten Studien weniger als die für die Beobachtung von Langzeiteffekten notwendigen 5 – 10 Jahre. Hinsichtlich der Tatsache, daß nur rund 5% aller für den Einfluß in die Studien randomisiert wurden, mutmaßen die Autoren, daß viele Patienten mit Dreigefäßerkrankung direkt zur CABG überwiesen wurden, während Patienten mit Zweigefäßerkrankung tendenziell eher zur PTCA verwiesen wurden. Dadurch wurde nur ein Teil der Patienten mit Mehrgefäßerkrankung randomisiert, für die beide Verfahren in Frage gekommen wären, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse erheblich einschränkt.

In der zusammenfassenden Übersicht zeigt sich, daß die Wahrscheinlichkeit von Reinterventionen in der PTCA-Gruppe vier- bis zehnfach höher war als in der CABG-Gruppe. Lebensqualität, funktioneller Status, Beschäftigungsstatus und Kosten waren dagegen nach drei bis fünf Jahren vergleichbar in beiden Gruppen. In der BARI-Studie zeigte sich bei Diabetikern, Patienten mit instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz und Herzinfarkt eine geringere Mortalität in der CABG-Gruppe.

Um eine Prognose für die Überlebensrate für Patienten mit unterschiedlichen Charakteristika zu erhalten, wurden Daten aus dem New Yorker CABG- sowie dem PTCA-Register ausgewertet (Hannan et al. 1999). Demnach war CABG bei Patienten mit hochgradiger, proximaler LAD-Stenose und / oder Dreigefäßerkrankung mit einer höheren Überlebensrate assoziiert. Patienten mit Eingefäßerkrankung ohne Beteiligung der LAD hatten hingegen einen Überlebensvorteil bei Therapie mittels PTCA. Allerdings waren die absoluten (adjustierten) Unterschiede zwischen CABG und PTCA für die meisten anatomischen Subgruppen nur gering und betrugen maximal 4% (86% in der CABG- vs. 90% in der PTCA-Gruppe bei Patienten mit

Dreigefäßerkrankung und Beteiligung der proximalen LAD). Außerdem wurden nur bei 12% der PTCA-Patienten Stents verwendet. Die mittlerweile wesentlich höhere Stent-Rate könnte zu anderen Ergebnissen führen (Topol 1998).

In den ACC / AHA-Leitlinien werden Indikationen zur CABG wie folgt klassifiziert:

Klasse I	Evidenz und / oder große Übereinstimmung darüber, daß eine Prozedur oder Therapie für eine Kondition nützlich und wirksam ist.
Klasse II	Widersprüchliche Evidenz und / oder divergierende Meinungen über die Nützlichkeit und Wirksamkeit einer Prozedur.
Klasse IIa	Evidenz / Meinung tendiert zur Anerkennung der Nützlichkeit / Wirksamkeit.
Klasse IIb	Evidenz / Meinung tendiert zur Ablehnung der Nützlichkeit / Wirksamkeit.
Klasse III	Evidenz und / oder große Übereinstimmung darüber, daß eine Prozedur oder Therapie für eine Kondition nicht nützlich und wirksam ist und unter bestimmten Bedingungen sogar schädlich sein kann.

Die Einteilung in Indikationsgebiete folgt der klinischen Symptomatik und der Art der Vorbehandlung. Zu den Klasse-I-Indikationen zählen signifikante Hauptstammstenosen bzw. hochgradige Stenosen der proximalen LAD jeweils bei asymptomatischer, stabiler und instabiler Angina pectoris und schlechter linksventrikulärer Funktion. Bei asymptomatischer bzw. stabiler AP werden auch Dreigefäßerkrankungen, insbesondere mit LV-EF <50% zu den Klasse-I-Indikationen gerechnet.

Unklar ist bei diesem Klassifikationssystem, wie "Evidenz" und "Meinung" voneinander abgegrenzt bzw. jeweils gewichtet werden. Dies führt zu einer insgesamt verminderten Transparenz der Empfehlungen. Als problematisch muß auch der Verweis auf den jeweiligen Text bei den Klasse-III-Indikationen angesehen werden, was die Gefahr der Interpretierbarkeit birgt und letztlich für eine Leitlinie kontraproduktiv ist.

C.5.3 Primär- und Follow-up-Studien

Für sechs der neun bekannten RCTs konnten Follow-up-Studien identifiziert werden, die noch nicht in den unter 5.2 aufgeführten Übersichten berücksichtigt wurden. Im folgenden werden die verfügbaren Follow-up-Daten für jede Studie aufgeführt. Dabei werden einleitend, soweit für das Verständnis notwendig, die wichtigsten Charakteristika der einzelnen Studien kurz zusammengefaßt (siehe auch Tabelle 1, S. 44). Zusätzlich wird die BARI-Studie ausführlich dargestellt.

C.5.3.1 Toulouse-Studie

In der monozentrischen Toulouse-Studie wurden von 1989 bis 1993 152 Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung in eine PTCA- und in eine CABG-Gruppe (jeweils 76 Patienten) randomisiert. 44 Patienten (57,9%) erhielten einen IMA-Bypass.

Für die Toulouse-Studie wurden Langzeitergebnisse nach einem Follow-up von 5 Jahren publiziert (Carrie et al. 1997). Als primärer Endpunkt war Anginafreiheit (CCS <2) nach einem Jahr angegeben, die Berechnung der statistischen Trennschärfe (Power) erfolgte jedoch für einen kombinierten Endpunkt aus Tod, MI, prozedurbedingten Komplikationen und erneuten Revaskularisationen. Aus diesem Grund werden hier die zuletzt genannten Endpunkte aufgeführt. Eine Angabe zur Vollständigkeit des Follow-ups fehlt.

Nach einer mittleren Follow-up-Periode von 5 Jahren war ein Endpunkt (Tod, MI, Komplikationen, erneute Revaskularisationen, zusammengestellt aus Tab. 2 und 3 der Publikation) bei 37% der CABG- und bei 55% der PTCA-Patienten eingetreten. Keine signifikanten Unterschiede wurden hinsichtlich der kumulativen Überlebensrate nach 5 Jahren (89% CABG- vs. 87% PTCA-Gruppe) und dem Anteil an Patienten in beiden Gruppen gemessen, bei denen keine weitere PTCA mehr notwendig war (91% vs. 86%). Dagegen war ereignisfreies Überleben (definiert als Freiheit von Angina pectoris oder MI) in der CABG-Gruppe signifikant häufiger als in der PTCA-Gruppe (83% vs. 68%, $p < 0,05$). Auch bei der Kombination von erneuten Revaskularisationen mittels PTCA oder CABG waren signifikant mehr Eingriffe in der PTCA-Gruppe notwendig (9% vs. 29%, $p = 0,0023$).

C.5.3.2 Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA)

Bei der RITA-Studie handelt es sich um einen RCT, bei dem von 1988 bis 1991 1.011 Patienten an 16 britischen Zentren randomisiert wurden (PTCA 510 Patienten, CABG 501). Knapp die Hälfte der Patienten (45%) hatte eine Eingefäß-, 43% eine Zweigefäß- und 12 % eine

Dreigefäßerkrankung. Ein IMA-Bypass wurde bei 74% der Patienten verwendet, allerdings erhielten 29% der Patienten mindestens drei Bypässe (RITA Trial Participants 1993).

Für die RITA-Studie liegen bisher zwei publizierte Follow up-Studien vor. Analog der BARI-Studie (siehe 5.3.7) wurden in verschiedenen Studien die Kosten der Behandlung der beiden Interventionen im Vergleich (Sculpher et al. 1994), Lebensqualität, Beschäftigungsstatus und Symptomstatus (Pocock et al. 1996), sowie die klinischen Outcomes in Relation zu den Kosten der Therapie untersucht (Henderson et al. 1998).

Die Kosten der Therapie wurden prospektiv über die Nutzung von Gesundheitsleistungen erfaßt (Sculpher et al. 1994). Diese beinhalteten initiale und subsequente Revaskularisationen, prozedurbedingte Krankenhausaufenthalte, Anzahl von Koronarangiographien und Anzahl der Krankenhaustage aus anderen Gründen. Außerdem wurde die anti-ischämische Medikation regelmäßig erfaßt. Kostendaten wurden in dieser Studie für ein Follow-up von 2 Jahren erfaßt und waren für 99% der Patienten verfügbar.

Erwartungsgemäß war der initiale Krankenhausaufenthalt in der CABG-Gruppe mit 8,76 Tagen gegenüber 3,91 Tagen in der PTCA-Gruppe auf der Allgeminstation wesentlich länger. Durch nachfolgende Revaskularisationen verbrachten Patienten der PTCA-Gruppe 2,12 Tage im Krankenhaus gegenüber lediglich 0,23 Tagen in der CABG-Gruppe während des Follow-up. Die CABG war gegenüber der PTCA insgesamt jedoch mit Mehrkosten von 1.823 UK£ (für 1993/4) in London bzw. 1.050 UK£ außerhalb von London pro Patient verbunden. Die Differenz bestand in dieser Größenordnung auch für eine separate Analyse von Patienten mit Ein-Gefäß- und Mehr-Gefäßerkrankungen. Die höheren CABG-Kosten sind auf die wesentlich höheren initialen Behandlungskosten zurückzuführen und wird durch die häufiger notwendig werdenden Revaskularisationen, stationären Aufenthalte und die höheren Medikamentenkosten in der PTCA-Gruppe nicht ausgeglichen.

Nach 5 Jahren Follow-up war die mittlere Differenz der Kosten zwischen der PTCA- und der CABG-Gruppe mit 426 UK£ (8.842 vs. 9.268 UK£) nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich (Henderson et al. 1998). Insbesondere der höhere Revaskularisationsbedarf in der PTCA-Gruppe hatte zu einem stärkeren Anstieg der Kosten in dieser Gruppe geführt. Für die Kalkulation der Kosten wurde in dieser neueren Studie der Mittelwert der Kosten aus einem Londoner Zentrum und einem Zentrum außerhalb Londons gebildet.

Während des Follow-ups wurden zunächst ein, sechs und zwölf Monate nach der Intervention, dann in jährlichen Abständen der Beschäftigungsstatus, die Angina-

Symptomatik (nach CCS) sowie die Selbsteinschätzung des Gesundheitsstatus (mit dem Nottingham Health Profile, NHP⁸) erfaßt (Pocock et al. 1996).

Während der dreijährigen Nachbeobachtungsphase lag die Angina-Rate in der PTCA-Gruppe konstant höher als in der CABG-Gruppe, allerdings stieg die Anginahäufigkeit in der CABG-Gruppe kontinuierlich an, so daß sich die Raten für die beiden Gruppen annäherten (nach 3 Jahren 20% in der PTCA- vs. 16% CABG-Gruppe für CCS τ 2). Die Angina-Rate in der PTCA-Gruppe war während des Follow-up nahezu konstant, was sich auf die höhere Reinterventionsrate in dieser Gruppe zurückführen läßt (36% in der PTCA- vs. 4% CABG-Gruppe).

Der selbsteingeschätzte Gesundheitszustand entsprechend dem NHP ergab für beide Interventionen eine substantielle Verbesserung gegenüber dem Ausgangsprofil. Nach 6 Monaten war die Verbesserung in allen Dimensionen des Gesundheitsprofils in der CABG-Gruppe etwas besser als in der PTCA-Gruppe (mittlere Differenz über alle Items 1,2 Punkte, $p=0,007$). Nach 2 Jahren bestand allerdings keine signifikante Differenz mehr. Bei den meisten Dimensionen war die Einschränkung in PTCA-Gruppe jeweils etwas größer, allerdings ohne statistische Signifikanz. Die Ergebnisse des NHP wurden nur für den Zeitraum von zwei Jahren nach Follow-up berichtet.

In der PTCA-Gruppe war konsistent über 5 Jahre Follow-up eine höhere Rate an Angina-Symptomatik zu verzeichnen als in der CABG-Gruppe (9% mehr Angina pectoris in der PTCA-Gruppe für CCS >2 nach 5 Jahren, $p<0,001$) (Henderson et al. 1998).

C.5.3.3 Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI)

Die ERACI-Studie randomisierte von 1988 bis 1990 in einem Zentrum 127 Patienten mit Mehrgefäßerkrankung (63 PTCA, 64 CABG). 76,5% der Patienten erhielten einen IMA-Bypass (Rodriguez et al. 1993).

Für die ERACI-Studie liegen Ergebnisse nach drei Jahren Nachbeobachtungszeit vor (Rodriguez et al. 1996). Obwohl der primäre Endpunkt als ereignisfreies Überleben (Tod, MI, erneute Revaskularisation und AP) nach 1, 3 und 5 Jahren definiert war, konnten bisher nur die Ergebnisse nach 3 Jahren in der Literaturrecherche identifiziert werden. Angaben zur Vollständigkeit des Follow-ups fehlen in der Publikation.

⁸ Das Nottingham Health Profile besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil werden 38 Aussagen von den Befragten mit ja oder nein bewertet. Diese beziehen sich auf physische, emotionale oder soziale Belastungen (z. B. Schmerzen, Schlafstörungen oder Mobilität). Im zweiten Teil werden Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens erfaßt.

Ein primärer Endpunkt wurde nach 3 Jahren signifikant seltener in der CABG-Gruppe als in der PTCA-Gruppe erreicht (23% vs. 53%, $p < 0,0005$). Statistisch signifikante Unterschiede in der Gesamtmortalität (4,7% vs. 9,5%), der kardialen Mortalität (4,7% in beiden Gruppen) und der Herzinfarktrate (7,8% in beiden Gruppen) fanden sich hingegen nicht. Ursächlich für den bedeutenden Unterschied war der häufigere Bedarf für erneute Revaskularisationen in der PTCA-Gruppe (6,3% vs. 37%, $p < 0,001$) und die höhere Rate an anginafreien Patienten in der CABG-Gruppe (79% vs. 57%, $p < 0,001$). Die Rate der Patienten mit Anginabeschwerden nach der Intervention war mit 39% im ersten Jahr in der PTCA-Gruppe am höchsten. Nach drei Jahren kam es zu einer Annäherung zwischen den beiden Gruppen, so daß am Ende des dritten Jahres keine signifikanten Unterschiede mehr vorlagen (3,2% vs. 4,8%). Dies wurde zum einen auf den Erfolg der wiederholten Revaskularisationen in der PTCA-Gruppe und zum anderen auf den Anstieg der obliterativen Arteriosklerose von Venen-Bypässen ('coronary artery graft disease') in der CABG-Gruppe zurückgeführt.

C.5.3.4 Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST)

Bei der EAST-Studie handelt es sich um eine Mono-Center-Studie, die an der Emory University in den USA durchgeführt wurde. Zwischen 1987 und 1990 wurden insgesamt 392 Patienten (194 CABG, 198 PTCA) randomisiert (King et al. 1994). 60% der Patienten hatten eine Zweigefäß-, 40% eine Dreigefäßkrankung. Der primäre Endpunkt war eine Kombination von Tod, transmuraler MI oder ein großer ischämischer Defekt im Thallium-Szintigramm. Der Anteil der eingesetzten IMA-Bypässe betrug 86%.⁹

Kosten und Lebensqualität der beiden Interventionen in der EAST-Studie wurden für ein Follow-up von 3 Jahren publiziert (Weintraub et al. 1995). Die Kosten wurden aus den Ärzthonoraren und aus der aktuellen Nutzung von Krankenhausressourcen (Arbeitskraft und -zeit, Ausrüstung, Materialverbrauch) kalkuliert. Die Lebensqualität wurde nicht mit einem standardisierten Instrument erfaßt, sondern anhand verschiedener Einzelfragen operationalisiert.¹⁰

Die initialen Behandlungskosten im Krankenhaus (in US\$, berechnet für 1987-Kaufkraftparität) betragen 16.223 US\$ für die PTCA und 24.005 US\$ für die CABG pro Patient (7.782 US\$ Differenz, $p < 0,0001$). Nach drei Jahren hatte sich die Differenz der Gesamtkosten auf 1.576 US\$ reduziert (23.734 US\$ für die PTCA-Gruppe pro Patient, 25.310 US\$ für die CABG-Gruppe, $p < 0,0001$). Die Krankenhauskosten nach drei Jahren waren jedoch nicht

⁹ Mündliche Auskunft von Dr. A. Kosinski, Department of Biostatistics, The Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, USA, 13.7.1999.

¹⁰ Unter Lebensqualität wurden Anginastatus (CCS-Klasse), anti-ischämische Medikation, globale Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes und der Vollständigkeit der Genesung sowie Beschäftigungsstatus, Rückkehr an den Arbeitsplatz und vorzeitige Berentung gefaßt.

unterschiedlich (17.332 US\$ in der PTCA- vs. 15.449 US\$ in der CABG-Gruppe). Die Kostendifferenz war auf höhere Ärztekosten in der CABG-Gruppe pro Patient zurückzuführen.

Für die Angaben zur "Lebensqualität" ergab sich ein höherer Bedarf an antianginöser Medikation in der PTCA-Gruppe. Rund zwei Drittel der Patienten in beiden Gruppen schätzten ihren Gesundheitszustand als 'gut' oder 'sehr gut' ein (61,1% in der PTCA- vs. 64,1% in der CABG-Gruppe). Für die anderen Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Während der 71. wissenschaftlichen Tagung der American Heart Association wurden Ergebnisse der EAST-Studie nach 8 Jahren Follow-up präsentiert (King 1998). Follow up-Daten lagen für 100% der Patienten vor. Nach 8 Jahren zeigte sich kein Unterschied in der Überlebensrate in den beiden Gruppen (CABG- 86,3% vs. PTCA-Gruppe 81,5%). Dies änderte sich auch nicht nach Stratifizierung der Patienten in Gruppen mit 2- und 3-Gefäßerkrankung. Bei Patienten mit LAD-Stenosen und bei Diabetikern ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Trend für eine höhere Überlebensrate in der CABG-Gruppe (LAD: 85,6% vs. 79,6%; Diabetiker: 75,5% vs. 60,1%).

Der Bedarf für erneute Revaskularisationen war in der PTCA-Gruppe deutlich höher als in der CABG-Gruppe. Re-Interventionen in Form von PTCAs wurden bei 51% in der PTCA- und bei 24,6% in der CABG-Gruppe notwendig ($p < 0,001$). Umgekehrt wurden CABGs als Re-Interventionen bei 29,3% der PTCA-Patienten und bei 2,4% der CABG-Patienten durchgeführt ($p < 0,001$). Die Rate der Anginafreiheit nach Ende des Follow-up war dagegen nicht unterschiedlich in den beiden Gruppen (CABG 94,8% vs. PTCA 97,4%).

C.5.3.5 Lausanne-Studie

In dieser monozentrischen Studie wurden von 1989 bis 1993 134 Patienten in eine CABG- (66) und in eine PTCA-Gruppe (68) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte entsprechend dem Zelen-Schema¹¹, 8 Patienten verweigerten die Randomisierung. Alle CABG-Patienten erhielten einen IMA-Bypass (Goy et al. 1994).

¹¹ Beim Zelen-Design wird eine Intervention (hier die CABG) als Standardprozedur aufgefaßt. In den Standardarm randomisierte Patienten werden nicht über andere Therapieoptionen aufgeklärt. Patienten im Alternativarm werden über die Studie informiert und nur nach Zustimmung (informed consent) in die Studie aufgenommen. Wenn die Patienten die Alternativtherapie ablehnen, werden sie in die Standardgruppe aufgenommen, in der Analyse aber so behandelt, als hätten sie die Alternativintervention erhalten. Patienten im CABG-Arm, die über PTCA informiert waren, wurde auf Wunsch ebenfalls die PTCA angeboten. Der Vorteil dieses Designs liegt darin, daß Patientenpräferenzen berücksichtigt werden können und ein höherer Anteil von Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, eingeschlossen werden können. Dem stehen die fehlende Verblindung und eine niedrigere statistische Trennschärfe entgegen, falls sich ein hoher Anteil der Patienten für die Standardtherapie entscheidet. Außerdem ist es ethisch fragwürdig, Patienten in eine Studie einzuschließen, ohne sie darüber zu informieren (Jadad 1998).

Für die Lausanne-Studie liegen Angaben zum Follow-up nach 5 Jahren vor (Moret et al. 1998). Berichtet wurde über die klinischen Endpunkte und einige Indikatoren der Lebensqualität. Nach 5 Jahren wurde ein primärer Endpunkt (prozedurbedingte kardiale Mortalität, MI, erneute Revaskularisation) signifikant häufiger in der PTCA- als in der CABG-Gruppe erreicht (44% vs. 14%, $p=0,0001$). Diese Differenz kam durch eine höhere Herzinfarktrate und kardiale Mortalität (16% vs. 6%, $p=0,0004$) sowie durch eine höhere Revaskularisationsrate in der PTCA-Gruppe zustande (38% vs. 9%, $p=0,002$).

Die Anginarate (CCS τ_2) war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (29% CABG- vs. 27% PTCA-Gruppe), ebensowenig der Anteil der Patienten mit mindestens einem anti-ischämischen Medikament (62% vs. 63%).

C.5.3.6 Medicine, Angioplasty and Surgery Study (MASS)

Als einzige der für diesen HTA-Report identifizierten Studien handelt es sich bei der brasilianischen MASS-Studie um einen dreiarmligen RCT. Von 1988 bis 1991 wurden an einem Zentrum 214 Patienten mit isolierter Stenose der LAD randomisiert (70 CABG, 72 PTCA, 72 medikamentöse Therapie). Alle CABG-Patienten erhielten einen IMA-Bypass (Hueb et al. 1995).

Follow up-Daten über 5 Jahre liegen für die in Brasilien durchgeführte MAAS-Studie bisher lediglich in Form eines Abstracts von der 48. Jahrestagung des American College of Cardiology vor (Hueb et al. 1999). Demnach wurde ein primärer Endpunkt (definiert als kardialer Tod, MI oder erneute AP mit notwendiger Revaskularisation) am seltensten von den CABG-Patienten (alle mit IMA-Bypass) erreicht (CABG 5%, medikamentöse Therapie 23%, PTCA 40%; Angaben aus Abbildung geschätzt). Nach 5 Jahren waren 67% in der CABG-Gruppe anginafrei, 60% in der PCTA- und 22% in der Medikamentengruppe.

C.5.3.7 Die Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Studie

Bei der BARI-Studie (Botas et al. 1996; Bourassa et al. 1995; Chaitman et al. 1997; Jacobs et al. 1998; Mullany et al. 1999; The BARI Investigators 1997; The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators 1996; The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators 1997) handelt es sich um den bisher größten RCT, in dem CABG und PTCA direkt verglichen werden. Die BARI-Studie wurde noch nicht in den o. g. Reports mit Ausnahme von (Solomon & Gersh 1998) berücksichtigt. Aufgrund ihrer Bedeutung soll diese Studie hier genauer vorgestellt werden.

Steigende Nutzungsfrequenzen von PTCA und CABG bei einem Mangel an kontrollierten Studien führten 1987 zur Initiierung der BARI-Studie durch das amerikanische National

Heart, Lung, and Blood Institute (NHLB). Die BARI-Studie wurde als Äquivalenz-Studie konzipiert: D. h., es wurde die Hypothese getestet, ob eine initiale Angioplastie bei Patienten mit Mehrgefäßkrankheit und klinisch relevanter Angina-Symptomatik einer Bypass-Operation hinsichtlich der klinischen Erfolgsrate nach 5 Jahren ebenbürtig ist (The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators 1996).

Von August 1988 bis August 1991 wurden in 18 Zentren (16 in den USA, 2 in Kanada) von 25.200 potentiell einzuschließenden Patienten nach Angiographie insgesamt 1.829 Patienten randomisiert, das entspricht etwa 7,3% (Bourassa et al. 1995). Ausschlußgründe waren vor allem keine ausgeprägte klinische und / oder angiographische KHK und Hauptstammstenose. Primärer Endpunkt war die (ursachenunabhängige) Mortalität. 82% der Patienten erhielten mindestens einen IMA-Bypass. Follow up-Daten wurden bis Juni 1995 erhoben. Relevante Stenosen wurden als Einengung von $>50\%$ des Gefäßdurchmessers definiert. Prädefinierte Subgruppenanalysen wurden für folgende Faktoren erstellt: Anginaschwere (entsprechend der CCS-Klassifikation); Anzahl der betroffenen Gefäße; linksventrikuläre Funktion und Komplexität der Läsion. Zusätzlich wurden Diabetespatienten separat analysiert, da im Verlauf der Studie Berichte über erhöhte Komplikationsraten bei dieser Patientengruppe bekannt geworden waren.

Mitte 1995 lagen, nach einem durchschnittlichen Follow up von 5,4 Jahren, Daten zu 1.792 Patienten (98%) vor. Während des Krankenhausaufenthaltes hatten Patienten in der CABG-Gruppe signifikant häufiger einen transmuralen Herzinfarkt (4,6 vs. 2,1%, $p<0,01$), hinsichtlich anderer Komplikationen gab es keine signifikanten Unterschiede. 1,3% der Patienten der CABG-Gruppe und 1,1% der PTCA-Gruppe verstarben im Krankenhaus, jeweils 0,8 und 0,2% erlitten einen Schlaganfall.

Die Überlebensrate nach 5 Jahren war in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Sie betrug 89,3% in der CABG- und 86,3% in der PTCA-Gruppe. Nach 5 Jahren waren außerdem 80,4% und 87,7% der Patienten in den beiden Gruppen frei von Herzinfarkten. Nach Ablauf des Follow-up wurden wiederholte Revaskularisationen bei 8% der Patienten in der CABG-Gruppe und bei 54% in der PTCA-Gruppe durchgeführt (The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators 1996).

Weitere Aspekte der BARI-Studie wurden in den letzten Jahren publiziert. Hierzu gehören Analysen der

- ξ Kosten und der Lebensqualität (Hlatky et al. 1997);
- ξ klinischen und funktionellen Outcomes (The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators 1997);

- ξ Diabetespatienten und der kardialen Mortalität (Chaitman et al. 1997; The BARI Investigators 1997);
- ξ Ergebnisse von Männern und Frauen im Vergleich (Jacobs et al. 1998);
- ξ Altersabhängigkeit der Behandlungsergebnisse (Mullany et al. 1999).

C.5.3.7.1 Kosten und Lebensqualität

Diese Substudie wurde an 7 (alle USA) der 18 an der BARI-Studie beteiligten Zentren durchgeführt (Hlatky et al. 1997). Insgesamt waren 952 (52%) der in BARI randomisierten Patienten in der Studie erfaßt. Als Indikatoren der Lebensqualität wurden funktioneller Status, emotionale Gesundheit und Beschäftigungsstatus definiert. Der funktionelle Status wurde mit Hilfe des Duke Activity Status Index bei der Inzeption und jährlich erhoben. Das Instrument mißt die Fähigkeit der Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens, wobei höhere Scores einen besseren funktionellen Status bedeuten. Ebenfalls jährlich wurde die emotionale Gesundheit mit dem RAND Mental Health Inventory erhoben. Mit diesem Instrument werden Angst, Depression und positive Stimmung gemessen. Je höher der Score, desto besser wird die emotionale Gesundheit eingeschätzt. Der Beschäftigungsstatus sowie die Wochenarbeitszeit wurden vierteljährlich erfaßt. Zur Kalkulation der Kosten wurden Hospitalisierungen, Besuche bei niedergelassenen Ärzten und Betreuung durch Krankenhausambulanzen ermittelt. Aus den erhobenen Daten wurde eine Kosten-Effektivitätsanalyse erstellt.

Während der ersten drei Jahre nach der Intervention war der funktionelle Status in der CABG-Gruppe signifikant besser als in der PTCA-Gruppe, nach 4 Jahren zeigte sich kein Unterschied mehr. Der funktionelle Status verbesserte sich im Durchschnitt bei allen Patienten um 5,7 Einheiten (auf einer Skala von 0-58) nach einem Jahr, der Status verschlechterte sich aber sukzessive wieder und die Verbesserung betrug nach 5 Jahren 3,6 in der CABG und 2,0 Einheiten in der PTCA-Gruppe. Die Werte für die emotionale Gesundheit verbesserten sich für alle Patienten nach einem Jahr um 1,8 Einheiten (auf einer Skala von 0-100), zwischen den Interventionsgruppen zeigten sich keine Unterschiede. Die Anteile der Berufstätigen reduzierten sich von 83% nach einem halben Jahr auf 45% nach 5 Jahren, es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Erwartungsgemäß konnten die Patienten der PTCA-Gruppe im Durchschnitt 5 Wochen früher an ihren Arbeitsplatz zurückkehren (6 vs. 11 Wochen, $p < 0,001$). Fünf Jahre nach Randomisierung waren die Kosten in der PTCA-Gruppe um 5% niedriger als in der CABG-Gruppe (56.225 US\$ vs. 58.889 US\$, $p = 0,047$). Initial hatte die Kostendifferenz noch 35% betragen. Der höhere Kostenanstieg für die PTCA-Gruppe wurde durch häufigere Hospitalisierungen aufgrund von Reinterventionen und höhere Medikamentenkosten verursacht.

Die Kosten-Effektivitätsratio (das Verhältnis der Kostendifferenz zwischen zwei Interventionsalternativen zur Differenz der Effekte dieser beiden Alternativen) wurde für die CABG mit US\$ 26.117 pro gewonnenes Lebensjahr im Vergleich zur PTCA bestimmt. Dies wurde im Vergleich zu anderen Therapieverfahren (z. B. Nierendialyse) als akzeptabel angesehen. Allerdings war diese Angabe mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

C.5.3.7.2 Klinische und funktionelle Outcomes

Symptomstatus, Funktionstests, Medikation und Lebensqualität bei allen randomisierten Patienten wurden in einer weiteren assoziierten Studie untersucht (The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators 1997). Daten wurden für die Zeiträume von 4 bis 14 Wochen, 1, 3 und 5 Jahre nach der Intervention erhoben. Im einzelnen wurden Anginastatus (CCS-Klasse, instabile AP, AP in Verbindung mit AMI), Belastungs-Tests, anti-ischämische Medikation, Lebensqualität (Beschäftigungsstatus, Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands und Aktivitäten des täglichen Lebens) sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren erfaßt.

Patienten in der CABG-Gruppe hatten zu jedem Zeitpunkt während des Follow-up weniger Angina-pectoris-Symptome als Patienten in der PTCA-Gruppe. Dieser Unterschied verringerte sich im Zeitverlauf. Nach 5 Jahren waren 86% der CABG- und 78% der PTCA-Patienten anginafrei ($p=0,003$). Mit Ausnahme des letzten Beobachtungsjahres hatte ein höherer Anteil der PTCA-Patienten im Vergleich zur CABG-Gruppe eine belastungstest-induzierte ST-Streckenerhöhung (28% CABG vs. 31% PTCA) bzw. Angina pectoris (7% vs. 10%). In der PTCA-Gruppe wurden während der gesamten Follow-up-Periode auch mehr anti-ischämische Medikamente verordnet als in der CABG-Gruppe. Mindestens ein Anti-Angina-Medikament nach 5 Jahren erhielten in der CABG-Gruppe 57% und in der PTCA-Gruppe 76% der Patienten ($p<0,01$). Abgesehen von prozedurbedingten Unterschieden im ersten Jahr nach der Intervention waren nach 5 Jahren keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität nachweisbar. Hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. deren Modifikation ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nach einem Follow-up von 5 Jahren.

C.5.3.7.3 Einfluß von Diabetes auf die Mortalität und Morbidität nach 5 Jahren

Basierend auf dem Ergebnis, daß Diabetespatienten in der CABG-Gruppe bessere Ergebnisse hatten als in der PTCA-Gruppe, wurde eine Detailanalyse der Diabetespatienten vorgenommen (The BARI Investigators 1997). In diese Substudie wurden nur die Patienten eingeschlossen, deren Diabetes therapiert wurde, insgesamt 353 (19%) der randomisierten Patienten. Die Diabetespatienten unterschieden sich von Nicht-Diabetikern hinsichtlich folgender Charakteristika: Diabetespatienten waren häufiger Frauen, häufiger farbige und

wiesen einen durchschnittlich niedrigeren Bildungsstand auf. Außerdem waren bei den Diabetespatienten die Raten für Herzinsuffizienz, Hypertonie, Niereninsuffizienz und periphere Gefäßkrankheiten höher.

Die Inzidenz von transmuralen Herzinfarkten während des Krankenhausaufenthaltes bei Diabetikern war in der CABG-Gruppe höher als in der entsprechenden Gruppe der Nichtdiabetiker (5,8% vs. 4,3%). Im Vergleich von CABG und PTCA innerhalb der Diabetiker-Gruppe traten bei der CABG-Gruppe mehr Herzinfarkte (5,8% vs. 1,8%, $p=NS$) auf, Notfall-CABGs waren in der PTCA-Gruppe signifikant häufiger (7,1% vs. 0%, $p<0,01$).

Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren war für Diabetespatienten schlechter als für Nicht-Diabetiker (73,1% vs. 91,3%, $p<0,0001$). Innerhalb der Diabetikergruppe war die Überlebensrate bei den CABG-Patienten signifikant höher als bei PTCA-Patienten (80,6% vs. 65,5%, $p=0,003$). Determinierend für diesen Unterschied war die kardiale Mortalität, die in der PTCA-Gruppe der Diabetiker nach 5 Jahren bei 20,6% lag, in der CABG-Gruppe nur bei 5,8%. Die kardiale Mortalität innerhalb der Diabetesgruppe war auch signifikant geringer, wenn IMA-Bypässe verwendet wurden; bei den Nicht-Diabetikern ergab sich kein Unterschied. Allerdings ist nicht auszuschließen, daß diese Differenz durch Patientenselektion bedingt ist, da die Patienten nicht für die Art des Bypasses randomisiert wurden, d.h. die Wahl des Bypasses lag im Ermessen des Chirurgen. Diese Ergebnisse wurden auch durch eine andere Detailstudie bestätigt (Chaitman et al. 1997).

C.5.3.7.4 Vergleich der Outcomes bei Männern und Frauen

In dieser Studie sollten Einflußfaktoren auf die geschlechtsspezifische Mortalität in der BARI-Studie untersucht werden (Jacobs et al. 1998). Frauen hatten in der BARI-Studie trotz eines ungünstigeren Risikoprofils eine gleich hohe unadjustierte Mortalitätsrate wie Männer. Der Anteil der Frauen in der BARI-Studie betrug 27%. Diese waren im Durchschnitt älter als die Männer (64 vs. 60,5 Jahre), litten häufiger an Herzinsuffizienz (14% vs. 7%), Hypertonie (68% vs. 42%), Diabetes mellitus (31% vs. 15%) und instabiler AP (67% vs. 61%). Frauen in der CABG-Gruppe erhielten signifikant weniger häufig einen IMA-Bypass (72% vs. 85%, $p<0,01$). In der PTCA-Gruppe war die Erfolgsrate bezogen auf die intendierten Dilatationen signifikant höher (76% vs. 71%, $p<0,01$).

Trotz des ungünstigeren Risikoprofils hatten die Frauen in einer Regressionsanalyse eine signifikant geringere Mortalitätsrate nach Adjustierung für die o. g. Faktoren. Weibliches Geschlecht wurde daher als unabhängiger Prädiktor für ein verbessertes Überleben 5 Jahre nach der Intervention charakterisiert.

C.5.3.7.5 Einfluß des Alters auf die Behandlungsergebnisse

Eine weitere Substudie beschäftigte sich mit dem Vergleich der Kurz- und Langzeitergebnisse der Altersgruppe <65 Jahre im Vergleich mit Patienten \geq 65-80 Jahre (Mullany et al. 1999). 709 Patienten (39%) entfielen auf die ältere Gruppe; in dieser Gruppe waren mehr Frauen, periphere und zerebrale Gefäßerkrankungen, Krebs, Herzinsuffizienz, instabile AP und Klasse-B-Läsionen vertreten.

In der CABG-Gruppe kam es periprozedural bei den Älteren häufiger zu Schlaganfällen (1,7% vs. 0,2%, $p=0,015$) und eine inotrope Medikation war häufiger notwendig. In der PTCA-Gruppe war bei den Älteren häufiger eine Transfusion notwendig (9,7% vs. 3,5%, $p=0,003$) und mehr ältere Patienten hatten ein Lungenödem bzw. Herzinsuffizienz (4% vs. 13,3%, $p=0,11$).

Während des Follow-up war das erneute Auftreten von AP tendenziell seltener in der Gruppe der Älteren, ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich aber nicht. Kein Unterschied fand sich im kumulativen Risiko einer erneuten Revaskularisation bei den PTCA-Patienten zwischen den Altersgruppen. Lediglich bei den CABG-Patienten war das Risiko einer erneuten Revaskularisation in der Gruppe der Jüngeren erhöht (9,8% vs. 5%, $p<0,019$). Die Gesamtmortalität und die kardiale Mortalität waren bei den Älteren signifikant höher als bei den jüngeren Patienten (16,5% vs. 9,5%, $p=0,001$ und 9% vs. 4,9%, $p=0,001$).

C.5.3.7.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der BARI-Studie

In der größten bisher durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studie, in der PTCA und CABG direkt verglichen werden, war die Überlebensrate bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und schwerer Angina-Symptomatik nach 5 Jahren in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (89% in der CABG vs. 86% in der PTCA-Gruppe). Allerdings wurden wiederholte Revaskularisationen signifikant häufiger bei PTCA- als bei CABG-Patienten notwendig (54% vs. 8%).

Für einige Aspekte bzw. Patientengruppen zeigte sich die CABG der PTCA überlegen. Dies betraf den funktionellen Status innerhalb der ersten 4 Jahre nach der Intervention, den Symptomstatus, die Angina-Toleranz im Belastungstest sowie den Bedarf an anti-ischämischer Medikation. Bei den untersuchten Patientenpopulationen (Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker, Frauen vs. Männer, unter 65-Jährige vs. über 65-Jährige) stellte sich heraus, daß insbesondere Diabetiker von einer CABG stärker profitieren als von einer PTCA, gemessen an der Überlebensrate (kardiale Mortalität) nach 5 Jahren. Trotz eines ungünstigeren Risikoprofils konnte bei Frauen kein schlechteres Outcome nachgewiesen werden. Jüngere Patienten hatten ein

höheres Risiko für eine erneute Revaskularisation und für das Wiederauftreten von AP, Ältere wiesen eine höhere kardiale Mortalität auf.

Bei der BARI-Studie handelt es sich um einen sorgfältig geplanten und durchgeführten RCT, der hohen biometrischen Ansprüchen genügt (v.a. hinsichtlich Randomisierung, verborgene Randomisierungsliste, Vollständigkeit des Follow-up). Die Ergebnisse müssen als valide daher eingestuft werden.

C.5.3.8 Zusammenfassung

Insgesamt konnte in allen Studien konsistent und über Follow-up-Perioden von bis zu acht Jahren eine substantielle Reduktion der Anginasymptomatik für beide Interventionen nachgewiesen werden. In der Tabelle 2 sind die wichtigsten Ergebnisse aus den Follow-up-Studien zusammengestellt.

Es liegen Daten aus 9 RCTs mit 5.272 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (GABI-Studie) bis zu 8 Jahren (EAST-Studie) vor. 804 Patienten (15,3%) hatten eine Eingefäßerkrankung. Das Durchschnittsalter der Patienten lag zwischen 56 und 67 Jahren, der Anteil der Männer lag zwischen 73 und 85% (vgl. Tabelle 1). 762 (14,5%) dieser Patienten waren Diabetiker.

Die Ergebnisse zeigen einheitlich für die PTCA eine deutlich höhere Reinterventionsrate, insbesondere im ersten Jahr nach der Intervention. Die übrigen klinische Endpunkte (Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Herzinfarktrate) und die Lebensqualität weisen keine oder nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Interventionen auf. Anginasymptomatik und Medikamentenbedarf sind bei der PTCA im Vergleich zur CABG tendenziell stärker ausgeprägt. Die PTCA benötigt mehr Interventionen, um ein vergleichbares Ergebnis zu erzielen, die CABG ist zwar initial invasiver, geht aber mit einer geringeren Reinterventionsrate einher. Die Kosten der CABG sind im ersten Jahr nach der Intervention deutlich höher, aufgrund der höheren Reinterventionsrate in der PTCA-Gruppe gleichen sich die Kostenunterschiede aber nach 3 bis 5 Jahren weitgehend an.

Diabetes wurde als Risikofaktor identifiziert, der in (vorgeplanten) Subgruppenanalysen für eine erhöhte Mortalität und Morbidität verantwortlich ist. Diabetespatienten zeigen eine geringere 5-Jahres-Mortalität nach Bypass-Operation im Vergleich zur PTCA.

Tabelle 1: Charakteristika der publizierten RCTs zum Vergleich von PTCA und CABG

Studie	Anzahl Patienten [#]	Alter*	Anteil Männer [†]	Anteil Diabetiker	Einschlusskriterien	Follow-up [‡]	Primäre Endpunkte	Anzahl erkrankter Gefäße
Toulouse-Studie (Carrie et al. 1997)	152 (7,8)	67	77	20 (13%)	Alter >40 J., objektivierte Ischämie, >70% Stenose, Pat. geeignet für PTCA oder CABG	5	Freiheit von AP (CCS <2) ein Jahr nach Intervention	71% 2-Gefäße, 29% 3-Gefäße
RITA (RITA Trial Participants 1993)	1.011 (3,6)	57 [§]	81	62 (6%) ^μ	Pat. mit angiographisch gesicherter Stenose, stabile oder instabile AP und klinischer Indikationsstellung für CABG oder PTCA	2,5	Tod oder MI 5 Jahre nach Intervention	45% 1-Gefäß, 43% 2-Gefäße, 12% 3-Gefäße
ERACI (Rodriguez et al. 1993)	127 (9)	58 [¶]	85	14 (11%)	schwere bzw. instabile AP trotz medikamentöser Therapie, asymptomatische AP durch Belastungstest objektiviert, Stenose >70% in >1 Gefäß, Pat. geeignet für PTCA oder CABG	3,8	Tod, MI, erneute Revaskularisation und AP 1, 3 und 5 Jahre nach Intervention	τ2
GABI (Hamm et al. 1994)	359 (4)	k. A.	79	45 (13%)	Pat. <75 J. mit symptomatischer AP, Mehrgefäßerkrankung, CCS τ2, Stenose >70%	1	Anginafreiheit (CCS <2) 1 Jahr nach der Intervention	82% 2-Gefäße, 18% 3-Gefäße
EAST (King et al. 1994)	392 (7,7)	62	74	90 (23%)	Pat. mit Mehrgefäßerkrankung, keine vorherige PTCA oder CABG	3	Tod, Q-wave-MI oder großer ischämischer Defekt im Thallium-Szintigramm 3 Jahre nach Intervention	60% 2-Gefäße, 40% 3-Gefäße
Lausanne-Studie (Goy et al. 1994)	134 (7,5)	56 [¶]	80	16 (12%)	Pat. mit objektivierter Ischämie, keine vorherige PTCA oder CABG, isolierte proximale LAD-Stenose	2 [§]	prozedurbedingte (kardiale) Mortalität, MI, erneute Revaskularisation	1
CABRI (CABRI Trial Participants 1995)	1.054 (4,6)	60	78	124 (12%)	Pat. mit Mehrgefäßerkrankung, stabile oder instabile AP, LV-EF >35%, Alter <76 Jahre, Stenose >50%, geeignet für PTCA oder CABG	1	Mortalität und Symptomstatus (CCS) 1 Jahr nach Intervention	1% 1-Gefäß, 57% 2-Gefäße, 42% 3-Gefäße
MASS (Hueb et al. 1995)	214 (k.A.)	57 [¶]	82	38 (18%)	stabile AP, proximale LAD-Stenose >80%, Pat. geeignet für PTCA oder CABG	3,5	kardialer Tod, MI, erneute AP mit notwendiger Revaskularisation	1
BARI (BARI Investigators 1996)	1.829 (7,3)	61	73	353 (19%) ^μ	Pat mit symptomatischer Mehrgefäßerkrankung; für PTCA oder CABG geeignet	5,4	Gesamtmortalität nach 5 Jahren	3,4*

[#] In Klammern Prozentanteil der für den Einfluß in die Studie untersuchten Patienten

* Mittelwert [†] Angabe in Prozent [‡] Jahre im Durchschnitt [§] Median

[¶] Mittelwert aus den Angaben in der Publikation kalkuliert

^μ Anteil der medikamentös behandelten Diabetiker

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse der primären bzw. der Follow-up-Studien

Studie	Follow-up (Jahre)	primärer Endpunkt		Reinterventionsrate		Kosten pro Patient		Indikatoren der Lebensqualität	
		CABG	PTCA	CABG	PTCA	CABG	PTCA	CABG	PTCA
Toulouse (Carrie et al. 1997)	5	Tod, MI, prozedurbedingte Komplikationen, erneute Revaskularisation 37%	55%	9%	29%, p<0,002	k. A.	k. A.		
RITA*	5	Gesamtmortalität 16%	17%	9%	56%	in Preisen von 1997 9.268 UK£	8.842 UK£	a) Anginarate (CCS τ 2) b) Nottingham Health Profile (2 Jahre Follow-up) a) 20% 29%, p<0,001 b) kein Unterschied zwischen den Gruppen	k. A.
ERACI (Rodriguez et al. 1996)	3	ereignisfreies Überleben (Tod, MI, erneute Revaskularisation, AP) 23%	53%, p<0,0005	6,3%	37%, p<0,001	nach 3 Jahren Follow-up, Schätzung aus Krankenhausaufrechnungen 13.000 US\$	7.524 US\$		k. A.
GABI (Hamm et al. 1994)	1	Anginafreiheit (CCS>2) 1 Jahr nach der Intervention 74%	71%	6%	44%, p<0,001	k. A.	k. A.	anti-ischämische Medikation (τ 1 Präparat) 78%	88%, p=0,04
EAST (King 1998; Weintraub et al. 1995)	8	Tod, Q-wave-MI oder großer ischämischer Defekt im Thallium-Szintigramm nach 3 Jahren 27,3%	28,8%	27%	70%, p<0,001	nach 3 Jahren Follow-up, Kosten auf das Jahr 1993 inflationiert 38.724 US\$	36.313 US\$	a) anti-ischämische Medikation (τ 1 Präparat) b) Selbsteinschätzung Gesundheitszustand a) 51% 66%, p=0,029 b) 64,1% 61,1%	
Lausanne-Studie (Moret et al. 1998)	5	kardiale Mortalität, MI, erneute Revaskularisation 14%	30%, p=0,0001	9%	38%, p=0,002	k. A.	k. A.	a) Anginarate (CCS τ 2) b) anti-ischämische Medikation (τ 1 Präparat) a) 29% 27% b) 62% 63%	
CABRI Trial Partici pants 1995)	1	Mortalität und Anginafreiheit (CCS>1) nach 1 Jahr 10,1%	13,9%	6,5%	33,6%	k. A.	k. A.	jegliche anti-ischämische Medikation 53%	70%, p<0,001
MASS (Hueb et al. 1999)	5	kardialer Tod, MI oder erneute AP mit notwendiger Revaskularisation 5%	40%	nach 3 Jahren Follow-up 0%	29,2%	k. A.	k. A.		
BARI**	5	Gesamtmortalität 11%	14%	8%	54%	in Preisen von 1995 58.889 US\$	56.225 US\$ p=0,047	a) Duke Activity Status Index b) Anginafreiheit (CCS δ 2) c) anti-ischämische Medikation (τ 1 Präparat) a) +3,6 Einheiten +2,0 Einheiten b) 86% 78%, p=0,003 c) 57% 76%, p<0,01	

* Henderson et al. 1998; Pocock et al. 1996; Sculpher et al. 1994

** Botas et al. 1996; Bourassa et al. 1995; Chaitman et al. 1997; Jacobs et al. 1998; Mullany et al. 1999; The BARI Investigators 1997; The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators 1996; The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators 1997

C.6 Diskussion

C.6.1 Ergebnisse der Meta-Analysen und HTA-Reports

C.6.1.1 Methodische Aspekte

Die eingeschlossenen Arbeiten, mit Ausnahme der Übersicht von Solomon & Gersh (1998), erfüllen die wichtigsten Kriterien einer systematischen Übersicht. Eine detaillierte Bewertung der Publikationen anhand von Checklisten findet sich im Anhang.

C.6.1.1.1 Meta-Analysen

Die zwei vorliegenden Meta-Analysen (Pocock et al. 1995; Sim et al. 1995) unterscheiden sich in ihrer Methodik und Vorgehensweise voneinander. Pocock et al. (1995) analysierten die Originaldaten der bislang publizierten RCTs mit Ausnahme der zu dieser Zeit noch nicht publizierten BARI-Studie. Sie verwendeten dabei ein Fixed-Effects-Modell, berichteten aber über die Heterogenität zwischen den Studien für die jeweiligen Endpunkte. Berechnet wurden Relative Risiken als Effektschätzer. Die Auswertungen wurden für die wichtigsten Endpunkte sowie für einen Vergleich von Mehr- mit Eingefäßerkrankungen durchgeführt. Die Metaanalyse von Pocock et al. (1995) enthält keine Informationen über die Bewertung der Studien.

In der Metaanalyse von Sim et al. (1995) fehlen ebenfalls Angaben zur Validitätsbewertung der eingeschlossenen Studien. Es wurden auch keine Heterogenitätstests berichtet. Als Effektschätzer wurde das Odds Ratio (OR) nach der Mantel-Haenszel-Methode (Fixed Effects) berechnet. Alle Ergebnisse wurden zusätzlich auch mit einem Random-Effects-Modell berechnet, wobei nur vom Fixed-Effects-Modell abweichende Ergebnisse separat angegeben wurden.

C.6.1.1.2 HTA-Berichte / Leitlinie

Die identifizierten HTA-Berichte sind hinsichtlich Inhalt und Qualität sehr heterogen; die Bewertung der niederländischen Studie basiert auf unvollständigen Informationen (Cardiac Surgery and Interventional Cardiology Committee 1995).

Die SBU-Studie (Johansson et al. 1994) kann hinsichtlich Literaturrecherche als vollständig angesehen werden. Behandelt wurden Sicherheit, Wirksamkeit, Indikationen bzw. Angemessenheit des Einsatzes der Verfahren sowie Kosten. Eine quantitative Synthese wurde nicht durchgeführt.

Der kanadische HTA-Report (Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec [CÉTS] 1997) bewertete Aspekte der Sicherheit, Wirksamkeit, Indikationen, Utilisation, Versorgungsstrukturen und der Kosten der beiden Verfahren für die Provinz Quebec. Die Literaturrecherche wurde ebenso wie die Datenextraktion mangelhaft dokumentiert. Die Literaturrecherche beschränkte sich zudem auf MEDLINE. Der Schwerpunkt der Studie lag in der Ableitung von Minimalstandards für Quebec hinsichtlich der Anforderungen an herzchirurgische und kardiologische Abteilungen. Außerdem wurde anhand von umfangreichen Beobachtungsstudien ($N > 1.000$) ein Risikoprofil für die PTCA erstellt.

Die Übersicht von Solomon et al. (1998) wurde zwar nicht als systematische Übersicht konzipiert, aber wegen ihrer Vollständigkeit dennoch einbezogen. Es ist auch zu berücksichtigen, daß durch die bisher vorliegenden Metaanalysen und systematischen Übersichten bereits alle laufenden und abgeschlossenen RCTs allgemein bekannt waren und insofern eine erneute vollständige Suche nach RCTs auch nicht unbedingt notwendig war.

Die methodisch anspruchvollste Arbeit stellt der britische HTA-Report dar (Sculpher et al. 1998). Die Methodik ist vollständig und ausführlich dokumentiert. Ein breites Spektrum relevanter Fragestellungen wurde berücksichtigt (Wirksamkeit, Lebensqualität, Indikationen, Utilisation, Kosten-Effektivität). Allerdings erscheint die Literaturrecherche nicht hinreichend aktuell gemessen am Zeitpunkt der Publikation, was aber für die vorliegende Fragestellung (ausnahmsweise) nicht erheblich ist.

Die einzige in die Bewertung eingeschlossene Leitlinie, die aktualisierte Fassung der Leitlinie zur Bypasschirurgie des American College of Cardiology und der American Heart Association (Eagle et al. 1999) läßt sich aufgrund der Angaben zur Methodik nur unter Vorbehalt als systematisch entwickelte Leitlinie einordnen. Allerdings erfüllt die Leitlinie die in der Literatur als am wichtigsten angesehenen Prädiktoren für Validität: systematische Literaturübersicht (mit Einschränkung: die Recherche ist nicht dokumentiert), multidisziplinäre Zusammensetzung des Leitlinienpanels (mit Einschränkung: Patienten waren nicht vertreten) und explizite Verknüpfung von Evidenz und Empfehlungen (gegeben durch evidenzbasiertes Klassifikationssystem der Empfehlungen) (Grimshaw & Russel 1993, Helou 1998).

C.6.1.2 Inhaltliche Bewertung

Trotz unterschiedlicher Methodik und unterschiedlicher Datenlage sind die Ergebnisse der HTA-Berichte und Metaanalysen bemerkenswert einheitlich und konsistent. Der Hauptgrund hierfür liegt in der Konsistenz der Ergebnisse der verfügbaren RCTs.

Die HTA-Reports von SBU (Johansson et al. 1994) und des niederländischen Health Council (Cardiac Surgery and Interventional Cardiology Committee 1995) konnten lediglich auf vorläufige Daten aus wenigen RCTs (RITA, ERACI, GABI) zurückgreifen. Dementsprechend vorsichtig waren die Schlußfolgerungen formuliert. Sie entsprechen aber durchaus den neuen, auf umfangreicheren Daten basierenden Übersichten.

Die Metaanalyse von Sim et al. (1995) berücksichtigte lediglich RCTs, die Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen eingeschlossen hatten. Diese Metaanalyse stützte sich auf publizierte Daten und versuchte, von den Autoren zusätzliche Informationen zu den Patientencharakteristika zu bekommen. Die Ergebnisse stimmen mit denen der Analyse von Pocock et al. (1995) überein.

Die Metaanalyse von Pocock et al. (1995) basierte auf den Primärdaten aller bis dahin abgeschlossenen acht RCTs (die BARI-Studie konnte nicht berücksichtigt werden). In der Auswertung wurden die Ergebnisse der wichtigsten Endpunkte sowie für Patienten mit Eingefäßerkrankung im Vergleich mit Mehrgefäßerkrankung berücksichtigt. Letztere wurden auch für die wichtigsten Endpunkte miteinander verglichen. Ein Vergleich von Ein- und Mehrgefäßerkrankungen wurde auch in der RITA-Studie vorgenommen, was die Ergebnisse der Metaanalyse sinnvoll ergänzt.

Der CÉTS-Report (1997) kommt zu grundsätzlich denselben Ergebnissen wie die übrigen Übersichten. Die Fragestellung bezog sich jedoch darauf, inwieweit die PTCA der CABG ebenbürtig ist. Deshalb wurden Komplikationsraten für die PTCA ermittelt. Dank der bereits vollzogenen "Lernkurve" der Kardiologen bis zum Ende der 1980er Jahre war die Komplikationsrate zum Zeitpunkt der Randomisierung in die RCTs, die PTCA mit CABG verglichen, bereits stark gesunken.

Die Übersicht von Solomon & Gersh (1998) berücksichtigte sämtliche bisher veröffentlichten RCTs, die CABG mit PTCA vergleichen, im größeren Zusammenhang eines Reviews der Therapie der stabilen Angina pectoris. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht von denen anderer Übersichten. Die Autoren entwickelten auf der Basis der bestehenden Evidenz konkrete Empfehlungen. Insbesondere für Diabetespatienten wurde die CABG als primäre Revaskularisationsstrategie empfohlen, da gegenüber der PTCA ein besseres gesundheitliches Ergebnis zu erwarten ist. Generell wurden CABG und PTCA als äquivalent bei Patienten mit einem mittleren Risikoprofil (Zweigefäßerkrankung, normale Funktion des linken Ventrikels) angesehen, die ja in den meisten der vorliegenden RCTs randomisiert wurden. Hierbei sollten die individuellen Patientenpräferenzen und die Gefäßanatomie entscheidungsleitend sein.

Neben einer Übersicht über die neun publizierten RCTs analysierte der britische HTA-Report (Sculpher et al. 1998) auch Studien zur Lebensqualität. Hinsichtlich der vergleichenden Effektivität der beiden Verfahren kommt der Report zu vergleichbaren Ergebnissen wie die bisher aufgelisteten. Zusätzlich zu den bekannten RCTs wurde eine umfangreiche Beobachtungsstudie einbezogen, aus deren Ergebnissen ein Vorteil der PTCA gegenüber der CABG bei Patienten mit Eingefäßerkrankungen abgeleitet wurde. Die Analyse der Lebensqualität kam zu dem Ergebnis, daß aufgrund methodischer Mängel kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren ermittelt werden kann. In Anbetracht der Tatsache, daß in einigen der RCTs standardisierte Instrumente zur Bewertung der Lebensqualität verwendet wurden (z. B. Hlatky et al. 1997; Pocock et al. 1996; The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators 1997), und auch Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen gemessen wurden, ist diese Aussage nur bedingt nachvollziehbar.

Die Bewertung der amerikanischen Leitlinie (Eagle et al. 1999) stimmt in allen wesentlichen Punkten mit denen der anderen Übersichten überein. Die Autoren schätzen jedoch aus methodischen Erwägungen heraus die Eignung der meisten durchgeführten RCTs (mit Ausnahme der BARI-Studie) zur Beantwortung der Forschungsfrage sehr skeptisch ein.

C.6.2 Ergebnisse der Primär- und Follow-up-Studien

C.6.2.1 Methodische Aspekte

Die Qualität der bisher veröffentlichten RCTs, die PTCA und CABG direkt miteinander vergleichen, ist durchweg hoch, so daß von einer ausreichenden internen Validität ausgegangen werden kann. Weiterhin sind die Studien weitgehend vergleichbar was den technischen Standard der Interventionen betrifft, da die Randomisierungsphase aller Studien zwischen 1987 und 1993 lag. Mit Ausnahme der deutschen GABI-Studie lag der Anteil der IMA-Bypässe in allen Studien bei über 50%. Ende der 1980er Jahre war die Komplikationsrate der PTCA im Vergleich zu früheren Jahren bereits drastisch gesunken und lag zu diesem Zeitpunkt bei rund 2 – 3% (CÉTS 1997).

In allen Studien mußten die Patienten bei der Randomisierung gleichermaßen Kandidaten für eine PTCA oder für eine CABG sein. Für zwei der Studien (CABRI Trial Participants 1995; Hamm et al. 1994) sind lediglich Daten für ein Follow-up von einem Jahr verfügbar, bei allen anderen Studien liegen Follow-up-Daten für mindestens drei Jahre vor. Die primären Endpunkte waren allerdings sehr uneinheitlich definiert, so daß eine direkte Vergleichbarkeit erschwert wird. Direkt vergleichbar sind die Reinterventionsraten (Angaben liegen für alle Stu-

dien vor) sowie die "harten" klinischen Endpunkte (Tod und MI), für die jeweils die Raten bzw. absoluten Zahlen angegeben sind. Für drei Studien (Carrie et al. 1997; Hueb et al. 1999; Rodriguez et al. 1996) liegen überhaupt keine oder nur rudimentäre Angaben zu verschiedenen patientenzentrierten Endpunkten (z. B. Anginarate, anti-ischämische Medikation, funktionelle Einschränkungen, selbstwahrgenommener Gesundheitszustand) vor.

C.6.2.2 Klinische Endpunkte

Die neun RCTs haben konsistent die Äquivalenz der PTCA und der CABG hinsichtlich der "harten" Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und Herzinfarktrate gezeigt, d. h. für keinen dieser Endpunkte ließ sich bisher ein signifikanter Unterschied, weder periprozedural noch im Follow-up, nachweisen. Insbesondere die kardiale Morbidität und Mortalität (d. h. die Vermeidung von Herzinfarkten), deren Senkung als wichtigstes Ziel dieser Interventionen betrachtet werden kann, wies keine signifikanten Unterschiede auf (mit Ausnahme der Diabetiker in der BARI-Studie, siehe 6.2.4).

In allen Studien wurde eine um den Faktor 3 bis 6 niedrigere Reinterventionsrate in der CABG- im Vergleich zur PTCA-Gruppe gefunden. Die von der PTCA bekannte hohe Reinterventionsrate von bis zu 40% spiegelt sich in den vorliegenden RCTs wider (The VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group 1992). Die Reinterventionsraten waren je nach Studie zwar sehr unterschiedlich und wiesen eine statistisch signifikante Heterogenität auf. Sie waren aber in der PTCA-Gruppe in allen Studien deutlich höher als in der CABG-Gruppe (Pocock et al. 1995). Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß koronare Stents zum Zeitpunkt der Durchführung der RCTs noch wenig verbreitet waren. Bei Patienten mit einem durchschnittlich niedrigeren Risikoprofil als bei den Patienten in den hier diskutierten PTCA/CABG-Studien können Stents die Revaskularisationsrate drastisch senken (The VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group 1992, Perleth & Kochs 1999).

Ein weiterer Faktor, der die hohe Revaskularisationsrate in der PTCA-Gruppe erklären könnte, ist die unterschiedliche primäre Erfolgsrate. Die primäre Erfolgsrate war für CABG-Patienten in einigen Studien höher als in der PTCA-Gruppe. In der Toulouse-Studie beispielsweise wurden bei 92% der Patienten im CABG-Arm alle Zielarterien erfolgreich überbrückt, aber nur bei 84% der Patienten in der PTCA-Gruppe; dem entsprach eine durchschnittliche Anzahl von 2 dilatierten Gefäßen in der PTCA- und 2,26 überbrückten Gefäßen in der CABG-Gruppe (Carrie et al. 1997). Die Gründe für unvollständige Revaskularisationen sind für die beiden Interventionen unterschiedlich. Bei der PTCA liegt oft ein chronischer (nicht zu überwindender) Verschluß vor, die CABG kann inkomplett

bleiben, wenn eine diffuse Gefäßerkrankung vorliegt oder die Koronargefäße sehr kleinkalibrig sind (CABRI Trial Participants 1995).

Es ist in diesem Zusammenhang außerdem zu diskutieren, ob reguläre angiographische Nachuntersuchungen erneute Revaskularisationen ausgelöst haben, ohne daß ein klinisches Korrelat in Form von erneuten Angina pectoris-Beschwerden vorhanden war. Dies könnte bei CABRI, EAST, GABI, MASS und der Lausanne-Studie der Fall gewesen sein. In der Toulouse-Studie wurden Re-Angiographien ausschließlich auf klinischer Grundlage angeordnet und die Revaskularisationsrate war hier in der PTCA-Gruppe nach 5 Jahren niedriger als in den anderen Studien, für die 5-Jahres-Ergebnisse vorliegen (vgl. Tabelle 2) (Carrie et al. 1997). Inwiefern dieser Befund auf Zufall beruht oder durch die unterschiedlichen Protokolle für die angiographischen Nachuntersuchungen bedingt war, kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht entschieden werden. Es kann aber vermutet werden, daß klinisch relevante Restenosen in der Praxis dadurch tendenziell überschätzt werden.

Im Falle der PTCA-Gruppe wurde die Äquivalenz der Symptomreduktion, gemessen als Anginafreiheit nach drei Jahren durch die höhere erneute Revaskularisationsrate vor allem im ersten Jahr nach der Intervention erreicht (Pocock et al. 1995). In der Metaanalyse von Pocock et al. sind aber noch nicht die Ergebnisse der BARI-Studie enthalten. In der BARI-Studie zeigte sich nach 5 Jahren Follow-up eine signifikant höhere Anginaprävalenz in der PTCA- im Vergleich zur CABG-Gruppe (22% vs. 14%, $p=0,003$), so daß in einer aktualisierten Metaanalyse auch ein für die PTCA schlechteres Ergebnis resultieren könnte.

In der CABG-Gruppe hingegen besteht das Risiko der obliterativen Arteriosklerose von Venen-Bypässen. Das zeigt sich nicht in den globalen Reinterventionsraten (vgl. Tabelle 3). Da in den meisten Studien überwiegend oder ausschließlich mindestens ein IMA-Bypass verwendet wurde, müßten jeweils Subgruppenanalysen durchgeführt werden, um diesen Effekt zu zeigen. In der GABI-Studie zum Beispiel waren nach einem Jahr 7% der IMAs und 13% der Venen-Bypässe okkludiert (Hamm et al. 1994). Ältere Studien zeigen eine Okklusionsrate von 35% nach 5 Jahren mit einer hohen Rate im frühen postoperativen Stadium und eine Rate von jährlich 2 – 4% nach dem ersten Jahr (siehe auch Abschnitt 2.3.3). IMA-Bypässe wurden in retrospektiven Studien mit einem eindeutigen Überlebensvorteil assoziiert (Cameron et al. 1996). Eine Reduktion der frühen Okklusionsrate bei venösen Bypässen konnte durch Begleitmedikamente wie Aspirin erreicht werden. Aufgrund anderer pathophysiologischer Mechanismen ist die Wirksamkeit der Begleitmedikation für die späte Okklusion reduziert (Ip et al. 1990). Es ist also davon auszugehen, daß nach einem Zeitraum von mehr als 5 bis 8 Jahren die Okklusionsrate venöser Bypässe stark ansteigt (Cameron et al. 1996) und den Unterschied in der Reinterventionsrate der PTCA im Langzeitverlauf sukzessive attenuiert. Dies gilt auch

bei Patienten, die mehrere Bypässe erhalten, da zusätzlich zu den IMA-Bypässen auch venöse Bypässe notwendig sind.

Tabelle 3: Anteil der verwendeten IMA-Bypässe in den RCTs

Studie	Anteil IMA (%)	Reinterventionsrate in der CABG-Gruppe (%)	Follow-up (Jahre)
Toulouse-Studie (Carrie et al. 1997)	57,9	9	5
RITA (RITA Trial Participants 1993)	74	9	5
ERACI (Rodriguez et al. 1993)	76,5	6,3	3
GABI (Hamm et al. 1994)	37	6	1
EAST (King et al. 1994)	86	27	8
Lausanne-Studie (Goy et al. 1994)	100	9	5
CABRI (CABRI Trial Participants 1995)	81	6,5	1
MASS (Hueb et al. 1995)	100	0	5
BARI (The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators 1996)	82	8	5
Deutschland 1997*	76,4	n. a.	n. a.

* Entsprechend dem Herzbericht 1997 der Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden (Bruckenberg 1998).

In der Metaanalyse von Pocock et al. (1995) wurden die Ergebnisse der Patienten mit Eingefäßkrankung denen mit Mehrgefäßkrankung gegenübergestellt. Bei Patienten mit Eingefäßkrankung war die Mortalität nach einem Jahr in beiden Behandlungsarmen niedriger als bei Patienten mit Mehrgefäßkrankung. Dieser Unterschied wurde auch für die Anginaprävalenz nach 3 Jahren gefunden. Das Risiko kardialer Todesfälle bzw. Herzinfarkte war jedoch bei CABG-Patienten mit Eingefäßkrankung signifikant niedriger als in der PTCA-Gruppe, bei Patienten mit Mehrgefäßkrankung hingegen war dieser Unterschied nicht feststellbar. Die absoluten Unterschiede zwischen Patienten mit Ein- und Mehrgefäßkrankung waren jedoch für alle der untersuchten Endpunkte gering.

C.6.2.3 Lebensqualität

Angaben zu Endpunkten, die auch als Indikatoren der Lebensqualität aufgefaßt werden können, finden sich in einer Reihe der RCTs. Hierzu wurden validierte Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität (z. B. Nottingham Health Profile-Fragebogen), Anginafreiheit, antiischämischen Medikation, Funktionen des täglichen Lebens und des Erwerbsstatus eingesetzt.

Im Nottingham Health Profile-Fragebogen (NHP), der in der RITA-Studie eingesetzt wurde, fand sich 2 Jahre nach der Intervention kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit PTCA oder CABG. Es wurde von den Autoren jedoch diskutiert, inwieweit dieser Befund

überhaupt aussagekräftig ist: Die von den Patienten empfundene Anginareduktion ist so dominierend, daß sich alle anderen Indikatoren der Lebensqualität verbessern (Pocock et al. 1996). In der BARI-Studie wurde der 2. Teil des NHP eingesetzt, es wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nach einem Follow-up von 5 Jahren berichtet (The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators 1997).

Es liegt demnach nahe, die Anginafreiheit als wichtigen Indikator der Lebensqualität zu betrachten. Sowohl in der RITA- wie auch in der BARI-Studie war die Rate anginafreier Patienten in der CABG-Gruppe signifikant größer, obwohl in der PTCA-Gruppe mehr Reinterventionen durchgeführt und mehr anti-ischämische Medikamente verordnet wurden (Pocock et al. 1996; The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators 1997). Eine höhere Anginarate in der PTCA-Gruppe fand sich auch bei den weiblichen PTCA-Patienten in der CABRI-Studie (CABRI Trial Participants 1995), während sich in der GABI- und in der Lausanne-Studie keine Unterschiede zeigten (Hamm et al. 1994; Moret et al. 1998). Die beiden Metaanalysen kamen für diesen Endpunkt zu punktuell unterschiedlichen Ergebnissen. Die Metaanalyse der Studien mit Mehrgefäßerkrankungen zeigte für CABG-Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit, nach 1 bis 3 Jahren anginafrei zu sein (OR 1,57, 95%-CI 1,32-1,87, $p < 0,00001$) (Sim et al. 1995). In der Metaanalyse von Pocock et al. (1995) wurde die Anginarate für ein Follow-up von 1 bzw. 3 Jahren getrennt berechnet. Demnach war die Anginawahrscheinlichkeit nach einem Jahr in der PTCA-Gruppe signifikant höher (RR 1,56, 95%-CI 1,3-1,88), nach drei Jahren zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied mehr (RR 1,23, 95%-CI 0,99-1,54). Darin sind allerdings nicht die Ergebnisse der BARI-Studie berücksichtigt, die eine höhere Anginaprävalenz in der PTCA-Gruppe zeigte (The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators 1997).

Mit Ausnahme der Lausanne-Studie (Moret et al. 1998) fand sich in allen anderen Studien, die den Bedarf an antianginösen Medikamenten erfaßt hatten, ein höherer Bedarf in der PTCA-Gruppe (CABRI Trial Participants 1995; Hamm et al. 1994; King 1998; The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators 1997; Weintraub et al. 1995). Dies kann als Hinweis auf die höhere Anginaprävalenz in der PTCA-Gruppe gewertet werden, aber auch als zusätzliche therapeutische Maßnahme, um hinsichtlich Anginafreiheit Äquivalenz zur CABG-Gruppe zu erreichen.

Erwerbsstatus als Indikator für die Lebensqualität ist in den CABG/PTCA-Studien durchaus umstritten. Der Grund hierfür ist darin zu sehen, daß generell die Arbeitslosigkeit und auch die Frühverrentung in den 1990er Jahren – zumindest in Europa – stark gestiegen ist. Zum anderen sind viele Patienten zum Zeitpunkt der Intervention bereits im Rentenalter, so daß der Indikator 'Erwerbsfähigkeit' nicht mehr angemessen ist (Pocock et al. 1996).

C.6.2.4 Diabetes

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, daß Diabetespatienten stärker von der CABG als von der PTCA profitieren. Insbesondere in der BARI-Studie wurde dieser Zusammenhang deutlich: CABG-Patienten mit Diabetes erlitten signifikant seltener postprozedurale tödliche Herzinfarkte als PTCA-Patienten (Chaitman et al. 1997; The BARI Investigators 1997). In einer prospektiven unkontrollierten Untersuchung hatten insulin-abhängige Diabetespatienten ein etwas höheres Mortalitätsrisiko nach PTCA im Vergleich zur CABG nach 10 Jahren, allerdings war der Unterschied mit einer erheblichen statistischen Unsicherheit behaftet (Hazard Ratio 1,35, 95%-CI 1,01-1,79, $p=0,045$) (Weintraub et al. 1998). Der Einsatz von IMA-Bypässen bei Diabetikern war dabei mit einer besseren Prognose als der Einsatz von venösen Bypässen assoziiert: Diabetes-Patienten mit IMA-Bypass wiesen nach 5 Jahren eine kardiale Mortalität von 2,9%, Patienten mit Vena-Saphena-Bypässen eine kardiale Mortalität von 18,2% auf. Hierbei muß allerdings berücksichtigt werden, daß keine randomisierte Zuordnung zu den Bypass-Arten stattfand und eine Verzerrung durch Patientenselektion möglich ist (The BARI Investigators 1997).

Warum ausgerechnet Diabetes-Patienten stärker von der CABG profitieren, ist unklar. Eine Hypothese lautet, daß durch die PTCA der klinische Verlauf der koronaren Herzkrankheit bei Diabetespatienten nicht beeinflusst wird, bei CABG-Patienten wohl, insbesondere wenn sie einen IMA-Bypass erhalten haben (The BARI Investigators 1997).

C.6.3 Übertragbarkeit/Generalisierbarkeit der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden RCTs lassen sich nur auf einen kleinen Teil derjenigen Patienten übertragen, für die eine Bypass-Operation überhaupt in Frage kommt. In den verschiedenen RCTs wurden zwischen 3,6 und 9% der für einen Einschluß in die jeweilige Studie in Frage kommenden Patienten randomisiert (siehe Tabelle 1). Es handelte sich bei der Grundgesamtheit in den meisten Studien um alle Patienten, die in einem herzchirurgischen Zentrum aufgrund einer KHK vorgestellt wurden. In der größten dieser Studien, der BARI-Studie, wurden nach einem initialen Screening von 25.200 Patienten rund die Hälfte aufgrund klinischer, angiographischer oder logistischer Erwägungen ausgeschlossen. Die wichtigsten Gründe hierfür waren Stenose des linken Hauptstammes (31,4%) und unzureichende Ischämie- bzw. Angina-Symptomatik (24,5%). Aufgrund technischer oder angiographischer Gründe wurden weitere 67% ausgeschlossen. Wiederum die Hälfte der noch verbleibenden rund 4.100 Patienten verweigerte die Randomisierung (Bourassa et al. 1995). Diese Auflistung zeigt, daß von allen Patienten, für die eine Bypass-Operation erwogen wird, etwa

ein Anteil von ca. 20% auch für eine PTCA in Frage kommt. Nur für diesen Anteil sind äquivalente Ergebnisse durch die beiden Interventionen zu erwarten (Henderson & Pocock 1995; Taggart 1995).

Diese Subgruppe wird durch die Ein- bzw. Ausschlußkriterien in den Studien beschrieben: Patienten mit hochgradiger proximaler LAD-Stenose oder Mehrgefäßerkrankung, objektivierter Ischämie bzw. Angina-Symptomatik (CCS τ 2), Durchschnittsalter zwischen 56 und 67 Jahren und ausreichender linksventrikulärer Funktion (LV-EF > 35%). Ein größerer Anteil der Patienten, vor allem jene mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und Dreigefäßerkrankung sowie eventuellen Begleiterkrankungen, wird von vorneherein nur für eine CABG in Frage kommen.

Mit einer Ausnahme (Hamm et al. 1994) wurden sämtliche Studien außerhalb von Deutschland durchgeführt. Da die zur Diskussion stehenden Verfahren international weitgehend standardisiert durchgeführt werden, besteht kein Anlaß, die Gültigkeit der in internationalen Studien ermittelten klinischen Ergebnisse für den deutschen Kontext einzuschränken. Die Ergebnisse der ökonomischen Bewertungen können jedoch nicht auf Deutschland übertragen werden, da die Kosten- und Vergütungsstrukturen nicht vergleichbar sind.

Bei der Patientengruppe, die die Einschlusßkriterien erfüllen würde, können beide Interventionen mit vergleichbarem Erfolg eingesetzt werden, so daß die Präferenzen der Patienten ausschlaggebend für die Entscheidung sind. Patienten mit medikamentös behandeltem Diabetes sollte jedoch primär eine CABG angeboten werden. Die weniger invasive PTCA wird häufiger durchgeführt werden müssen, um den klinischen Erfolg zu gewährleisten, die CABG ist mit einem gravierenden operativen Eingriff verbunden, erzielt aber einen nachhaltigeren Primärerfolg (bei Verwendung von IMA-Bypässen).

C.7 Schlußfolgerungen

Insgesamt liegen Daten aus 9 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 5.272 Patienten vor. Die Spanne der Nachbeobachtungszeit beträgt zwischen 1 und 8 Jahren. Eingeschlossen wurden Patienten mit objektivierter Koronarischämie, Ein- und Mehrgefäßerkrankung; Patienten mußten für beide Verfahren gleichermaßen geeignet sein. Das Durchschnittsalter der Patienten lag zwischen 56 und 67 Jahren, der Anteil der Männer lag zwischen 73 und 85%.

Für die eingangs formulierten Forschungsfragen lassen sich folgende Schlußfolgerungen ableiten:

- ξ Beide Interventionen führen bei den eingeschlossenen Patienten zu einer substantiellen und vergleichbaren Symptomreduktion über Follow-up-Perioden von bis zu acht Jahren.
- ξ Hinsichtlich der "harten" Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und Herzinfarktrate können PTCA und CABG bei der eingeschlossenen Patientenpopulation als äquivalent angesehen werden. Der Anteil der Patienten mit äquivalenter Outcomeerwartung in beiden Verfahren beträgt für die verschiedenen Studienzentren zwischen 3,6 und 9% aller Patienten, die für eine Intervention vorgestellt werden.
- ξ Die PTCA ist mit einer deutlich höheren Reinterventionsrate, insbesondere im ersten Jahr nach der Intervention, assoziiert.
- ξ Anginasymptomatik und Bedarf an antianginösen Medikamenten sind bei der PTCA im Vergleich zur CABG konsistent häufiger. Die PTCA benötigt mehr Interventionen, um ein vergleichbares Ergebnis zu erzielen, die CABG ist zwar initial invasiver, geht aber mit einer geringeren Reinterventionsrate einher.
- ξ Die Kosten der CABG sind im ersten Jahr nach der Intervention deutlich höher, aufgrund der höheren Reinterventionsrate in der PTCA-Gruppe gleichen sich die Kostenunterschiede aber nach 3 bis 5 Jahren weitgehend an.
- ξ Bei der Patientengruppe, die die Einschlusskriterien erfüllen würde, können beide Interventionen mit vergleichbarem Erfolg eingesetzt werden, so daß die Präferenzen der Patienten ausschlaggebend für die Entscheidung sind. In Bezug auf die 5-Jahres-Mortalität profitieren medikamentös behandelte Diabetespatienten, unabhängig von der Erkrankungsschwere, stärker von der CABG als von der PTCA.

- ξ Nach drei bis fünf Jahren Follow-up zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität zwischen der PTCA- und der CABG-Gruppe. Aufgrund unterschiedlicher Erhebungsinstrumente sind hierüber aber keine abschließenden Aussagen möglich.

C.8 Literatur

C.8.1 Eingeschlossene Primärstudien inklusive Follow-up-Studien

1. Bourassa MG, Roubin GS, Detre KM, Sopko G, Krone RJ, Attabuto MJ, Bjerregard P, Bolling S, Herman MV, Frye R. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation: Patient screening, selection, and recruitment. *Am J Cardiol* 1995;75:3C-8C.
2. CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet* 1995;346:1179-84.
3. Carrie D, Elbaz M, Puel J, Fourcade J, Karouny E, Fournial G, Galinier M. Five-year outcome after coronary angioplasty versus bypass surgery in multivessel coronary artery disease: results from the French Monocentric Study. *Circulation* 1997;96:II-1.
4. Chaitman BR, Rosen AD, Williams DO, Bourassa MG, Aguirre FV, Pitt B, Rautaharju PM, Rogers WJ, Sharaf B, Attubato M, et al. Myocardial infarction and cardiac mortality in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial. *Circulation* 1997;96:2162-70.
5. Goy JJ, Eeckhout E, Burnand B, Vogt P, Stauffer JC, Hurni M, Stumpe F, Ruchat P, Sadeghi H, Kappenberger L. Coronary angioplasty versus left internal mammary artery grafting for isolated proximal left anterior descending artery stenosis. *Lancet* 1994;343:1449-53.
6. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994;331:1037-43.
7. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ, Hampton JR. Long-term results of RITA-1 trial: Clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. *Lancet* 1998;352:1419-25.
8. Hlatky MA, Rogers WJ, Johnstone I, Boothroyd D, Brooks MM, Pitt B, Reeder G, Ryan T, Smith H, Whitlow P, et al. Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:92-9.
9. Hueb W, Cardoso RH, Soares PR, Cezar LAM, Bellotti G, Jatene A, and Ramires JAF. The Medicine, Angioplasty and Surgery Study (MASS): A prospective randomised trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenosis. Five years of follow-up. American College of Cardiology, 48th Annual Scientific Session, 1999.
[<http://ex2.excerptamedica.com/99acc/abstracts/abs1097-141.html>]
10. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-5.
11. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, Mock MB, Weiner BH, Dean L, Winston C, et al. Better outcome for women compared with men

- undergoing coronary revascularization. A report from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1998;98:1279-85.
12. King SB. Eight-year outcome in the Emory Angioplasty vs. Surgery Trial. American Heart Association, 71st Scientific Sessions, November 1998.
 13. King SB, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, Alazraki NP, Guyton RA, Zhao XQ. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994;331:1044-50.
 14. Moret C, Eeckhout E, Burnand B, Vogt P, Stauffer JC, Hurni M, Fischer A, Ruchat P, Kappenberger L, Goy JJ. Revascularisation percutanee versus chirurgicale des lesions isolees de l'artere interventriculaire anterieure proximale. Suivi a 5 ans dans le cadre d'une etude prospective randomisee. *Arch Mal Coeur* 1998;91:1453-8.
 15. Mullany CJ, Mock MB, Brooks MM, Kelsey SF, Keller NM, Sutton-Tyrrel I K, Detre KM, Frye RL. Effect of age in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) randomized trial. *Ann Thorac Surg* 1999;67:396-403.
 16. Pocock SJ, Henderson RA, Seed P, Treasure T, Hampton JR. Quality of life, employment status, and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery. 3-year follow-up in the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *Circulation* 1996;94:135-42.
 17. RITA Trial Participants. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: The Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573-80.
 18. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, Paviotti C, Liprandi MI, Palacios IF. Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI): In-hospital results and 1-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1060-7.
 19. Rodriguez A, Mele E, Peyregne E, Bullon F, Perez Balino N, Liprandi MI, Palacios IF. Three-year follow-up of the Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1178-84.
 20. Sculpher MJ, Seed P, Henderson RA, Buxton MJ, Pocock SJ, Parker J, Joy MD, Sowton E, Hampton JR. Health service costs of coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery: the Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1994;344:927-30.
 21. The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96:1761-9.
 22. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
 23. The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomized

- trial. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *J Am Med Assoc* 1997;277:715-21.
24. Weintraub WS, Mauldin PD, Becker E, Kosinski AS, King SB. A comparison of the costs of and quality of life after coronary angioplasty or coronary surgery for multivessel coronary artery disease. Results from the Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST). *Circulation* 1995;92:2831-40.

C.8.2 Eingeschlossene Metaanalysen, HTA-Reports und Leitlinien

1. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent W, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S. ACC / AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1262-1341.
2. Cardiac Surgery and Interventional Cardiology Committee. Health Council of the Netherlands. Cardiac surgery and interventional cardiology for adults. No. 1995/01. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1995.
3. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CÉTS). Percutaneous transluminal coronary angioplasty – update of applications and standards for utilization. CÉTS 97-2 RE. Montreal: CÉTS, 1997.
4. Johansson SR; Brorsson B; Bernstein SJ. Coronary Artery Bypass Graft and Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 1994.
5. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB, Hamm CW, Puel J, Goy JJ, Rodriguez A. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-9.
6. Sculpher MJ, Petticrew M, Kelland JL, Elliott RA, Holdright DR, Buxton MJ. Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review of effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions. *Health Technology Assessment* 1998;2:1-171.
7. Sim I, Gupta M, McDonald K, Bourassa MG, Hlatky MA. A meta-analysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty in multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:1025-9.
8. Solomon AJ, Gersh BJ. Management of chronic stable angina: medical therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty, and coronary artery bypass graft surgery. Lessons from the randomized trials. *Ann Intern Med* 1998;128:216-23.

C.8.3 Ausgeschlossene Studien

1. Anderson WD, King SB. A review of randomized trials comparing coronary angioplasty and bypass grafting. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:583-90.

2. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
3. Bourassa MG, Kip KE, Jacobs AK, Jones RH, Sopko G, Rosen AD, Sharaf BL, Schwartz L, Chaitman BR, Alderman EL, et al. Is a strategy of intended incomplete percutaneous transluminal coronary angioplasty revascularization acceptable in nondiabetic patients who are candidates for coronary artery bypass graft surgery? The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1627-36.
4. Brorsson B; Persson H; Landelius P, et al. Chest pain: surgery, balloon dilation, drugs. Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 1998.
5. Cishek MB, Gershony G. Roles of percutaneous transluminal coronary angioplasty and bypass graft surgery for the treatment of coronary artery disease. *Am Heart J* 1996;131:1012-7.
6. Dagres N, Erbel R. Vergleich zwischen PTCA und Bypass-Operation. Ergebnisse der grossen randomisierten Studien. *Med Klin* 1998;93:22-6, 58.
7. DeLong ER & Pryor DB. Outcome Assessment Program for Ischemic Heart Disease. Patient Outcomes Research Team (PORT) Final Report. AHCPR No. 98-N003. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1998.
8. Keenan CR & Chou TM. Revascularization in coronary artery disease. A review of randomized trial data. *West J Med* 1998;168:280-5.
9. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunso S, Nielsen TT, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelms E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Danish Multicenter Randomized Study of Invasive versus Conservative Treatment in Patients with Inducible Ischemia after Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (DANAMI). *Circulation* 1997;96:748-55.
10. Rogers WJ, Bourassa MG, Andrews TC, Bertolet BD, Blumenthal RS, Chaitman BR, Forman SA, Geller NL, Goldberg AD, Habib GB, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy or revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:594-605.
11. Rupprecht HJ, Hamm C, Ischinger T, Dietz U, Reimers J, Meyer J. Angiographic follow-up results of a randomized study on angioplasty versus bypass surgery (GABI trial). GABI Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:1192-8.
12. Taylor PC, Cosgrove DM, Lytle BW, McCarthy P, Stewart RW, Loop FD. Angioplasty versus coronary artery bypass surgery for multivessel disease - A BARI equivalent study. *J Invasive Cardiol* 1994;6:99-102.
13. Währborg P. Percutaneous transluminal coronary angioplasty or coronary artery bypass grafting for coronary artery disease? *Scand Cardiovasc J* 1997;31:201-11.
14. Zhao XQ, Brown BG, Stewart DK, Hillger LA, Barnhart HX, Kosinski AS, Weintraub WS, King SB. Effectiveness of revascularization in the Emory angioplasty versus surgery trial. A randomized comparison of coronary angioplasty with bypass surgery. *Circulation* 1996;93:1954-62.

C.8.4 Sonstige zitierte Literatur

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
2. Bitzer E, Busse R, Dörning H, Duda L, Köbberling J, Kohlmann T, Lühmann D, Pasche S, Perleth M, Raspe H, Reese E, Richter K, Röseler S, Schwartz FW. Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Band 1. Baden-Baden: Nomos, 1998.
3. Botas J, Stadius ML, Bourassa MG, Rosen AD, Schaff HV, Sopko G, Williams DO, McMilliam A, Alderman EL. Angiographic correlates of lesion relevance and suitability for percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI). *Am J Cardiol* 1996;77:805-14.
4. Bruckenberger E. Herzbericht 1997 mit Transplantationschirurgie. Hannover: Niedersächsisches Ministerium für Frauen, Arbeit und Soziales, 1998.
5. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary artery bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts – effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996;334:216-9.
6. Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H, Kalden JR, Koch KM, Meyer J, Spengel FA, Ziegler R. Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. Ein Beitrag zur Qualitätssicherung in Klinik und Praxis. München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1997.
7. Erbel R, Engel HJ, Kübler W, Meinertz T, Neuhaus KL, Sauer G, Strauer BE, Bonzel T, and Ewen K. Richtlinien der interventionellen Koronartherapie, herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. *Z Kardiol* 1997;86:1040-63.
8. Forth W, Henschler D, Rummel W, et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Heidelberg-Berlin-Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, 1996.
9. Gleichmann U, Mannebach H. 14. Bericht über Struktur- und Leistungszahlen der Herzkatheterlabors in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse der Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 1997. *Z Kardiol* 1999;88:234-6.
10. Grimshaw J, Russel IT. Achieving health gain through clinical guidelines. I. Developing scientifically valid guidelines. *Qual Health Care* 1993;2:243-8.
11. Hannan EL, Racz MJ, McCallister BD, Ryan TJ, Arani DT, Isom OW, Jons RH. A comparison of three-year survival after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:63-72.
12. Harlan BJ, Starr A, Harwin FM (Hrsg.) Manual of cardiac surgery. 2. Auflage. New York-Berlin-Heidelberg: Springer, 1995.
13. Helou A. Methodische Qualität der von den deutschen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erstellten Leitlinien (1996/1997) aus klinisch-epidemiologischer Perspektive. Magisterarbeit, Hannover 1998.

14. Henderson RA, Pocock SJ. Author's reply. *Lancet* 1995;347:272-3.
15. Holman WL. Long-term results of coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol* 1992;7:990-6.
16. Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: Role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1667-87.
17. Jadad AR. Randomised controlled trials. A user's guide. London: BMJ Books, 1998.
18. Letsou GV, Baldwin JC, Westaby S, Morris PJ, Malt RA (Hrsg.) *Oxford Textbook of Surgery*. Band 2. New York-Oxford-Tokyo: Oxford University Press, 1994.
19. Löwel H, Lewis M, Keil U, Hörmann A, Bolte H-D, Willich S, Gostomzyk J. Zeitliche Trends von Herzinfarktmorbidität, -mortalität, 28-Tage-Letalität und medizinischer Versorgung. Ergebnisse des Augsburger Herzinfarktregisters von 1985 bis 1992. *Z Kardiol* 1995;84:596-605.
20. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE, Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015-25.
21. Meier B, Mehan VK. *Handbuch der koronaren Ballonangioplastie*. Bern-Göttingen-Toronto-Seattle: Huber, 1998.
22. Perleth M, Kochs G (Hrsg.). *Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit*. Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität und zur Kosten-Effektivität. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Band 10. Baden-Baden: Nomos, 1999.
23. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
24. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects controlled trials. *J Am Med Assoc* 1995;273:408-12.
25. Schwartz FW, Bitzer EM, Dörning H, Grobe TG, Krauth C, Schlaud M, Schmidt T, Zielke M. *Gesundheitsausgaben für chronische Krankheit Deutschland – Krankheitskostenlast und Reduktionspotentiale durch verhaltensbezogene Risikomodifikation*. Hannover: Institut für Gesundheitsmanagement, 1998.
26. Selwyn AP, Braunwald E. Ischemic heart disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14. Auflage. New York: McGraw-Hill, 1998: 1365-75.
27. Taggart DP. Angioplasty versus bypass surgery. *Lancet* 1995;347:271-2.
28. Tcheng JE. Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: Putting the EPIC, IMPACT II, RESTORE, and EPILOG trials into perspective. *Am J Cardiol* 1996;78:35-40.
29. The VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass for Stable Angina. *Circulation* 1992;86:121-30.
30. Topol EJ. Coronary artery stents – gauging, gorging, and gouging. *N Engl J Med* 1998;339:1702-4
31. Vogt A, Bonzel D, Harmjanz D, von Leitner E-R, Pfafferott C, Engel H-J, Niederer W, Schuster P-R, Glunz HG, Neuhaus K-L. PTCA registry of German community hospitals. *Eur Heart J* 1997;18:1110-4.

32. Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, Douglas JS, Jr., Ghazzal ZMB, Jones EL, Morris DC, Guyton RA, Craver JM, King SB. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:10-9.
33. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, et al. Effect of coronary bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.

Anhang

Literaturrecherche und Informationsquellen

Durchsuchte Datenbanken:

Datenbank	Jahrgänge	Suchstrategie	Ergebnisse	
			Treffer gesamt	eingeschlossene Literatur
MEDLINE	1994-11/1998	siehe unter Suchstrategien	711	44
EMBASE	1990-1998	siehe unter Suchstrategien	324	-
HealthStar	1990-1998	'PTCA and CABG'	40	-
Cochrane Library	Ausgabe 4/1998	'coronary angoplasty' and 'bypass surgery'	134	-
Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness	Recherche im November 1998	'CABG' als Stichwort	5	1
INAHTA-Projekt-datenbank	alle	in Cochrane Library enthalten	4	3
Cardiosource (http://www.cardiosource.com)	alle	'PTCA' 'CABG' als Stichworte jeweils im Feld "treatment"	30 11	2
Sonstige Internet-Quellen	-	variabel	-	1
Sonstige Quellen	-	-	-	1

Suchstrategien

A MEDLINE

- #1 'ANGIOPLASTY, TRANSLUMINAL, PERCUTANEOUS CORONARY' / ALL SUBHEADINGS AND (PY=1994-1998) (4169 records)
- #2 'CORONARY ARTERY BYPASS' / ALL SUBHEADINGS AND (PY=1994-1998) (5095 records)
- #3 'INTERNAL MAMMARY-CORONARY ARTERY ANASTOMOSIS' / ALL SUBHEADINGS AND (PY=1994-1998) (339 records)
- #4 PTCA and (PY=1994-1998) (1410 records)
- #5 CABG and (PY=1994-1998) (1269 records)
- #6 (#1 or #4) and (PY=1994-1998) (4387 records)
- #7 (#2 or #3 or #5) and (PY=1994-1998) (5503 records)
- #8 #6 and #7 and (PY=1994-1998) (979 records)
- #9 #8 and (HUMAN in TG) and (PY=1994-1998) (975 records)
- #10 (#9 not (CASE-REPORT in TG)) and (PY=1994-1998) (858 records)
- #11 #10 and GUIDELINE and (PY=1994-1998) (2 records)
- #12 #10 and (GUIDELINE in PT) and (PY=1994-1998) (4 records)
- #13 #10 and TECHNICAL REPORT AND (PY=1994-1998) (0 records)
- #14 #10 and (TECHNICAL REPORT IN PT) AND (PY=1994-1998) (0 records)
- #15 #10 and REPORT and (PY=1994-1998) (45 records)
- #16 #10 and (REPORT in PT) and (PY=1994-1998) (1 records)
- #17 'CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCES' / all subheadings AND (PY=1994-1998) (223 records)
- #18 'REVIEW LITERATURE' / all subheadings AND (PY=1994-1998) (171 records)
- #19 'META-ANALYSIS' / all subheadings AND (PY=1994-1998) (2769 records)
- #20 'CLINICAL TRIALS' / all subheadings AND (PY=1994-1998) (10707 records)
- #21 'CONTROLLED CLINICAL TRIALS' / all subheadings AND (PY=1994-1998) (776 records)
- #22 'RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS' / all subheadings AND (PY=1994-1998) (6550 records)
- #23 'EVALUATION STUDIES' / all subheadings AND (PY=1994-1998) (15512 records)
- #24 (#17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23) and (PY=1994-1998) (34697 records)
- #25 #10 and #24 and (PY=1994-1998) (98 records)
- #26 #10 and (CONSENSUS in PT) and (PY=1994-1998) (5 records)
- * #27 #10 and ((CLINICAL near TRIAL) in PT) and (PY=1994-1998) (110 records)
- * #28 #10 and ((CONTROLLED near TRIAL) in PT) and (PY=1994-1998) (82 records)
- #29 #10 and ((RANDOMIZED near TRIAL) in PT) and (PY=1994-1998) (75 records)
- #30 #10 and ((EVALUAT* near STUD*) in PT) and (PY=1994-1998) (0 records)
- #31 #10 and META-ANALY* and (PY=1994-1998) (10 records)
- #32 #10 and METAANALY* and (PY=1994-1998) (0 records)
- * #33 #10 and COST* and (PY=1994-1998) (70 records)
- * #34 #10 and EFFECTIV* and (PY=1994-1998) (93 records)
- #35 #10 and EFFICAC* and (PY=1994-1998) (45 records)
- #36 #10 and EFFICIEN* and (PY=1994-1998) (12 records)
- #37 #10 and BLIND and (PY=1994-1998) (7 records)
- #38 #10 and (BLIND in PT) and (PY=1994-1998) (0 records)
- * #39 #10 and RANDOM ALLOCATION AND (PY=1994-1998) (3 records)
- #40 #10 and INDICATION and (PY=1994-1998) (34 records)
- #41 #10 and (SENSITIVITY near SPECIFICITY) and (PY=1994-1998) (22 records)
- #42 (#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16) and (PY=1994-1998) (49 records)
- #43 (#42 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31) and (PY=1994-1998) (237 records)
- #44 (#43 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41) and (PY=1994-1998) (376 records)
- * #45 #10 and (EPIDEMIOLOG* in MJME) and (PY=1994-1998) (14 records)

B EMBASE

'coronary artery bypass graft' und 'transluminal coronary angioplasty' als Major bzw. Minor Headings in verschiedenen Kombinationen

Übersicht über noch nicht abgeschlossene Studien

Quelle	Fragestellung
Cardiosource Trials Register*	PTCA und Stent vs. CABG bei Mehrwegser krankung (SoS)
Cardiosource Trials Register	Konservative Therapie vs. PTCA oder CABG bei AMI (RITA-3)
American College of Cardiology, 48th Annual Scientific Session**	Optimale PTCA und Stenting vs. CABG bei Mehrgefäßerkrankung (ERACI II)

* <http://www.cardiosource.com>

** <http://ex2.excerptamedica.com/99acc/>

Ausgeschlossene Studien

Studie	Grund
Taylor et al. 1994	retrospektive Beobachtungsstudie
Rogers et al. 1995	Keine getrennten Ergebnisse für PTCA bzw. CABG berichtet
Anderson & King 1996	kein systematischer Review
Cishek & Gershony 1996	kein systematischer Review
Rupprecht et al. 1996	untersuchte Fragestellung für diesen Review nicht relevant
Zhao et al. 1996	untersuchte Fragestellung für diesen Review nicht relevant
Madsen et al. 1997	Randomisierung zu invasiver Therapie (PTCA oder CABG) und medikamentöser Therapie
Währborg 1997	kein systematischer Review
Boden et al. 1998	Patienten wurden nicht zu PTCA oder CABG randomisiert, keine getrennte Ergebnisdarstellung für diese Interventionen
Brorsson et al. 1998	Angemessenheitsstudie
Dagres & Erbel 1998	kein systematischer Review, unvollständige Literaturrecherche
DeLong & Pryor 1998	kein systematischer Review
Keenan & Chou 1998	kein systematischer Review
Bourassa et al. 1999	untersuchte Fragestellung für diesen Review nicht relevant

Beschreibung der BARI-Studie

Studiendesign

Studie	Design/Setting	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Sample Size	Follow up	Endpunkte
BARI	RCT, primäre PTCA vs. CABG innerhalb von 2 Wochen nach Randomisierung, Multizenterstudien in 18 Zentren (USA und Kanada)	Patienten mit symptomatischer Mehrgefäßkrankung; für PTCA oder CABG geeignet	Pat. ohne angiographisch signifikante Koronarstenose, Eingefäßkrankung, vorheriger PTCA oder CABG und Alter >80 Jahre, sowie andere als koronare Herzerkrankung	1829, 914 CABG, 915 PTCA	5,4 Jahre	primär klinisch: Mortalität sekundär: erneute Revaskularisation

Methodische Charakteristika

Studie	Statistische Auswertung	Intention-to-treat-Analyse	Methode der Randomisierung	Methode der Ergebnismessung		Vollständigkeit des Follow-up
				klinisch	funktionell	
BARI	Für jeden Follow-up-Zeitpunkt wurden die Outcomes zwischen den beiden Gruppen auf dem 0,05-Signifikanzniveau verglichen; kontinuierliche Daten: t- oder Wilcoxon-Test; kategoriale Daten: χ^2 - oder Fishers exakter Test	ja	Blockrandomisierung mit Blöcken variabler Länge, Kodierung zur Sicherstellung der Aufrechterhaltung der Verblindung bis zur Randomisierung	klinisch	funktionell	98% nach 5,4 Jahren

Patientencharakteristika

Studie	Charakteristikum	Patienten		Charakteristikum	Läsionen	
		CABG-Gruppe	PTCA-Gruppe		CABG-Gruppe	PTCA-Gruppe
BARI	N	914	915	Anteil 3-Gefäßerkrankung [%]	41	41
	Alter [Jahre]*	61,1	61,8	Anteil proximaler LAD-Stenosen [%]	37	36
	Geschlecht männlich [%]	74	73	Anteil des betroffenen Myokards [%]	57,6	57,1
	Risikofaktoren [%]					
	KHK in der Familie	50	51		61,4	61,5
	Diabetes mellitus	25	24			
	Hypertonie	49	49			
	Herzinsuffizienz	9	9			
	früherer MI [%]	55	54	Anteil der Patienten mit τ proximalen Läsion [%]	69	68
	Angina-Klasse [%]			Durchschnittliche Anzahl betroffener Gefäße pro Patient	3,4	3,5
1 - 2	13	14				
3 - 4	16	18				
Instabile AP	65	63				

Akutergebnisse

Studie	Komplikation		Notfall-PTCA	Notfall-CABG	Wundheilungsstörung	Cross-over	Dauer Krankenhausaufenthalt [Tage] [¶]	prozeduraler Erfolg [%] [‡]	sonstige
	Tod [†]	MI							
BARI	12 (1,3)	41 (4,6)	0	0	37 (4,1)	15	12	91	
	10 (1,1)	19 (2,1)	12 (1,3)	35 (3,9)	4 (0,4)	9	7	57	
		p=0,004	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	

PTCA-Gruppe: *kursiv* † Alle Todesursachen [¶] Mittelwert

‡ Anteil der erfolgreichen Revaskularisierungen der ursprünglich intendierten Gefäße

* Transmurale (Q-wave) Infarkte Angaben in Klammern: Prozentwerte

Langzeitergebnisse

Studie	Mortalität und Herzinfarkte		wiederholte Re-vaskularisation		Subgruppenanalysen ^{**}										
	Tod [†]	AMI*	PTCA	CABG	Angina-Schwere		linksventrikuläre Funktion		Anzahl betroffener Gefäße		Typ-C-Läsion		Diabetes		
					instabile AP	CCS-Klasse 3/4	schwere Ischämie	normal	abnormal	2	3	nein	ja	nein	ja
BARI	111	107 (11,7)	64 (7)	9 (1)	88,8	91	89,9	92,9	80,7	89,7	88,6	90,9	86,9	91,4	80,6
	131	100 (10,9)	311 (34) <i>p</i> <0,001	284 (31) <i>p</i> <0,001	86,1	85,5	88,3	88,9	81,1	87,6	84,7	86	86,8	91,1	65,5 <i>p</i> =0,003

PTCA-Gruppe: *kursiv*[†] Alle Todesursachen

* Transmurale (Q-wave) Infarkte

^{**} 5-Jahres-Überlebensrate bei allen Patienten [%]

Angaben in Klammern: Prozentwerte

Bewertung der Meta-Analysen und HTA-Reports

Checkliste 1b: Systematische Reviews			
Quelle: Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB, Hamm CW, Puel J, Goy JJ, Rodriguez A. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. Lancet 1995;346:1184-9			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
systematischen Review <input type="checkbox"/>	Meta-Analyse <input checked="" type="checkbox"/>	Anderes Dokument <input type="checkbox"/>	
	ja	nein	unklar*
Fragestellung			
Gibt es (eine) präzise formulierte Forschungsfrage(n)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informationsgewinnung			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden die für die Fragestellung relevanten Datenquellen genutzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Einschluss-, Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende patientenzentrierte Ergebnisparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewertung der Informationen			
Ist die Bewertung von Studien nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Wurde die Bewertung nach Validitätskriterien durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Informationssynthese			
Wurde die Wahl des Informationssyntheseverfahrens begründet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Bei Meta-Analyse:</i>			
Wurde die Auswahl des Meta-Analyse-Verfahrens begründet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden alle relevanten Outcomes berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Bei qualitativer Synthese:</i>			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlußfolgerungen			
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird die bestehende Evidenz in den Empfehlungen angemessen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein "grading" der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Limitationen der Aussagekraft der Ergebnisse / Schlußfolgerungen kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Bzw. nicht anwendbar

Checkliste 1b: Systematische Reviews			
Quelle: Sim I, Gupta M, McDonald K, Bourassa MG, Hlatky MA. A meta-analysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty in multivessel coronary artery disease. Am J Cardiol. 1995;76:1025-9			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um: systematischen Review <input type="checkbox"/> Meta-Analyse <input checked="" type="checkbox"/>			
		Anderes Dokument <input type="checkbox"/>	
	ja	nein	unklar*
Fragestellung			
Gibt es (eine) präzise formulierte Forschungsfrage(n)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informationsgewinnung			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden die für die Fragestellung relevanten Datenquellen genutzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Einschluß-, Ausschlußkriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende patientenzentrierte Ergebnisparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewertung der Informationen			
Ist die Bewertung von Studien nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde die Bewertung nach Validitätskriterien durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlußgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informationssynthese			
Wurde die Wahl des Informationssyntheseverfahrens begründet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Bei Meta-Analyse:</i>			
Wurde die Auswahl des Meta-Analyse-Verfahrens begründet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden alle relevanten Outcomes berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Bei qualitativer Synthese:</i>			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlußfolgerungen			
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird die bestehende Evidenz in den Empfehlungen angemessen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein "grading" der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Limitationen der Aussagekraft der Ergebnisse / Schlußfolgerungen kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

* Bzw. nicht anwendbar

Checkliste 1b: Systematische Reviews			
Quelle: Solomon AJ, Gersh BJ. Management of chronic stable angina: medical therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty, and coronary artery bypass graft surgery. Lessons from the randomized trials. Ann Intern Med 1998;128:216-2			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:		Anderes Dokument <input checked="" type="checkbox"/>	
systematischen Review <input type="checkbox"/>	Meta-Analyse <input type="checkbox"/>	ja	nein unklar*
Fragestellung			
Gibt es (eine) präzise formulierte Forschungsfrage(n)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informationsgewinnung			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden die für die Fragestellung relevanten Datenquellen genutzt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Einschluß-, Ausschlußkriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende patientenzentrierte Ergebnisparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewertung der Informationen			
Ist die Bewertung von Studien nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde die Bewertung nach Validitätskriterien durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlußgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Informationssynthese			
Wurde die Wahl des Informationssyntheseverfahrens begründet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Bei Meta-Analyse:</i>			
Wurde die Auswahl des Meta-Analyse-Verfahrens begründet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden alle relevanten Outcomes berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Bei qualitativer Synthese:</i>			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlußfolgerungen			
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird die bestehende Evidenz in den Empfehlungen angemessen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein "grading" der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Limitationen der Aussagekraft der Ergebnisse / Schlußfolgerungen kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

* Bzw. nicht anwendbar

Checkliste 1a: Kontextdokumente			
Quelle: Johansson SR, Brorsson B, Bernstein SJ. Coronary Artery Bypass Graft and Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 1994			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht: <input checked="" type="checkbox"/>	Praxisleitlinie <input type="checkbox"/>	Anderes Dokument <input type="checkbox"/>	
Adressaten:			
Entscheidungsträger: <input checked="" type="checkbox"/>	Kliniker: <input checked="" type="checkbox"/>	Patienten: <input type="checkbox"/>	Anderere: <input type="checkbox"/>
Fragestellung und Kontext	ja	nein	unklar*
Wird eine "Policy Question" formuliert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:			
Epidemiologie der Zielerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy / Risiko	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lebensqualität	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kontraindikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilisation / Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkte	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischer, ethischer, juristischer Impact	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Ein- bzw. Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde eine Bewertung der eingeschlossenen Studien durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ergebnisse			
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird die bestehende Evidenz in den Empfehlungen angemessen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein "grading" der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ist ein "Update" der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Entwicklungsstand der Technologie (inklusive Marktzulassung)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

* Bzw. nicht anwendbar

Checkliste 1a: Kontextdokumente			
Quelle: Cardiac Surgery and Interventional Cardiology Committee. Cardiac surgery and interventional cardiology for adults. The Hague:Health Council of the Netherlands, 1995			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um: HTA-Bericht: <input checked="" type="checkbox"/> Praxisleitlinie <input type="checkbox"/> Anderes Dokument <input type="checkbox"/>			
Adressaten: Entscheidungssträger: <input checked="" type="checkbox"/> Kliniker: <input type="checkbox"/> Patienten: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>			
Fragestellung und Kontext	ja	nein	unklar*
Wird eine "Policy Question" formuliert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:			
Epidemiologie der Zielerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Efficacy / Risiko	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Effectiveness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lebensqualität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Indikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Utilisation / Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
sozioökonomischer, ethischer, juristischer Impact	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Ein- bzw. Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Wurde eine Bewertung der eingeschlossenen Studien durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Wurden ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ergebnisse			
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird die bestehende Evidenz in den Empfehlungen angemessen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein "grading" der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ist ein "Update" der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Entwicklungsstand der Technologie (inklusive Marktzulassung)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

* Bzw. nicht anwendbar

Checkliste 1a: Kontextdokumente			
Quelle: Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CÉTS). Percutaneous transluminal coronary angioplasty – update of applications and standards for utilization. Montreal: CÉTS, 1997			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht: <input checked="" type="checkbox"/>	Praxisleitlinie <input type="checkbox"/>	Anderes Dokument <input type="checkbox"/>	
Adressaten:			
Entscheidungsträger: <input checked="" type="checkbox"/>	Kliniker: <input type="checkbox"/>	Patienten: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>
Fragestellung und Kontext	ja	nein	unklar
Wird eine "Policy Question" formuliert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:			
Epidemiologie der Zielerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy / Risiko	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lebensqualität	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kontraindikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilisation / Praxisvariation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkte	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischer, ethischer, juristischer Impact	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Ein- bzw. Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde eine Bewertung der eingeschlossenen Studien durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Wurden ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ergebnisse			
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird die bestehende Evidenz in den Empfehlungen angemessen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein "grading" der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist ein "Update" der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Entwicklungsstand der Technologie (inklusive Marktzulassung)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Checkliste 1a: Kontextdokumente			
Quelle: Sculpher MJ, Petticrew M, Kelland JL, Elliott RA, Holdright DR, Buxton MJ. Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review of effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions. Health Technology Assessment 1998;2(10):1-171			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht: <input checked="" type="checkbox"/>	Praxisleitlinie <input type="checkbox"/>	Anderes Dokument <input type="checkbox"/>	
Adressaten:			
Entscheidungsträger: <input checked="" type="checkbox"/>	Kliniker: <input checked="" type="checkbox"/>	Patienten: <input type="checkbox"/>	Anderere: <input type="checkbox"/>
Fragestellung und Kontext	ja	nein	unklar*
Wird eine "Policy Question" formuliert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:			
Epidemiologie der Zielerkrankung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy / Risiko	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lebensqualität	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilisation / Praxisvariation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkte	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischer, ethischer, juristischer Impact	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Einschluß- bzw. Ausschlußkriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde eine Bewertung der eingeschlossenen Studien durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden ausgeschlossene Studien mit Ausschlußgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ergebnisse			
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird die bestehende Evidenz in den Empfehlungen angemessen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein "grading" der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ist ein "Update" der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
Epidemiologie der Zielkondition?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entwicklungsstand der Technologie (inklusive Marktzulassung)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

* Bzw. nicht anwendbar

Checkliste 1a: Kontextdokumente			
Quelle: Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent W, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S. ACC / AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). J Am Coll Cardiol 1999;34:1262-1341.			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht: <input type="checkbox"/>	Praxisleitlinie <input checked="" type="checkbox"/>	Anderes Dokument <input type="checkbox"/>	
Adressaten:			
Entscheidungsträger: <input type="checkbox"/>	Kliniker: <input checked="" type="checkbox"/>	Patienten: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>
Fragestellung und Kontext	ja	nein	unklar*
Wird eine "Policy Question" formuliert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:			
Epidemiologie der Zielerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy / Risiko	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lebensqualität	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kontraindikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilisation / Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkte	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischer, ethischer, juristischer Impact	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Einschluß- bzw. Ausschlußkriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde eine Bewertung der eingeschlossenen Studien durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden ausgeschlossene Studien mit Ausschlußgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ergebnisse			
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird die bestehende Evidenz in den Empfehlungen angemessen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein "grading" der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist ein "Update" der Publikation eingeplant?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
Epidemiologie der Zielkondition?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entwicklungsstand der Technologie (inklusive Marktzulassung)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

* Bzw. nicht anwendbar

Reviewer dieser Übersicht

Internes Reviewverfahren:

Dr. med. Antonius Helou, M.S.P., Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Medizinische Hochschule Hannover

Dr. med. Stefan Teske, Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Medizinische Hochschule Hannover

Externes Reviewverfahren:

OA Dr. med. Klaus Pethig, Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover