

Health Technology Assessment

Schriftenreihe des Deutschen Instituts für
Medizinische Dokumentation und Information
im Auftrag des Bundesministeriums für
Gesundheit und Soziale Sicherung

Reihenherausgeber:

Friedrich Wilhelm Schwartz

Ansgar Gerhardus

Johannes Köbberling

Heiner Raspe

J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Band 31

Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit

Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität und gesundheitsökonomische Bewertung

Herausgeber: Dr. med. Vitali Gorennoi, MPH und Uwe Siebert, MPH, MSc

Autoren:

Dr. med. Vitali Gorennoi, MPH¹, Uwe Siebert, MPH, MSc^{2,3}, PD Dr. med. Matthias Perleth, MPH⁴, Dr. Michael Brundobler, MPH², Ch.-Markos Dintsios¹, PD Dr. med. Volker Krauss⁵, Dr. med. Johannes Rieber⁵, Prof. Dr. Jürgen Wasem⁶, Prof. Dr. Reiner Leidl⁷

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

² Bayerische Forschungs- und Koordinierungsstelle Public Health, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

³ Institute for Technology Assessment, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston and Program on the Economic Evaluation of Medical Technology (PEEMT), Harvard Center for Risk Analysis, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston

⁴ AOK-Bundesverband, Stabsbereich Medizin, Berlin

⁵ Kardiologie, Medizinische Klinik-Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

⁶ Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen, Standort Essen

⁷ Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, Ludwig-Maximilians-Universität München und Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg



Asgard-Verlag · Sankt Augustin

In der Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung werden Forschungsergebnisse, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt der jeweiligen Autorin bzw. dem jeweiligen Autor.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Alle Rechte vorbehalten.

© 2003 by Asgard-Verlag Dr. Werner Hippe GmbH,

Einsteinstraße 10 · 53757 Sankt Augustin

Telefon (0 22 41) 31 64-0

Telefax (0 22 41) 31 64 36

Internet: www.asgard.de

E-Mail: Info@asgard.de

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme.

Titel-Nummer 270031

ISBN 3-537-27031-3

Druck: ICS Kommunikations-Service GmbH, Bergisch Gladbach

Gedruckt auf säurefreiem, alterungsbeständigem und chlorfreiem Papier.

Inhaltsverzeichnis:

| | |
|---|----|
| English Abstracts | XV |
| A. Abstracts | 1 |
| B. Executive Summaries..... | 5 |
| Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität | 5 |
| Gesundheitsökonomische Bewertung - Ein HTA-Update | 11 |
| C Hauptdokument..... | 17 |
| Gemeinsamer Teil | 17 |
| C.1 Policy Question | 18 |
| C.2 Einführung..... | 21 |
| C.2.1 Beschreibung der Zielkondition | 21 |
| C.2.1.1 Definition | 21 |
| C.2.1.2 Ätiologie und Pathogenese | 21 |
| C.2.1.3 Klinik | 21 |
| C.2.1.4 Diagnostik | 23 |
| C.2.1.5 Prävention und Therapie | 24 |
| C.2.1.6 Prognose..... | 25 |
| C.2.1.7 Epidemiologie und Kosten der KHK | 25 |
| C.2.2 Beschreibung der Technologie | 26 |
| C.2.2.1 Geschichtliche Entwicklung..... | 26 |
| C.2.2.2 Technik der Ballondilatation | 27 |
| C.2.2.2.1 Durchführung einer Ballondilatation | 27 |
| C.2.2.2.2 Komplikationen..... | 28 |
| C.2.2.3 Technik der Stentimplantation..... | 30 |
| C.2.2.3.1 Technische Eigenschaften und Stenttypen | 30 |
| C.2.2.3.2 Durchführung einer Stentimplantation | 31 |
| C.2.2.3.3 Komplikationen..... | 32 |
| C.2.2.4 Neuere technische Entwicklungen | 32 |
| C.2.2.4.1 Intravaskuläre Ultraschall-Sonographie | 32 |
| C.2.2.4.2 Intrakoronare Druck- und Flussgeschwindigkeitsmessung | 33 |
| C.2.2.4.3 Hohe Expansionsdrücke | 33 |
| C.2.2.4.4 Verbesserung der antithrombotischen Therapie | 33 |
| C.2.2.4.5 Behandlung und Vorbeugung der In-Stent-Restenosen..... | 34 |
| C.2.2.5 Lebenszyklus der Technologien..... | 35 |
| C.2.2.6 Sozioökonomische Aspekte der Technologienanwendung | 36 |
| C.2.3 Strategien der PTCA und des Stenting | 37 |
| C.2.4 Aggressivität der Strategien der PTCA und des Stenting..... | 38 |
| C.2.5 Zusammenfassung des früheren HTA-Reports und Notwendigkeit eines Updates | 39 |
| I Medizinischer Teil..... | 43 |
| I C.3 Forschungsfragen | 44 |
| I C.4 Methodik | 45 |
| I C.4.1 Informationsquellen und Recherchen..... | 45 |
| I C.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien | 45 |
| I C.4.3 Parameter der Datenerhebung aus den Studien..... | 46 |
| I C.4.3.1 Studiendesign und Besonderheiten der Technologien | 46 |
| I C.4.3.2 Charakteristika der Patienten und Läsionen | 47 |
| I C.4.3.3 Studienqualität und Berichtsqualität | 47 |
| I C.4.3.4 Ergebnisparameter..... | 48 |

| | |
|--|-----|
| I C.4.4 Auswertung und Bewertung der Studien..... | 51 |
| I C.5 Ergebnisse..... | 53 |
| I C.5.1 Beschreibung der systematischen Übersichten und der Meta-Analysen | 53 |
| I C.5.1.1 NHS R&D HTA Programme: Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review | 53 |
| I C.5.1.2 Primary Stent Implantation Compared with Primary Balloon Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials..... | 54 |
| I C.5.1.3 Zusammenfassung..... | 55 |
| I C.5.2 Allgemeine Studienergebnisse..... | 56 |
| I C.5.2.1 Studienübersicht | 56 |
| I C.5.2.1.1 Allgemeine Daten..... | 56 |
| I C.5.2.1.2 Studiendesign | 57 |
| I C.5.2.1.3 Technologie des Stenting..... | 57 |
| I C.5.2.1.4 Technologie der PTCA..... | 58 |
| I C.5.2.1.5 Medikamentöse Begleittherapie..... | 59 |
| I C.5.2.1.6 Patienten und Läsionen | 59 |
| I C.5.2.1.7 Methodik (Berichtsqualität, Präzision und interne Validität)..... | 61 |
| I C.5.2.1.8 Angiographische Ergebnisse..... | 63 |
| I C.5.2.1.9 Klinische Ergebnisse..... | 65 |
| I C.5.2.2 Informationssynthese aller Studien | 70 |
| I C.5.2.2.1 Zusammenhänge zwischen angiographischen Parametern der Gefäßdehnung | 70 |
| I C.5.2.2.2 Zusammenhang zwischen angiographischen und klinischen Ergebnissen..... | 70 |
| I C.5.2.2.3 Ergebnisse der „best-case“ und der „worst-case“ Meta-Analysen | 72 |
| I C.5.2.3 Aufteilung der Studien in Technologiomodifikationen und Indikationsbereiche | 73 |
| I C.5.3 Studienergebnisse nach Indikationsbereichen und Technologiomodifikationen | 77 |
| I C.5.3.1 Stenting vs. PTCA bei de novo Läsionen in großen Koronargefäßen | 77 |
| I C.5.3.1.1 Beschreibung der Einzelstudien..... | 77 |
| I C.5.3.1.2 Informationssynthese | 86 |
| I C.5.3.2 Stenting vs. PTCA bei de novo Läsionen in kleinen Koronargefäßen | 91 |
| I C.5.3.2.1 Beschreibung der Einzelstudien..... | 91 |
| I C.5.3.2.2 Informationssynthese | 94 |
| I C.5.3.3 Stenting vs. PTCA bei Restenosen nach Angioplastie..... | 96 |
| I C.5.3.4 Stenting vs. PTCA bei Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen..... | 98 |
| I C.5.3.5 Stenting vs. PTCA bei chronischen Verschlüssen | 99 |
| I C.5.3.5.1 Beschreibung der Einzelstudien..... | 99 |
| I C.5.3.5.2 Informationssynthese | 103 |
| I C.5.3.6 Stenting vs. PTCA bei akutem Myokardinfarkt..... | 106 |
| I C.5.3.6.1 Beschreibung der Einzelstudien..... | 106 |
| I C.5.3.6.2 Informationssynthese | 111 |
| I C.5.3.7 Routine-Stenting vs. PTCA mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting..... | 114 |
| I C.5.3.7.1 Beschreibung der Einzelstudien..... | 114 |
| I C.5.3.7.2 Informationssynthese | 116 |
| I C.5.3.8 Routine-Stenting vs. PTCA mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting..... | 117 |

| | |
|--|-----|
| I C.5.3.8.1 Beschreibung der Einzelstudien..... | 117 |
| I C.5.3.8.2 Informationssynthese | 119 |
| I C.6 Diskussion..... | 122 |
| I C.6.1 Allgemeine Aspekte | 122 |
| I C.6.1.1 Methodik (Berichtsqualität, Studiendesign, Präzision, interne Validität) | 122 |
| I C.6.1.1.1 Studiendesign und Präzision der Studien..... | 122 |
| I C.6.1.1.2 Übertragbarkeit auf Bezugspopulationen und Technologiemodifikationen (interne Validität) | 123 |
| I C.6.1.2 Diskussion allgemeiner Studienergebnisse..... | 125 |
| I C.6.1.2.1 Angiographische Ergebnisse..... | 125 |
| I C.6.1.2.2 Klinische Ergebnisse | 127 |
| I C.6.1.3 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Studienergebnisse..... | 128 |
| I C.6.1.3.1 Population | 128 |
| I C.6.1.3.2 Randomisierungszeitpunkt | 128 |
| I C.6.1.3.3 Stenttypen | 129 |
| I C.6.1.3.4 Aggressivität des Stenting..... | 129 |
| I C.6.1.3.5 Aggressivität der Ballondilatation | 130 |
| I C.6.1.3.6 Indikationen zu befundabhängigem Stenting | 130 |
| I C.6.1.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) | 130 |
| I C.6.1.4.1 Generalisierbarkeit/Extrapolation | 131 |
| I C.6.1.4.2 Übertragbarkeit auf die Situation in Deutschland | 132 |
| I C.6.1.5 Zusammenfassung der Diskussion über die allgemeinen Aspekte . | 132 |
| I C.6.2 Diskussion nach Indikationsbereichen und Technologiemodifikationen | 134 |
| I C.6.2.1 Stenting vs PTCA bei de-novo Läsionen in großen Koronargefäßen | 134 |
| I C.6.2.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 134 |
| I C.6.2.1.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzlage | 136 |
| I C.6.2.2 Stenting vs. PTCA bei Läsionen in kleinen Koronargefäßen..... | 136 |
| I C.6.2.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 136 |
| I C.6.2.2.2 Robustheit der Ergebnisse | 137 |
| I C.6.2.2.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzlage | 138 |
| I C.6.2.3 Stenting vs PTCA bei Restenosen nach Angioplastie | 138 |
| I C.6.2.3.1 Zusammenfassung und Übertragbarkeit der Ergebnisse | 138 |
| I C.6.2.3.2 Robustheit der Ergebnisse und Evidenzlage..... | 138 |
| I C.6.2.4 Stenting vs PTCA bei Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen..... | 139 |
| I C.6.2.4.1 Zusammenfassung und Übertragbarkeit der Ergebnisse | 139 |
| I C.6.2.4.2 Robustheit der Ergebnisse und Evidenzlage..... | 139 |
| I C.6.2.5 Stenting vs. PTCA bei chronischen Verschlüssen | 140 |
| I C.6.2.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 140 |
| I C.6.2.5.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse | 141 |
| I C.6.2.5.3 Robustheit der Ergebnisse | 141 |
| I C.6.2.5.4 Evidenzlage..... | 142 |
| I C.6.2.6 Stenting vs. PTCA bei akutem Myokardinfarkt..... | 142 |
| I C.6.2.6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 142 |
| I C.6.2.6.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse | 143 |
| I C.6.2.6.3 Robustheit der Ergebnisse | 143 |
| I C.6.2.6.4 Evidenzlage..... | 144 |
| I C.6.2.7 Routine-Stenting vs. PTCA mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting..... | 145 |
| I C.6.2.7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 145 |

| | |
|--|-----|
| I C.6.2.7.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzlage | 145 |
| I C.6.2.8 Routine-Stenting vs. PTCA mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting..... | 145 |
| I C.6.2.8.1 Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 145 |
| I C.6.2.8.2 Robustheit der Ergebnisse | 146 |
| I C.6.2.8.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzlage | 146 |
| I C.6.2.9 Sonstige Indikationen..... | 146 |
| I C.6.2.9.1 Lange Läsionen..... | 146 |
| I C.6.2.9.2 In-Stent-Restenosen | 147 |
| I C.6.2.9.3 Transplantat-Vaskulopathie und Hauptstammstenosen..... | 147 |
| I C.6.2.10 Sonstige Technologieminimierungen..... | 147 |
| I C.6.2.10.1 Ballondilatation mit IVUS-geführten Kriterien zum befundabhängigen Stenting | 147 |
| I C.6.2.10.2 Direktes Stenting..... | 148 |
| I C.6.2.10.3 „Drug-Eluting Stents“ | 148 |
| I C.6.2.11 Zusammenfassung der Diskussion nach Indikationsbereichen und Technologieminimierungen..... | 148 |
| I C.6.3 Beantwortung der Forschungsfragen | 150 |
| I C.7 Schlussfolgerungen..... | 152 |
| II Gesundheitsökonomischer Teil | 153 |
| II C.3 Forschungsfragen | 154 |
| II C.4 Methodik | 155 |
| II C.4.1 HTA-Update | 155 |
| II C.4.2 Datenquellen und Recherche..... | 155 |
| II C.4.2.1 Internetsuche | 155 |
| II C.4.2.2 Expertenpanel | 156 |
| II C.4.2.3 Suchstrategie | 157 |
| II C.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien | 158 |
| II C.4.4 Systematische Kurzbeschreibung der eingeschlossenen Studien | 159 |
| II C.4.5 Bewertung der Studienqualität | 159 |
| II C.4.6 Darstellung der methodischen Ansätze und Datenextraktion ökonomischer Parameter..... | 160 |
| II C.4.7 Qualitative und quantitative Informationssynthese | 161 |
| II C.4.7.1 Währungskonversion und Inflationsbereinigung..... | 161 |
| II C.4.7.2 Gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft..... | 162 |
| II C.4.7.3 Tabellarische Synopsis | 162 |
| II C.4.7.4 Quantitative Synthese der Kosten und der Gesundheitseffekte | 163 |
| II C.4.7.5 Umrechnung der Zahlungsbereitschaft für das Outcome vermiedene Restenose | 163 |
| II C.4.8 Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen..... | 165 |
| II C.5 Ergebnisse | 166 |
| II C.5.1 Identifizierte Literatur..... | 166 |
| II C.5.1.1 Suchergebnis | 166 |
| II C.5.1.2 Eingeschlossene Studien | 166 |
| II C.5.1.3 Ausgeschlossene Studien..... | 168 |
| II C.5.2 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien..... | 170 |
| II C.5.2.1 Studien zur elektiven Intervention bei chronischer KHK..... | 170 |
| II C.5.2.2 Studien zur Intervention bei akutem Myokardinfarkt | 205 |
| II C.5.3 Bewertung der Studienqualität | 211 |

| | |
|--|-----|
| II C.5.4 Darstellung der methodischen Ansätze und Datenextraktion ökonomischer Parameter..... | 218 |
| II C.5.5 Qualitative und quantitative Informationssynthese | 237 |
| II C.5.5.1 Währungskonversion | 237 |
| II C.5.5.2 Tabellarische Synopsis | 237 |
| II C.5.5.3 Systematische Synthese der Kosten-Effektivitäts-Relationen | 245 |
| II C.6 Diskussion..... | 255 |
| II C.6.1 Limitationen..... | 257 |
| II C.6.1.1 Literaturrecherche und –auswahl | 257 |
| II C.6.1.2 Interventionsstrategien..... | 257 |
| II C.6.1.3 Studiendesign | 258 |
| II C.6.1.4 Kostenarten..... | 258 |
| II C.6.1.5 Währungstransformation..... | 259 |
| II C.6.1.6 Gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft und QALY-Konzept | 259 |
| II C.6.1.7 Studienqualität und Übertragbarkeit auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems..... | 260 |
| II C.6.1.8 Überversorgung und medizinische Indikation..... | 263 |
| II C.6.1.9 Implikationen für das Diagnosis Related Groups-System (DRG-System)..... | 264 |
| II C.6.2 Die Rolle entscheidungsanalytischer Modelle bei der Übertragung bzw. Durchführung von Kosten-Effektivitäts-Studien | 265 |
| II C.6.3 Diskussion der einzelnen Studien und Übertragbarkeit auf den Kontext des deutschen Versorgungssystems | 267 |
| II C.6.3.1 Stentanwendung bei der elektiven Intervention bei chronischer KHK..... | 270 |
| II C.6.3.2 Stentanwendung bei akutem Myokardinfarkt | 276 |
| II C7 Schlussfolgerungen und Empfehlungen..... | 279 |
| Danksagung | 283 |
| D Literatur..... | 285 |
| D.1 Literatur zum Kapitel „Einführung“ | 285 |
| D.2 Literatur zum medizinischen Teil..... | 292 |
| D.2.1 Allgemeine Literatur | 292 |
| D.2.2 Eingeschlossene Literatur..... | 298 |
| Berücksichtigte HTA-Dokumente und Meta-Analysen | 298 |
| Eingeschlossene RCTs | 299 |
| D.2.3 Ausgeschlossene Literatur..... | 304 |
| D.3 Literatur zum gesundheitsökonomischen Teil | 307 |
| D.3.1 Allgemeine Literatur | 307 |
| D.3.2 Eingeschlossene Studien..... | 318 |
| D.3.3 Ausgeschlossene Studien..... | 319 |
| Anhang | 323 |
| Anhang I: Medizinischer Teil..... | 325 |
| Anhang II: Gesundheitsökonomischer Teil | 349 |

Tabellenverzeichnis

Gemeinsamer Teil

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Einteilung der Symptomatik der stabilen Angina pectoris | 22 |
| Tabelle 2: Braunwald-Klassifikation der instabilen Angina pectoris | 22 |
| Tabelle 3: Einteilung von Stenosen nach dem Stenostyp | 23 |
| Tabelle 4: Klassifikation der Läsionen von Koronararterien..... | 23 |
| Tabelle 5: Klassifikation der Koronarperfusion | 24 |
| Tabelle 6: Klassifikation von Stenttypen | 31 |

I Medizinischer Teil

| | |
|---|----|
| Tabelle I-1: Quantitativ-angiographische Endpunkte | 48 |
| Tabelle I-2: „Best case“ Meta-Analyse. Follow-up nach 6-18 Monaten. | 72 |
| Tabelle I-3: „Worst-case“ Meta-Analyse. Follow-up nach 6-18 Monaten. | 72 |
| Tabelle I-4: Übersicht der Studienpopulationen und Modifikationen der Technologien | 74 |

II Ökonomischer Teil

| | |
|--|-----|
| Tabelle II-1: Internetseiten der berücksichtigten Institutionen..... | 156 |
| Tabelle II-2: Autoren, Titel und Quellenangaben der eingeschlossenen Studien ... | 167 |
| Tabelle II-3: Auflistung der ausgeschlossenen Publikationen unter Angabe des Ausschlussgrundes | 169 |
| Tabelle II-4: Bewertung der Qualität der einzelnen Studien anhand der Checkliste des "Kriterienkatalogs zur Bewertung der inhaltlichen und methodischen Studienqualität gesundheitsökonomischer Studien" ... | 213 |
| Tabelle II-5: Beurteilung der Studien nach dem Erfüllungsgrad der Qualitätsdimensionen | 217 |
| Tabelle II-6: Datenbank zu methodischen Merkmalen und Ergebnisparameter der eingeschlossenen Studien..... | 220 |
| Tabelle II-7: Vergleichende Darstellung der währungskonvertierten Kosten (€) und des medizinischen Nutzens (Effektivität) als wichtigste Ergebnisparameter | 239 |
| Tabelle II-8: Zusätzliche, eigene Berechnungen der inkrementellen Kosten und inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen (IKER)..... | 246 |
| Tabelle II-9: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relationen (IKER) für ereignisfreies Überleben (EFS).. | 249 |
| Tabelle II-10: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) pro vermiedene Zielgefäßrevaskularisation (TVR), Zielläsionsrevaskularisation (TLR), oder Revaskularisationen jeder Art einschließlich Bypass (Rev)..... | 249 |
| Tabelle II-11: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) für zusätzliches gerettetes Leben (LS)..... | 250 |
| Tabelle II-12: Inkrementelle Kosten versus inkrementelle vermiedene Revaskularisationen | 251 |
| Tabelle II-13: Inkrementelle Kosten versus inkrementelles ereignisfreies Überleben (EFS)..... | 253 |

Abbildungsverzeichnis

Gemeinsamer Teil

| | |
|---|----|
| Abbildung 1. Entwicklung der Herzinfarkt mortalität in Deutschland 1968 - 1999 (bis 1995- nur alte Bundesländer) | 25 |
| Abbildung 2. Lebenszyklus einer medizinischen Technologie | 35 |

I Medizinischer Teil

| | |
|---|----|
| Abbildung I-1. Anzahl der Patienten in den Studienarmen | 56 |
| Abbildung I-2. Mittlere Referenz-Durchmesser (mm) in den Studienarmen | 60 |
| Abbildung I-3. Mittlere Durchmesser-Stenose (%) in den Studienarmen vor Intervention | 61 |
| Abbildung I-4. Mittlere Durchmesser-Stenose (%) in den Studienarmen nach Intervention | 63 |
| Abbildung I-5. Mittlere Durchmesser-Stenose (%) in den Studienarmen im Follow-up | 64 |
| Abbildung I-6. Restenose-Rate (%) im Follow-up in den Studienarmen | 64 |
| Abbildung I-7. Mortalitätsraten in den Studienarmen | 67 |
| Abbildung I-8. Rate der Myokardinfarkte in den Studienarmen | 67 |
| Abbildung I-9. Re-PTCA-Raten in den Studienarmen | 68 |
| Abbildung I-10. CABG-Raten in den Studienarmen | 68 |
| Abbildung I-11. TVR-Raten in den Studienarmen | 69 |
| Abbildung I-12. Raten der kombinierten Endpunkte in den Studienarmen | 69 |
| Abbildung I-13. Zusammenhang zwischen Differenzen in DS den Studienarmen nach Intervention und im Follow-up (alle Studien). | 71 |
| Abbildung I-14. Zusammenhang zwischen Differenzen in DS den Studienarmen nach Intervention und im Follow-up (Studien mit Randomisierung vor Ballondilatation) | 71 |
| Abbildung I-15. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien für de novo Läsionen in großen Koronargefäßen | 86 |
| Abbildung I-16. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für de novo Läsionen in großen Koronargefäßen. Follow-up 6 Monate | 87 |
| Abbildung I-17. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für de novo Läsionen in großen Koronargefäßen. Follow-up 12 Monate. | 88 |
| Abbildung I-18. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für de novo Läsionen in großen Koronargefäßen. Follow-up 4-5 Jahre. | 89 |
| Abbildung I-19. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien für de novo Läsionen in kleinen Koronargefäßen | 94 |
| Abbildung I-20. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für de novo Läsionen in kleinen Koronargefäßen. Follow-up 6-16 Monate. | 95 |
| Abbildung I-21. Mittelwertdifferenz für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in der Studie für restenotische Koronarläsionen. | 97 |
| Abbildung I-22. Relative Risiken für klinische Outcomes in der Studie für restenotische Koronarläsionen. Follow-up 6 Monate. | 97 |
| Abbildung I-23. Mittelwertdifferenz für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in der Studie für Vena-Saphena-Bypass Stenosen. . | 98 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung I-24. Relative Risiken für klinische Outcomes in der Studie für Vena-Saphena-Bypass Stenosen. Follow-up 8 Monaten. | 98 |
| Abbildung I-25. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien für chronisch verschlossene Koronargefäße | 103 |
| Abbildung I-26. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für chronisch verschlossene Koronargefäße. Follow-up 4-9 Monate.. | 104 |
| Abbildung I-27. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für chronisch verschlossene Koronargefäße. Follow-up über 12 Monate. | 106 |
| Abbildung I-28. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen für Patienten nach akutem Myokardinfarkt..... | 111 |
| Abbildung I-29. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für Patienten nach akutem Myokardinfarkt. Follow-up nach 6 Monaten. | 112 |
| Abbildung I-30. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für Patienten nach akutem Myokardinfarkt. Follow-up nach 12 Monaten. | 113 |
| Abbildung I-31. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für Stenting bei akutem Myokardinfarkt. Follow-up 2 Jahre..... | 114 |
| Abbildung I-32. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting | 116 |
| Abbildung I-33. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting. Follow-up 6-12 Monaten..... | 116 |
| Abbildung I-34. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting. | 120 |
| Abbildung I-35. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting. Follow-up 6-12 Monaten. | 120 |

II Ökonomischer Teil

| | |
|--|-----|
| Abbildung II-1. Kosten-Effektivität in bezug auf die absolute Risikoreduktion (in %) für Revaskularisation. Studien zur elektiven Intervention und zur Intervention bei akutem Myokardinfarkt (MI). | 252 |
| Abbildung II-2. Kosten-Effektivität in bezug auf inkrementelles freies Überleben (in absoluten Prozentpunkten). Studien zur elektiven Intervention und zur Intervention bei akutem Myokardinfarkt (MI) | 254 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| €/EFS | Euro pro ereignisfreies Überleben (event-free survival) |
| €/LS | Euro pro gerettetes Leben (life saved) |
| €/LYS | Euro pro gerettetes Lebensjahr (life-year saved) |
| €/QALY | Euro pro qualitätskorrigiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year) |
| €/Rev | Euro pro vermiedene Revaskularisation |
| €/TLR | Euro pro vermiedene Revaskularisation der Zielläsion (target lesion revascularization) |
| €/TVR | Euro pro vermiedene Revaskularisation des Zielgefäßes (target vessel revascularization) |
| ACC | American College of Cardiology |
| ACE-Hemmer | Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer |
| AHA | American Heart Association |
| AMI | Akuter Myokardinfarkt |
| AP | Angina pectoris |
| A\$ | Australische Dollar |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| BCOHTA | British Columbia Office of Health Technology Assessment |
| CABG | Koronararterien-Bypass (coronary artery bypass graft) |
| CCOHTA | Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment |
| CCR | Verhältnis zwischen Kosten und Gebühren (cost-to-charge ratio) |
| CCS | Canadian Cardiovascular Society |
| CÉTS | Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec |
| CFR | Koronare Flussreserve (coronary flow reserve) |
| CI | Konfidenzintervall (confidence interval) |
| CK-MB | Kreatin-Kinase, Typ MB (Herzmuskelzellen) |
| CND\$ | Kanadische Dollar |
| CRD | Centre for Reviews and Dissemination |
| CSE-Hemmer | Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer |
| CVA | Cerebrovascular Accident (Schlaganfall) |
| CVR | Coronary flow velocity reserve |
| D | Klinisches Ereignis "Death" (Tod) |

| | |
|---------|---|
| DARE | Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness |
| Dfl | Holländische Gulden |
| DGK | Deutsche Gesellschaft für Kardiologie |
| DM | Deutsche Mark |
| DRG | Diagnosis Related Groups |
| DS | Diameterstenose (in Prozent des Referenz-Gefäßdurchmessers) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EFS | Ereignisfreies Überleben (event-free survival) |
| EP | Endpunkt |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HEED | Health Economic Evaluation Database |
| HSRPROJ | Health Services Research Projects in Progress |
| HSTAT | Health Services/Technology Assessment Texts |
| HTA | Gesundheitstechnologiebewertung (Health Technology Assessment) |
| ICD | International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death |
| ICUS | Intrakoronarer Ultraschall (intracoronary ultrasound) |
| INAHTA | International Network of Agencies for Health Technology Assessment |
| IVUS | Intravaskulärer Ultraschall |
| JAMA | Journal of the American Medical Association |
| k.A. | keine Angabe |
| KEA | Kosten-Effektivitäts-Analyse |
| KER | Kosten-Effektivitäts-Relation |
| KH | Krankenhaus |
| KHE | Koronare Herzerkrankung |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KI | Kontraindikation |
| LJ | Lebensjahr |
| LS | Gerettetes Leben (life saved) |
| LV-EF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| MACE | Major Adverse Cardiac Event (je nach Definition z.B. Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation oder erneute Angioplastie) |
| MI | Myokardinfarkt |

| | |
|---------|---|
| MLD | Minimaler Gefäßlumendurchmesser (minimal lumen diameter) |
| MVLR | Multivariate logistische Regression |
| NEJM | New England Journal of Medicine |
| NHS | National Health Service |
| NNT | Number needed to treat |
| NS/n.s. | Nicht signifikant |
| OECD | Organisation for Economic Co-operation and Development |
| PCI | Perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention) |
| PTCA | Perkutane transluminale Koronarangioplastie (Percutaneous transluminal coronary angioplasty) |
| QALY | Qualitätskorrigiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year) |
| QCA | Quantitative Koronarangiographie |
| QpR | Verhältnis der zusätzlichen qualitätskorrigierten Lebensjahre pro vermiedenes Restenoseereignis |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial) |
| RD | Durchmesser des Referenz-Gefäßes |
| Re-PCI | Wiederholte perkutane koronare Intervention (PCI) |
| Re-PTCA | Wiederholte perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) |
| Rev | Revaskularisation |
| RR | Restenose-Rate (%) |
| RS | % Residual Stenose (in % des Referenz-Gefäßdurchmessers) |
| SBU | Swedish Council on Technology Assessment |
| SD | Standardabweichung (standard deviation) |
| TIMI | Thrombolysis in Myocardial Infarction Study |
| TLPR | Perkutane Revaskularisation der Zielläsion (target lesion percutaneous revascularization) |
| TLR | Revaskularisation der Zielläsion (target lesion revascularization) |
| tPA | Gewebe-Plasminogenaktivator (tissue plasminogen activator) |
| TVR | Zielgefäßrevaskularisation (target vessel revascularization) |
| USD | US-Dollar |
| vR | Vermiedenes Restenoseereignis |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| WMD | Weighted Mean Differences |

Glossar

| | |
|--------------------------|--|
| Abciximab | Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonist; vermindert Thrombozytenaggregation |
| Akutes koronares Syndrom | Manifestation einer koronaren Herzerkrankung mit pektanginösen Beschwerden, EKG-Veränderungen oder Erhöhung der kardialen Schädigungsmarkern |
| Angiographie | Radiologische Technik der Gefäßdarstellung unter Verwendung von Kontrastmittel |
| Angioplastie | Gefäßdilataion |
| Atherosklerose | chronisch fortschreitende degenerative Veränderung der Gefäßwand mit Einlagerung von verschiedenen Substanzen wie Cholesterin, Fettsäuren, Kalk. |
| Bailout Stenting | Einsatz eines Stents als Notfallbehandlung während einer PTCA z.B. wegen drohendem Verschluss eines Gefäßes |
| Braunwald Classification | Klinische Klassifikation der Angina pectoris |
| Herzkatheter | Einführen eines Katheters zur Untersuchung des Herzens oder seiner Kranzarterien. |
| Clopidogrel | Medikament aus der Gruppe der Thienopyridine zur Verminderung der ADP abhängigen Aktivierung der Thrombozyten (Blutplättchen) |
| Dissektion | Ablösung der Gefäßintima und Media |
| Elektiv | geplant, nicht notfallmäßig |
| Elektives Stenting | Implantation eines Stents ohne notfallmäßige Indikation |
| Ergometrie | Diagnostischer Test zur Feststellung belastungsabhängiger EKG-Veränderungen |
| Ischämie | Minderdurchblutung |
| Lumen | Raum innerhalb eines Blutgefäßes |
| Medline | Datenbank medizinischer Zeitschriftenartikel |

| | |
|----------------------|--|
| Meta-Analyse | Methode der statistischen Synthese von Ergebnissen verschiedener Studien |
| Myokardinfarkt | Herzinfarkt; Absterben von Teilen des Herzmuskels durch Sauerstoffmangel |
| Myokard | Herzmuskel |
| Ostiale Läsion | Läsion am Abgang einer Koronararterie |
| Plättchen | Thrombozyten: Blutbestandteile, die an Thrombusbildung beteiligt sind |
| Primärprophylaxe | Versuch der Vermeidung des erstmaligen Auftretens eines Ereignisses |
| Provisional Stenting | Verwendung eines Stents bei unzureichenden Ergebnissen einer Ballondilatation |
| Reokklusion | Wiederauftreten eines kompletten Gefäßverschlusses |
| Restenose | Wiederauftreten der Verengung eines Gefäßabschnittes |
| retrograd | hier: gegen den Blutstrom, |
| Revaskularisation | Wiederherstellung oder Verbesserung des Blutflusses durch ein Gefäß |
| Sekundärprophylaxe | Versuch der Vermeidung des wiederholten Auftretens eines Ereignisses |
| Stille Ischämie | Ischämie ohne typische Angina pectoris; z.B. durch EKG-Veränderung während Ergometrie erkennbar |
| Stent | künstliche rohrförmiges Implantat zum Offenhalten eines Gefäßlumens |
| Thrombus | Blutgerinnsel |
| Ticlopidin | Medikament aus der Gruppe der Thienopyridine zur Verminderung der ADP abhängigen Aktivierung der Thrombozyten (Blutplättchen) |
| TIMI-Klassifizierung | Einteilung der Koronarperfusion in 4 Klassen eingeteilt, um eine semiquantitative Abschätzung der Graduierung zu erreichen (thrombolysis in myocardial infarction) |

English Abstracts

A Systematic Review of Clinical Effectiveness

Gorenoi V, Dintsios ChM, Perleth M

Background and Research Questions: Coronary artery stents are increasingly used in interventional cardiology for the treatment of coronary heart disease. However, many cardiologists warn against the uncritical and routine use of stents (strategy of routine stenting). This refers firstly to the clinical benefit of stents but also to the higher costs compared to balloon angioplasty. Alternatively, more aggressive strategies of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) have been proposed, which include more aggressive balloon angioplasty itself and stent implantation by pre-defined sub-optimal results of vessel stretching.

To create evidence-based strategies for optimal angioplastic coronary interventions, the following questions were formulated: 1) Which relation exist a) between applied interventions and primary effect (vessel stretching), b) between primary effect and clinical events, c) between aggressiveness of interventions and outcome. 2) For which indications and technology modifications is the strategy of routine stenting more effective than the strategy of PTCA including provisional stenting? 3) Which strategies of PTCA including provisional stenting are equally or more effective than routine stenting? 4) To what extent are the results of the studies transferable to other than study populations and to the current situation in Germany? 5) How is the quality of the evidence with respect to clinical effectiveness for these interventions?

Methods: A systematic review of the literature on clinical effectiveness was undertaken as an updated and extend review of an earlier HTA report. The most important biomedical databases were searched (MEDLINE, EMBASE, HealthStar, Cochrane Library) beginning from 1998. Inclusion criteria were randomised controlled trials, systematic reviews and meta-analyses. The studies were generally evaluated, then classified according to applied technology modifications and clinical indications. After appraisal of methodical quality included studies were qualitatively and quantitatively summarised using meta-analysis.

Results: In this report one HTA-report, one meta-analysis and 38 randomised controlled trials (RCTs) from 53 publications were included. Altogether 12,103 randomised patients were studied. The follow-up time comprised 5 years.

1. After 4-12 months stent implantation resulted in a lower angiographical restenosis (defined as significant larger angiographic parameters of vessel stretching) than balloon angioplasty itself with a mean gain in diameter-stenosis of about 19% (95%CI: 14; 24%). A lower angiographical restenosis after routine stenting as compared to the respective PTCA strategy was associated with a marked reduction of re-PTCA-, tar-

get vessel revascularisation (TVR) rates and the rates of combined clinical endpoints (death or myocardial infarction or revascularisation) but with similar rates of mortality, acute myocardial infarctions and coronary artery bypass grafts (CABGs) in the single studies and in their meta-analysis („*best-case*“ *meta-analysis*). However, some PTCA strategies with provisional stenting resulted in similar angiographical restenosis and in similar rates of clinical events as compared to routine stenting, also in the single studies and in their meta-analysis („*worst-case*“ *meta-analysis*). Residual stenosis (RS, diameter-stenosis after the intervention) served as an indicator of the aggressiveness (or quality) of the intervention strategies and study outcomes were related to the aggressiveness of the interventions.

2. Routine stenting was more effective than less aggressive strategies of PTCA (with bailout stenting and stenting with RS>50%), with respect to angiographical restenosis after 4-12 months as well as to re-PTCA-, TVR rates and the rates of combined endpoints after 6-12 months for all clinical indications under investigation. An improvement in the angina pectoris status after stenting was demonstrated only after a follow-up period of 6 months. However, no reduction in mortality, acute myocardial infarction and CABG rates has been shown. The difference in the rate of revascularisations was still significant in patients with chronic occlusions and in patients after acute myocardial infarction after 2 years of follow-up as well as in patients with uncomplicated de novo lesions in large coronary arteries after 4-5 years of follow-up. A significant effect of stenting on the long-term rates of mortality, acute myocardial infarction, CABGs and on the angina pectoris status of the patients has not yet been proven.

The strategy of aggressive routine stenting was superior compared to the relatively aggressive PTCA strategies (in some studies with provisional stenting at RS>30%) in patients with de novo lesions and with chronic occlusions in large coronary arteries as well as in patients after acute myocardial infarction after 6-12 months. However, no significant difference was shown for de novo lesions in small coronary arteries.

3. Strategies of PTCA with a wide use of provisional stenting in comparison to not aggressive routine stenting (at least for de novo lesions) as well as strategies with „early recoil-“ or doppler criteria after PTCA for provisional stenting resulted after 6-12 months angiographically in stent-like restenosis and clinically in stent-like event rates. However they were accompanied by a high crossover rate to stenting of patients randomised to the PTCA group.

4. These results are transferable only to the stent types and dilatation strategies under review as well as to patients that fulfilled the inclusion criteria of the trials (i.e. non-complex lesions). Inclusion of less strictly selected patients would probably lead to a decrease of effect differences on the basis of increasing crossover rates by PTCA due to bailout-stenting. Concerning the technical standards the studies are transferable to the German context.

5. For many indications long-term results and data on angina pectoris symptoms are lacking. Further studies should investigate interventions for long and complex lesions, in-stent restenoses, more aggressive technology modifications of PTCA,

strategies using intravascular ultrasound (IVUS) as criteria for provisional stenting, direct stenting as well as new stent developments, such as „drug eluting stents“.

Conclusions: In clinical practice a choice should be made between routine use of stents or aggressive PTCA accompanied probably by a high rate of provisional stenting. The decision for provisional stenting after balloon angioplasty should be based on stronger angiographical, early recoil or doppler criteria of coronary flow. Also by stent implantation a sufficient and stable vessel stretching should be achieved. A high technical quality of interventions should be emphasised and the residual stenosis should serve as the important factor of the success. The aim of the intervention strategies should be a residual stenosis of less than 10% for routine stenting and of less than 20% for PTCA including stenting after sub-optimal results (RS>20-25%). By extrapolating the results to patients with more complex lesions and to more aggressive PTCA strategies less marked differences in results between PTCA and stenting should be expected. Further research in many indications and for newer technology modifications is needed.

Health Economic Assessment - A HTA Update

Siebert U, Brundobler M, Klauss V, Rieber J; Perleth M, Wasem J, Leidl R

Objective: Health economic assessment of coronary stenting in comparison with percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) without stenting for chronic and acute manifestations of coronary artery disease within the setting of the German healthcare system.

Methods: We performed an update of a 1999 German HTA Report on stenting versus PTCA. Only articles that compared both PTCA and stenting and also contained information on costs or cost-effectiveness of the evaluated technologies were included. Overall, 17 relevant articles not included in the previous HTA were identified and assessed in standardised summaries. In the quantitative synthesis of evidence, economic data were extracted from the studies and systematically compared across studies. Cost-effectiveness ratios were derived and then compared to external societal willingness-to-pay.

Results: In patients with coronary artery disease, elective stenting was cost-effective. This was due to a reduction in restenosis rates, which leads to fewer re-interventions, reduced future costs, and improved quality of life. Furthermore, new studies for stenting in emergency patients with acute myocardial infarction yielded sufficient evidence for the cost-effectiveness of this technology.

Conclusion: The studies evaluated in this HTA yielded further evidence for the cost-effectiveness of elective stenting in patients with coronary artery disease. Furthermore, it has been shown that primary stenting should also be cost-effective in patients with acute myocardial infarction.

A. Abstracts

Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität

Gorenoi V, Dintsios ChM, Perleth M

Fragestellung: In der modernen interventionellen Kardiologie werden mit zunehmender Häufigkeit Gefäßstützen, sogenannte Stents, zur Therapie der koronaren Herzkrankheit eingesetzt. Es wird allerdings von vielen Kardiologen vor einem unkritischen und routinemäßigen Einsatz von Stenting (Strategie des Routine-Stenting) gewarnt, was sich vor allem auf den klinischen Nutzen von Stents und auf die höheren Kosten im Vergleich zur Ballondilatation bezieht. Es werden alternativ hierzu aggressivere Strategien der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) vorgeschlagen, d.h. aggressivere Ballondilatation mit Stenting bei bestimmten suboptimalen Kriterien der Gefäßdehnung.

Um evidenz-basierte Strategien für optimale angioplastische Koronarinterventionen abzuleiten, sollten folgende Fragen beantwortet werden: 1) Welche allgemeinen Zusammenhänge bestehen a) zwischen den angewendeten Interventionen und dem primären Effekt (Gefäßdehnung), b) zwischen dem primären Effekt und den auftretenden klinischen Ereignissen, c) zwischen der Aggressivität der Interventionen und den erzielten Ergebnissen? 2) Bei welchen Indikationen und untersuchten Technologiemodifikationen ist die Strategie des Routine-Stenting wirksamer als die Strategie der Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting? 3) Welche Strategien der PTCA einschliesslich befundabhängiges Stenting sind genauso wirksam oder wirksamer als die Strategien des Routine-Stenting? 4) Inwieweit sind die Ergebnisse aus den Studien auf andere Populationen und auf die gegenwärtige Situation in Deutschland übertragbar? 5) Wie ist die Evidenzlage der relativen Wirksamkeit der beiden Interventionen einzuschätzen?

Methodik: Es wurde eine systematische Literaturrecherche zur klinischen Wirksamkeit als aktualisierte und erweiterte Review eines früheren HTA-Berichts durchgeführt. Die wichtigsten biomedizinischen Datenquellen (MEDLINE, EMBASE, HealthStar, Cochrane Library) wurden ab Jahrgang 1998 durchsucht. In die Analyse wurden randomisierte kontrollierte Studien, systematische Übersichten und Meta-Analysen eingeschlossen, Nach Durchsicht der Rechercheergebnisse wurden die Studien nach Technologiemodifikationen und Indikationsbereichen aufgeteilt, hinsichtlich ihrer methodischen Qualität überprüft und hinsichtlich ihrer Effekte qualitativ und quantitativ mit Hilfe von Meta-Analysen ausgewertet.

Ergebnisse: Dieser Report berücksichtigt einen neuen HTA-Bericht, eine Meta-Analyse und 38 randomisierte kontrollierte Studien (RCT's) aus 53 Publikationen. Es liegen Erfahrungen mit 12.103 randomisierten Patienten vor. Das Follow-up umfasst eine Spannweite von bis zu 5 Jahren.

1. Stentimplantation zeigte angiographisch nach 4-12 Monaten eine geringere angiographische Restenosierung (definiert als signifikant größere angiographische Parameter der Gefäßdehnung) als die Ballondilatation ohne Stenting mit einem durchschnittlichen Gewinn an Durchmesser-Stenose um 19% (95%CI: 14; 24%). Eine geringere angiographische Restenosierung beim Routine-Stenting im Vergleich zur jeweiligen PTCA-Strategie war in den einzelnen Studien sowie in der Meta-Analyse („best-case“ *Meta-Analyse*) mit einer deutlichen Reduktion der Re-PTCA-Raten, der TVR-Raten (Zielgefäßrevaskularisationen) und der Rate der kombinierten Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisation) assoziiert, dagegen aber mit relativ ähnlichen Mortalitäts-, Herzinfarkts- und CABG- (Bypass-Chirurgie) Raten. Allerdings führten einige Strategien der PTCA in einzelnen Studien und deren Meta-Analyse („worst-case“ *Meta-Analyse*) zu ähnlicher Restenosierung und klinischen Ereignisraten wie Routine-Stenting. Die Residual-Stenosen (RSs, Durchmesser-Stenosen nach Intervention) dienten als Indikator der Aggressivität (bzw. Qualität) der Interventionen und die Studienergebnisse hingen von der Aggressivität der Interventionsstrategien ab.

2. Strategien des Routine-Stenting waren wirksamer im Vergleich zu wenig aggressiven Strategien der PTCA (mit Bailout-Stenting und Stenting bei RS>50%), bezogen auf die angiographische Restenosierung nach 4-12 Monaten sowie auf die Re-PTCA-, die TVR-Raten und auf die Raten der kombinierten Ereignisse nach 6-12 Monaten für alle untersuchten Indikationsbereiche. Eine Verbesserung des Status der Angina pectoris beim Stenting wurde nur im 6-monatigen Follow-up nachgewiesen. Allerdings konnte keine Reduktion der Mortalitäts-, Herzinfarkt- und CABG-Raten festgestellt werden. Der Unterschied in den Revaskularisationsraten bleibt bei Patienten mit chronischen Verschlüssen und bei Patienten nach AMI nach 2 Jahren sowie bei Patienten mit nicht sehr komplizierten de novo Läsionen in großen Koronargefäßen nach 4-5 Jahren erhalten. Ein Einfluss auf die langfristigen Mortalitäts-, Herzinfarkt-, CABG-Raten und auf den Status der Angina pectoris ist durch Stenting bislang nicht nachgewiesen.

Die Entscheidung für die Strategie des aggressiven Routine-Stenting erwies sich auch aggressiveren PTCA-Strategien (in einigen Studien mit befundabhängigem Stenting bei RS>30%) bei Patienten mit de novo Läsionen und mit chronischen Verschlüssen in großen Koronargefäßen sowie bei Patienten nach AMI ebenfalls bei Läsionen in großen Herzkranzgefäßen nach 6-12 Monaten als überlegen, aber ähnlich der PTCA bei Läsionen in kleinen Koronargefäßen.

3. Strategien der PTCA mit breiterer Anwendung des befundabhängigen Stenting im Vergleich zum nicht sehr aggressiven Routine-Stenting (zumindest bei de novo Läsionen) sowie Strategien unter Verwendung von „early recoil-“ bzw. Doppler-Kriterien nach Ballondilatation zum befundabhängigen Stenting zeigten nach 6-12 Monaten angiographisch stent-ähnliche Restenosierung und klinisch stent-ähnliche Ereignisraten. Sie waren allerdings mit höheren Crossover-Raten für Stenting von in der PTCA-Gruppe randomisierten Patienten verbunden.

4. Die Ergebnisse sind nur auf die untersuchten Stenttypen, Dilatationsstrategien sowie auf die die Einschlusskriterien der Studien erfüllende Patienten (z.B. mit nicht komplizierten Läsionen) übertragbar. Die Einbeziehung von weniger selektierten Patienten würde wahrscheinlich durch die Steigerung der Crossover-Rate bei PTCA wegen Bailout-Stenting zu einer Minderung der Effektunterschiede führen. Die Studien dürften, was den technischen Standard betrifft, auf die deutsche Situation übertragbar sein.

5. Es fehlen für viele Indikationsbereiche Langzeitergebnisse und Daten zum percutanösen Status. Interventionen bei längeren komplexen Läsionen und bei Restenosen im Stent, noch aggressivere Technologiemodifikationen der PTCA, Strategien mit Verwendung von IVUS-Kriterien zum befundabhängigen Stenting, die Technologie des direkten Stenting sowie die Anwendung von neueren Stenttypen und von „Drug Eluting Stents“ sollten noch weiter untersucht werden.

Schlussfolgerungen: In der Praxis sollten Ärzte zwischen dem routinemäßigen Einsatz von Stents oder der aggressiven PTCA mit einem vermutlich höherem Anteil von befundabhängigem Stenting entscheiden. Die Anwendung strenger angiographischer-, „early recoil-“ oder Doppler-Kriterien nach Durchführung der Ballondilatation zum befundabhängigen Stenting ist angebracht. Auch bei der Stentimplantation sollte eine ausreichende und stabile Gefäßdehnung erzielt werden. Der technischen Qualität der Interventionen soll eine gebührende Rolle eingeräumt werden, dabei sollte die Residualstenose als wichtiger Parameter der Ergebnissqualität dienen. Angestrebt wird zumindest eine Residualstenose von unter 10% beim Stenting und von unter 20% bei Ballondilatation mit Stenting bei suboptimalen ($RS > 20-25\%$) Ballondilatationsergebnissen. Bei Übertragung der Ergebnisse auf Patienten mit komplizierteren Läsionen und auf aggressivere PTCA-Strategien ist zumindest mit einer Minderung der Ergebnisunterschiede zu rechnen. Es besteht ein Forschungsbedarf in vielen Indikationsbereichen und für viele neuere Technologiemodifikationen.

Gesundheitsökonomische Bewertung – Ein HTA-Update

Siebert U, Brundobler M, Klauss V, Rieber J; Perleth M, Wasem J, Leidl R

Ziel: Gesundheitsökonomische Bewertung des Einsatzes koronarer Stents im Vergleich zur perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) ohne Stentanwendung, bei chronischen und akuten Manifestationen der koronaren Herzkrankheit (KHK) und unter den Gegebenheiten des deutschen Gesundheitswesens.

Methoden: Wir führten ein Update eines deutschen HTA-Berichtes zum Thema Stenting versus PTCA aus dem Jahr 1999 durch. Nur Artikel, die Stenting mit PTCA verglichen und Informationen zu den Kosten oder der Kosteneffektivität beider Verfahren enthielten, wurden einbezogen. Insgesamt wurden 17 neue relevante Artikel identifiziert und in Form von standardisierten Kurzberichten bewertet. Im Rahmen einer quantitativen Evidenzsynthese wurden die ökonomische Daten der einzelnen Studien extrahiert und - wo dies möglich war - in ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis umgerechnet. Die Ergebnisse der Studien wurden einem systematischen Vergleich unterzogen und zudem die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse einer externen gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft gegenübergestellt.

Ergebnisse: Bei Patienten mit KHK erwies sich elektives Stenting als kosteneffektiv. Dies war hauptsächlich bedingt durch eine Reduktion der Restenoseraten, welche zu einer Verminderung der Zahl notwendiger Reinterventionen, zu einer Reduktion zukünftiger Folgekosten und zu einer Erhöhung der Lebensqualität führte. Anhand verschiedener neuer Studien konnte gezeigt werden, dass auch für Stenting bei Notfall-Patienten mit akutem Myokardinfarkt ausreichende Evidenz vorliegt, um diese Technologie als kosteneffektiv einstufen zu können.

Schlussfolgerung: Die im Rahmen dieses HTAs identifizierten neueren Studien lieferten weitere Evidenz für die Kosteneffektivität von elektivem Stenting bei Patienten mit KHK. Ferner ist in einem großen Teil der Patientenpopulation auch die primäre Stentimplantation nach akutem Myokardinfarkt als kosteneffektiv zu bewerten.

B. Executive Summaries

Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität

Gorenoi V, Dintsios ChM, Perleth M

Fragestellung

In der interventionellen Kardiologie werden mit zunehmender Häufigkeit Gefäßstützen, sogenannte Stents, zur Therapie der koronaren Herzkrankheit eingesetzt. Stenting wurde anfangs in Notfallsituationen (z.B. Dissektionen) nach Ballondilatation angewendet und erst später als eine geplante Intervention. Die Zahl der Stentimplantationen hat dramatisch zugenommen. Es wird allerdings von vielen Kardiologen vor einem unkritischen Einsatz von Stents gewarnt. Dies bezieht sich zum einen auf den klinischen Nutzen von Stents, zum anderen auf die höheren Kosten im Vergleich zur Ballondilatation. Es werden alternativ hierzu aggressivere Strategien der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) vorgeschlagen, d.h. aggressivere Ballondilatation mit Stenting bei bestimmten suboptimalen Kriterien der Gefäßdehnung.

Ziel dieser Studie war es, im Rahmen einer systematischen Übersicht Angaben zur medizinischen Effektivität des geplanten bzw. routinemäßigen Einsatzes von Stents (Routine-Stenting, Stenting) im Vergleich zur Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting (PTCA) in koronaren Arterien zusammenzustellen und evidenz-basierte Strategien für optimale angioplastische Koronarinterventionen abzuleiten.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Welche allgemeine Zusammenhänge bestehen zwischen den angewendeten Interventionen und dem primären Effekt (Gefäßdehnung), zwischen dem primären Effekt und den auftretenden klinischen Ereignissen, zwischen den Aggressivitäten der Interventionen und den erzielten Ergebnissen im Follow-up?
2. Bei welchen Indikationen und untersuchten Technologieminimalkriterien ist die Strategie des Routine-Stenting wirksamer als die Strategie der Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting?
3. Welche Strategien der PTCA einschliesslich befundabhängiges Stenting und für welche Indikationsbereiche sind genauso wirksam oder wirksamer als die Strategien des Routine-Stenting?
4. Inwieweit sind die Ergebnisse aus den Studien auf andere Populationen und auf die gegenwärtige Situation in Deutschland übertragbar?
5. Wie ist die Evidenzlage der relativen Wirksamkeit dieser Interventionen für verschiedene Technologieminimalkriterien und Indikationsbereiche einzuschätzen?

Methodik

Für den vorliegenden Bericht wurde zunächst die Literaturrecherche bis 1998 aus dem früheren HTA-Bericht (Perleth und Kochs 1999) übernommen. Zusätzlich noch wurden die wichtigsten biomedizinischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, HealthStar, Cochrane Library), Referenzlisten, Kongressbände und einschlägige Informationsressourcen im Internet ab Jahrgang 1998 recherchiert. In die Analyse wurden randomisierte kontrollierte Studien, systematische Übersichten, HTA-Berichte und Meta-Analysen eingeschlossen, die unabhängig von der Indikation die Strategien des Routine-Stenting und der Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting bei koronarer Herzkrankheit verglichen.

Die Studien wurden zunächst insgesamt einer primären Analyse unterzogen, danach nach den verschiedenen Technologiemodifikationen und Indikationsbereichen, anschließend nach den Zeitpunkten der Randomisierung (Zeitpunkt der Entscheidung der Ärzte für die jeweilige Therapiealternative) sowie nach der Aggressivität der Interventionen aufgeteilt, hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und internen Validität überprüft und darauf folgend hinsichtlich ihrer Effekte ausgewertet. Für die Ermittlung von Effektschätzern wurden Meta-Analysen für Studien mit relativ ähnlichen Modifikationen der Technologie vorgenommen. Für diese Meta-Analysen wurden außerdem Modelle entsprechend der eingeschlossenen Studien gebildet.

Ergebnisse

Insgesamt konnten für diese Übersicht ein neuer HTA-Bericht, eine Meta-Analyse und 38 randomisierte kontrollierte Studien (RCT's) aus 53 Publikationen ausgewertet werden. Für die sechs untersuchten Indikationsbereiche und zwei Technologiemodifikationen mit besonderen Kriterien bei PTCA für befundabhängiges Stenting liegen damit Erfahrungen mit 12.103 randomisierten Patienten vor, das Follow-up umfasst eine Spannbreite von bis zu 5 Jahren. Die meisten Patienten wurden in Multizenter-Studien randomisiert, an denen auch zahlreiche deutsche Zentren beteiligt waren. Dieser Report berücksichtigt alle bis zum Jahr 2002 in den Zeitschriften publizierte Studien (RCTs).

1. Stentimplantation zeigte angiographisch nach 4-12 Monaten eine geringere angiographische Restenose (definiert als signifikant größere angiographische Parameter der Gefäßdehnung) als die Ballondilatation ohne Stenting mit einem durchschnittlichem Gewinn an Durchmesser-Stenose um 19% (95%CI: 14; 24%). Eine geringere angiographische Restenose beim Routine-Stenting im Vergleich zur jeweiligen PTCA-Strategie war in den einzelnen Studien sowie in ihrer Meta-Analyse („*best-case*“ *Meta-Analyse*) mit einer deutlichen Reduktion der Re-PTCA-Raten, der TVR-Raten (Zielgefäßrevaskularisationen) und der Rate der kombinierten Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisation) assoziiert, dagegen aber mit relativ ähnlichen Mortalitäts-, Herzinfarkts- und CABG- (Bypass-Chirurgie) Raten. Allerdings führten einige Strategien der PTCA in einzelnen Studien und deren Meta-Analyse („*worst-case*“ *Meta-Analyse*) zu ähnlicher Restenose und klinischen Ereignisraten wie Routine-Stenting. Die Residual-Stenosen (RSs, Durchmesser-Stenosen

nach Intervention) dienten als Indikator der Aggressivität (bzw. Qualität) der Interventionen und die Studienergebnisse hingen von der Aggressivität der Interventionsstrategien ab (z.B. lineare Korrelation zwischen den Differenzen in der Durchmesserstenose der Studienarme nach Intervention und im Follow-up; $r=0,54$; $p<0,01$).

2. Strategien des Routine-Stenting waren wirksamer im Vergleich zu wenig aggressiven Strategien der PTCA (mit Bailout-Stenting und Stenting bei $RS>50\%$), bezogen auf die angiographische Restenosierung nach 4-12 Monaten sowie auf die Re-PTCA-, die TVR-Raten und auf die Raten der kombinierten Ereignisse nach 6-12 Monaten für alle untersuchten Indikationsbereiche. Eine Verbesserung des Status der Angina pectoris beim Stenting wurde nur im 6-monatigen Follow-up nachgewiesen. Allerdings konnte keine Reduktion der Mortalitäts-, Herzinfarkts- und CABG-Raten festgestellt werden. Folgende Effektschätzer ergeben sich aus den entsprechend konstruierten Modellen:

De novo Läsionen in großen Koronargefäßen; selektierte Patienten

RS=17% Stenting bei 96% gestenteten vs. RS=31% PTCA bei 10% gestenteten Patienten

TVR: Stenting 12% vs. PTCA 20%; RR=0,63 (95%CI: 0,52-0,77)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 18% vs. PTCA 25%; RR=0,72 (95%CI: 0,62-0,85)

De novo Läsionen in großen Koronargefäßen; wenig selektierte Patienten

RS=16% Stenting bei 97% gestenteten vs. RS=31% PTCA bei 19% gestenteten; Abciximab

TVR: Stenting 15% vs. PTCA 20%; RR=0,76 (95%CI: 0,62-0,95)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 20% vs. PTCA 25%; RR=0,80 (95%CI: 0,66-0,96)

De novo Läsionen in kleinen Koronargefäßen

RS=16% Stenting bei 96% gestenteten vs. RS=30% PTCA bei $\approx 15\%$ gestenteten Patienten

TVR: Stenting 14% vs. PTCA 25%; RR=0,54 (95%CI: 0,40-0,73)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 16% vs. PTCA 29%; RR=0,57 (95%CI: 0,44-0,75)

Restenosen nach Angioplastie

RS=6% Stenting bei 99% gestenteten vs. RS=30% PTCA bei 7% gestenteten Patienten

TVR: Stenting 9% vs. PTCA 24%; RR=0,38 (95%CI: 0,22-0,64)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 16% vs. PTCA 28%; RR=0,57 (95%CI: 0,37-0,86)

Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen

RS=12% Stenting bei 97% gestenteten vs. RS=32% PTCA bei 7% gestenteten Patienten

TVR: Stenting 17% vs. PTCA 26%; RR=0,64 (95%CI: 0,38-1,08)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 26% vs. PTCA 39%; RR=0,66 (95%CI: 0,44-0,98)

Chronisch verschlossene Läsionen in großen Koronargefäßen

RS=18% Stenting vs. RS=33% nach erfolgreicher Ballondilatation (<70% Bezugspopulation)

TVR: Stenting 17% vs. PTCA 35%; RR=0,49 (95%CI: 0,33-0,73)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 18% vs. PTCA 41%; RR=0,44 (95%CI: 0,30-0,64)

RS=27% Stenting bei 96% gestenteten vs. RS=38% PTCA bei 10% gestenteten Patienten

TVR: Stenting 8% vs. PTCA 15%; RR=0,55 (95%CI: 0,31-0,95)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 16% vs. PTCA 23%; RR=0,69 (95%CI: 0,46-1,03)

Läsionen in großen Koronargefäßen in Patienten nach Herzinfarkt

RS=13% Stenting bei 98% gestenteten vs. RS=26% PTCA bei 18% gestenteten Patienten

TVR-Rate: Stenting 10% vs. PTCA 21%; RR=0,49 (95%CI: 0,38-0,63)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 14% vs. PTCA 25%; RR=0,55 (95%CI: 0,45-0,68)

Der Unterschied in den Revaskularisationsraten bleibt bei Patienten mit chronischen Verschlüssen und bei Patienten nach AMI nach 2 Jahren sowie bei Patienten mit nicht sehr komplizierten de novo Läsionen in großen Koronargefäßen nach 4-5 Jahren erhalten. Ein Einfluss auf die langfristige Mortalitäts-, Herzinfarkts-, CABG-Raten und auf den Status der Angina pectoris ist durch Stenting bislang nicht nachgewiesen:

Chronisch verschlossene Läsionen in großen Koronargefäßen, Follow-up nach 2-3 Jahren

RS=25% Stenting bei 96% gestenteten vs. RS=37% bei 6% gestenteten Patienten

TVR: Stenting 23% vs. PTCA 36%; RR=0,61 (95%CI: 0,39-0,94)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 37% vs. PTCA 49%; RR=0,62 (95%CI: 0,29-1,31)

Läsionen in großen Koronargefäßen in Patienten nach Herzinfarkt, Follow-up nach 2 Jahren

RS=15% Stenting bei 96% gestenteten vs. RS=28% PTCA bei 17% gestenteten Patienten

TVR: Stenting 14% vs. PTCA 34%; RR=0,42 (95%CI: 0,27-0,65)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 18% vs. PTCA 40%; RR=0,46 (95%CI: 0,31-0,67)

De novo Läsionen in großen Koronargefäßen, Follow-up nach 4-5 Jahren

RS=17% Stenting bei 95% gestenteten vs. RS=30% PTCA bei 8% gestenteten Patienten

Re-PTCA: Stenting 14% vs. PTCA 25%; RR=0,57 (95%CI: 0,44-0,75)

TVR: Stenting 19% vs. PTCA 30%; RR=0,62 (95%CI: 0,41-0,92)

Kombinierte Endpunkte Stenting 26% vs. PTCA 36%; RR=0,71 (95%CI: 0,48-1,07)

Die Entscheidung für die Strategie des aggressiven Routine-Stenting erwies sich auch aggressiveren PTCA-Strategien (in einigen Studien mit befundabhängigem Stenting bei RS>30%) bei Patienten mit de novo Läsionen und mit chronischen Verschlüssen in großen Koronargefäßen sowie bei Patienten nach AMI ebenfalls bei Läsionen in großen Herzkranzgefäßen nach 6-12 Monaten als überlegen, aber ähnlich der PTCA bei Läsionen in kleinen Koronargefäßen: Die angegebenen Effektschätzer ließen sich nach Anwendung der jeweiligen Modelle berechnen:

De novo Läsionen in großen Koronargefäßen

RS<10% Stenting bei 98% gestenteten vs. RS<20% PTCA bei 25% gestenteten Patienten

TVR: Stenting 10% vs. PTCA 16%; RR=0,57 (95%CI: 0,33-0,99)

Kombinierte Endpunkte Stenting 11% vs. PTCA 18%; RR=0,57 (95%CI: 0,33-0,99)

Chronisch verschlossene Läsionen in großen Koronargefäßen

RS=2% Stenting vs. RS=20% nach erfolgreicher Ballondilatation, (<60% Bezugspopulation)

TVR: Stenting 22% vs. PTCA 43%; RR=0,51 (95%CI: 0,35-0,74)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 22% vs. PTCA 45%; RR=0,49 (95%CI: 0,34-0,70)

Läsionen in großen Koronargefäßen in Patienten nach Herzinfarkt

RS=-4% Stenting vs. RS=5% nach erfolgreicher Ballondilatation, (68% Bezugspopulation)

TVR: Stenting 8% vs. PTCA 27%; RR=0,30 (95%CI: 0,13-0,70)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 13% vs. PTCA 35%; RR=0,38 (95%CI: 0,20-0,74)

De novo Läsionen in kleinen Koronargefäßen

RS=6% Stenting bei 97% gestenteten vs. RS=18% PTCA bei 17% gestenteten Patienten

TVR: Stenting 16% vs. PTCA 14%; RR=1,18 (95%CI: 0,79-1,77)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 19% vs. PTCA 17%; RR=1,15 (95%CI: 0,80-1,67)

3. Strategien der PTCA mit breiterer Anwendung des befundabhängigen Stenting im Vergleich zu nicht sehr aggressivem Routine-Stenting (zumindest bei de novo Läsionen) sowie Strategien unter Verwendung von „early recoil-“ bzw. Doppler-Kriterien nach Ballondilatation zum befundabhängigen Stenting zeigten nach 6-12 Monaten angiographisch stent-ähnliche Restenosierung und klinisch stent-ähnliche Ereignisraten. Sie waren allerdings mit höheren Crossover-Raten für Stenting von in der PTCA-Gruppe randomisierten Patienten verbunden:

Stenting vs. PTCA mit breiterer Anwendung des befundabhängigen Stenting

RS=19% Stenting bei 97% gestenteten vs. RS=27% PTCA bei 34% gestenteten Patienten

Re-PTCA: Stenting 18% vs. PTCA 17%; RR=1,05 (95%CI: 0,79-1,39)

TVR: Stenting 20% vs. PTCA 19%; RR=1,06 (95%CI: 0,80-1,37)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 26% vs. PTCA 24%; RR=1,06 (95%CI: 0,84-1,33)

Stenting vs. PTCA mit zeitlich versetzten Kriterien zum Stenting.

RS=13% Stenting bei 98%gestenteten vs. RS=22% PTCA bei ≈40% gestenteten Patienten

TVR: Stenting 18% vs. PTCA 18%; RR=1,09 (95%CI: 0,59-1,99)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 19% vs. PTCA 19%; RR=1,03 (95%CI: 0,58-1,83)

Stenting vs. PTCA mit Doppler-Kriterien zum Stenting.

RS=10% Stenting bei 100% gestenteten vs. RS=15% PTCA bei 59% gestenteten Patienten

TVR: Stenting 14% vs. PTCA 13%; RR=0,90 (95%CI: 0,68-1,18)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 18% vs. PTCA 17%; RR=0,96 (95%CI: 0,76-1,22)

4. Die Ergebnisse sind nur auf die untersuchten Stenttypen, Dilatationsstrategien sowie auf die die Einschlusskriterien der Studien erfüllende Patienten (z.B. mit nicht komplizierten Läsionen) übertragbar. Die Einbeziehung von weniger selektierten Patienten (z.B. mit komplizierteren Läsionen) würde wahrscheinlich durch die Steigerung der Crossover-Rate bei PTCA wegen Bailout-Stenting zu einer Minderung der Effektunterschiede führen. Die Studien dürften, was den technischen Standard betrifft, problemlos auf die deutsche Situation übertragbar sein.

5. Die Ergebnisse sind zu schon bekannten aber nach Anwendung der Einschlusskriterien nicht eingeschlossenen Studien robust und neuere Studien werden vermutlich bereits existierende Ergebnisse nur ergänzen. Allerdings ist die Evidenzlage nicht ausreichend: Es liegen für viele Indikationsbereiche keine Langzeitergebnisse vor. Die Daten zum anginösen Status der Patienten sind mangelhaft. Besonders für restenotische Herzkranzgefäße nach Angioplastie sowie für Vena-Saphena-Bypässe fehlen Studien zu aggressiven Strategien der PTCA. Es existiert ein Bedarf an Studien bei längeren komplexen Läsionen und bei Restenosen im Stent. Die noch aggressivere Technologieminifikationen der PTCA (z.B. mit befundabhängigen Stenting bei RS>20-25%), Strategien mit Verwendung von IVUS-Kriterien zum befundabhängigen Stenting, die Technologie des direkten Stenting sowie die Anwendung von neueren Stenttypen und von „Drug Eluting Stents“ sind bislang nur wenig untersucht worden.

Schlussfolgerungen

In der Praxis sollten Ärzte zwischen dem routinemäßigen Einsatz von Stents oder der aggressiven PTCA mit einem vermutlich höherem Anteil von befundabhängigem Stenting entscheiden. Allein visuelle Kriterien für die Einschätzung der Ballondilatationsergebnisse reichen vermutlich nicht aus und die Anwendung strenger angiographischer-, „early recoil-“ oder Doppler-Kriterien nach Durchführung der Ballondilatation zum befundabhängigen Stenting ist angebracht. Auch bei der Stentimplantation sollte eine ausreichende und stabile Gefäßdehnung erzielt werden. Der technischen Qualität der Interventionen soll eine gebührende Rolle eingeräumt werden, dabei sollte die Residualstenose als wichtiger Parameter der Ergebnisqualität dienen. Angestrebt wird zumindest eine Residualstenose von unter 10% beim Stenting und von unter 20% bei Ballondilatation mit Stenting bei suboptimalen (RS>20-25%) Ballondilatationsergebnissen. Diese Werte beruhen auf QCA und können sich je nach Indikationsbereich etwas unterscheiden.

Bei Übertragung der Ergebnisse auf Patienten mit komplizierteren Läsionen und auf aggressivere PTCA-Strategien ist zumindest mit einer höheren Crossover-Rate bei der PTCA wegen Bailout-Stenting zu rechnen und hierdurch mit einer Minderung der Ergebnisunterschiede. Es besteht ein Forschungsbedarf in vielen Indikationsbereichen für die Ermittlung von Langzeitergebnissen und für die Gewinnung von Daten zum anginösen Status der Patienten. Es sollten besonders für restenotische Herzkranzgefäße nach Angioplastie sowie für Vena-Saphena-Bypässe neue Studien zu aggressiven Strategien der PTCA durchgeführt werden. Ferner existiert ein Bedarf an Studien bei längeren komplexen Läsionen und bei Restenosen im Stent. Weiterhin sollten noch aggressivere Technologiemodifikationen der PTCA (z.B. mit befundabhängigen Stenting bei RS>20-25%), Strategien mit Verwendung von IVUS-Kriterien zum befundabhängigen Stenting) untersucht werden, sowie die Technologie des direkten Stenting, die Anwendung von neueren Stenttypen und von „Drug Eluting Stents“.

Gesundheitsökonomische Bewertung – Ein HTA-Update

Siebert U, Brundobler M, Klauss V, Rieber J; Perleth M, Wasem J, Leidl R

Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist in Deutschland eine der führenden Ursachen für Mortalität und Erwerbsunfähigkeit. Trotz rückläufiger Todesfallzahlen sind die ohnehin hohen Versorgungskosten stark angestiegen. Im Jahr 1998 starben 411.000 Menschen an Erkrankungen des kardiovaskulären Systems. Akuter Myokardinfarkt oder andere ischämische Herzkrankheiten waren 1997 Ursache für 20,8% aller Todesfälle und 14,4% der gesamten Sterbefälle im Alter von 35 bis 64 Jahren entfielen auf die KHK.

Eine wichtige Behandlungsmöglichkeit verengter Koronargefäße ist die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mittels Ballondilatation, sowohl bei chronischer KHK wie auch beim akuten Herzinfarkt. Ein Problem dieser Technologie besteht allerdings in dem relativ hohen Anteil an Restenosen. Koronare Stents hingegen reduzieren die Wahrscheinlichkeit von Restenosen.

Im Jahr 2000 wurden 180.000 Koronarinterventionen durchgeführt; bei ca. 123.000 davon wurden Stents implantiert. In Deutschland liegen die Stentpreise derzeit in der Größenordnung zwischen € 200 und € 500 pro Stent. Aufgrund dieser hohen Stückpreise und häufigen Verwendung dauert die Debatte um ihre Kosteneffektivität an.

In einem deutschen Health Technology Assessment (HTA) im Jahre 1999 (Perleth und Kochs 1999) wurde der Einsatz von Stents im Vergleich zu einer PTCA (ohne Stenting) als "bedingt kosteneffektiv" eingestuft. Bei akuten Herzinfarktpatienten konnte eine durch Stenting bedingte bessere Lebensqualität und eine Kosteneffektivität nicht nachgewiesen werden. Aufgrund von Fortschritten in der Medizintechnologie und neuer Evidenz erschien ein Update dieses HTA-Berichtes erforderlich.

Die Ziele dieses gesundheitsökonomischen Health Technology Assessments waren (1) die indikationsspezifische Evaluierung der Kosten-Effektivität des primären Stentings im Vergleich zur konventionellen PTCA, (2) die Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem und (3) die Ableitung von Empfehlungen bezüglich des Einsatzes von Stents.

Methodik

Für dieses HTA-Update wurde eine systematische Literaturrecherche für den Zeitraum von 1998 bis Juli 2001 durchgeführt, um auf den vorliegenden Ergebnissen aufzubauen. Nur Studien mit Aussagen zu Wirksamkeit und Kosten beider Verfahren (PTCA und Stenting) und einem Zeithorizont von mindestens 6 Monaten wurden eingeschlossen.

Die beurteilten Studien wurden tabellarisch in Evidence Tables zusammengefasst. Es erfolgte eine standardisierte Darstellung methodischer Merkmale wie (u.a. ökonomischer Studientyp, berücksichtigte Kostenarten, inkrementelle Kosten und Gesundheitseffekte, inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation, Relevanz für deutschen Kontext) und quantitativer Ergebnisse der Studien.

Die Studienqualität der eingeschlossenen Studien wurde anhand eines Kriterienkataloges beurteilt, der vom gesundheitsökonomischen Panel der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care für deutsche HTAs im Konsensusverfahren entwickelt wurde.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse geeigneter Studien auf Deutschland wurde ausgewertet in Anlehnung an die "Prüfliste Übertragbarkeit ausländischer Studienergebnisse auf Deutschland", um Empfehlungen für den deutschen Kontext zu ermöglichen. Es erfolgte eine Währungskonversion in Euro anhand der Kaufkraftparitäten des Gesundheitssektors (Health Purchasing Power Parities) der OECD-Gesundheitsdaten 2000. Aufgrund des kurzen Betrachtungszeitraumes wurde auf eine Inflationsbereinigung verzichtet.

Für diejenigen Studien, für die dies aufgrund der in den Originalpublikationen berichteten Ergebnissen möglich war, erfolgte eine systematische und quantitative Synthese der Kosten und der Gesundheitseffekte. Dies geschah in Form zusätzlicher Berechnungen zur Kosten-Effektivitäts-Relation.

Die Kosten-Effektivitäts-Relationen wurden tabellarisch und graphisch dargestellt. Im Rahmen einer Arbeitsdefinition wurde eine Technologie als kosten-effektiv bezeichnet, wenn das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKER) unter € 60.000 pro gewonnenem QALY lag.

In den evaluierten Studien wurden für die Berechnung des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses unterschiedliche Größen im Nenner verwendet, so dass eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse untereinander sowie mit der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft nicht möglich war.

Aus diesem Grunde wurde auf einen Rechenansatz zurückgegriffen, der bereits in einem englischen HTA-Report im Rahmen des NHS R&D Health Technology Assessment Programme angewendet wurde. Es wurden die extrahierten Studienergebnisse zu Kosten pro vermiedener Restenose in Kosten pro gewonnene qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALYs) umgerechnet. Die Umrechnung erfolgte anhand von Literaturangaben zur Rate vermiedener Restenosen und damit assoziierter Erhöhung der qualitätskorrigierten Lebenserwartung in QALYs. Dieser Ansatz ermöglichte die Abschätzung einer gesellschaftlich akzeptierten Grenze der Zahlungsbereitschaft pro vermiedener Restenose. Danach gilt Stenting als kosteneffektiv, wenn Kosten pro vermiedener Restenose oder pro zusätzlich ereignisfrei überlebendem Patient bei maximal €14.400 liegen.

Ergebnisse

Aus der Literaturrecherche wurden 17 Studien eingeschlossen und einer systematischen Beschreibung und Bewertung unterzogen. 13 Studien befassten sich vorwiegend mit der elektiven Intervention bei chronischer Manifestation der KHK; 3 Studien befassten sich mit der Intervention bei akutem Myokardinfarkt; und bei einer Literaturquelle handelt es sich um einen HTA-Bericht zum Thema.

Diese 17 Studien wurden in Kurzbeschreibungen in einheitlichem Rahmen mit ihrer Fragestellung, Methodik und ihren Ergebnissen dargestellt und in Evidence Tables zusammengestellt. Anhand dieser Daten wird deutlich, dass die Studien z.T. erheblich variieren bezüglich des Typs der ökonomischen Analyse und der Erfassung der Kostendaten. Hierbei berichteten 10 Studien Kosten und Effekte getrennt, 5 nahmen eine vollwertige Kosten-Effektivitäts-Analyse vor, eine Studie stellte eine Kosten-Minimierungs-Analyse dar; und eine Studie stellte einen HTA-Bericht dar.

Die Bewertung der Studienqualität zeigt, dass 15 der insgesamt 17 eingeschlossenen Studien einen durchschnittlichen Qualitätsscore von 60% oder darüber erreichten; nur 5 Studien erreichten einen durchschnittlichen Qualitätsscore von mindestens 70%.

Alle der als für Deutschland relevant eingestuften Studien, für die sich ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis berechnen ließ, bewerteten elektives Stenting als kosteneffektive Strategie. Gerade die jüngeren Studien zeigten für elektives Stenting zum Teil sehr günstige Ergebnisse mit einer Spannweite der Kosteneffektivität von Dominanz für elektives Stenting (d.h. Kosteneinsparung bei erhöhtem medizinischen Nutzen) bis zu einem Wert von ca. € 8.000 pro zusätzlichem Patient mit ereignisfreiem Überleben.

Auch beim primären Stenting bei akutem Myokardinfarkt zeigten die Studien Evidenz für die Kosteneffektivität dieses Verfahrens. Die Ergebnisse lagen zwischen Dominanz für Stenting und einer Kosteneffektivität von ca. € 700 pro ereignisfreies Überleben. Alle drei Studien für dieses Verfahren sind für den deutschen Versorgungskontext als relevant zu bewerten.

Diskussion

Bereits 1999 hatte der HTA-Bericht von Kochs, Welte und Leidl [Kochs et al. 1999] zum gesundheitsökonomischen Vergleich von konventioneller PTCA versus Stenting einen Anhalt für ein akzeptables Kosten-Effektivitäts-Verhältnis des Stentings ergeben. Inzwischen erhalten in Deutschland insgesamt ca. 70-80% aller PTCA-Patienten Stents. Der primäre Einsatz von Stents ist zur Routine geworden, ohne dass dessen Kosten-Effektivität bisher für das deutsche Gesundheitswesen hinreichend nachgewiesen wurde. Im Rahmen des von uns durchgeführten HTA-Updates konnte nun die ökonomische Evidenz aufgrund zahlreicher neuer Studien deutlich erweitert werden und auf die Indikation des akuten Myokardinfarkts ausgedehnt wer-

den. Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt kann nun erstmals von einer Kosten-Effektivität des Stentings ausgegangen werden.

Insgesamt ergaben alle der als für Deutschland relevant erachteten und zumindest bedingt übertragbaren Studien eine gute Kosten-Effektivität für elektives Stenting (IKER < € 60.000 € pro QALY bzw. < € 14.400 pro vermiedene Restenose). Die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse für ereignisfreies Überleben liegen bei maximal ca. € 8.300, meist deutlich darunter. Drei der Studien besserer Qualität ergeben darüber hinaus die Dominanz der Stentanwendung gegenüber PTCA; danach erbringt also die Verwendung von Stents eine bessere Effektivität bei geringeren Kosten. Aufgrund neuer Studien zum Einsatz des primären Stentings bei akutem Myokardinfarkt kommen nun auch drei, allesamt aussagekräftige, Studien zu dem Ergebnis, dass die primäre Anwendung von koronaren Stents auch bei akutem Myokardinfarkt kosteneffektiv ist.

Zudem konnten die Daten zur Kosten-Effektivität bezüglich intermediärer Outcomes (z.B. vermiedene Revaskularisation, ereignisfreies Überleben) in einem formal-quantitativen Ansatz integriert und transformiert werden, um vergleichende Aussagen bezüglich einer Kosten-Effektivität in Kosten pro gewonnenem QALY zu ermöglichen.

Dieses HTA-Update unterliegt verschiedenen Limitationen, die bei der Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen sind. Trotz systematischer Literaturrecherche kann nicht ausgeschlossen werden, dass nicht alle relevanten Publikationen identifiziert wurden bzw. dass die Veröffentlichung von Studienergebnissen einem Publication Bias unterliegt. Ferner wurden Begleitmedikation und Hilfstechnologien in diesem HTA nicht formal berücksichtigt. Die Vergleichbarkeit der Kosteneffektivität ist limitiert durch die Heterogenität in den erfassten Kosten. Hinzu kommen mögliche Verzerrungen durch die Währungskonversion. Schließlich beruhen die im Rahmen dieses HTAs durchgeführten Berechnungen auf Annahmen zur gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft sowie der Übertragbarkeit internationaler Studienergebnisse auf das deutsche Gesundheitswesen. Gerade letzteres kann nie eindeutig vorausgesetzt werden. Da jedoch auch deutsche Studien in diesem HTA eingeschlossen wurden, die die Gesamtergebnisse stützen, ist es unwahrscheinlich, dass diese Übertragung zu großen Fehlern in der Bewertung der untersuchten Technologien führte.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Limitationen kann der primäre Einsatz koronarer Stents in Deutschland sowohl für die elektive Behandlung als auch bei akutem Myokardinfarkt unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten empfohlen werden.

Sowohl das elektive Stenting als auch das Stenting bei akutem Myokardinfarkt trägt zu verbesserten Kurzzeitergebnissen wie vermiedene Revaskularisationen bei. Die initialen Mehrkosten durch das Stenting werden aufgrund einer Reduktion zukünftiger klinischer Ereignisse ganz oder teilweise eingespart.

Da keine durch mehrere Studien abgesicherte Evidenz zu Langzeitmorbidity, -mortalität und -kosten vorliegen, kann keine entsprechende inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Relation für den deutschen Versorgungskontext angegeben werden. Nach Anwendung eines formalen Ansatzes zur quantitativen Abschätzung der Langzeit-Kosten-Effektivitäts-Relation anhand von Kurzzeitoutcomes und entscheidungsanalytischen Ergebnissen ergibt sich allerdings ein deutlicher Hinweis für die Kosten-Effektivität des Stentings im elektiven Setting sowie nach Myokardinfarkt.

Ein vorliegender Mangel an Daten zu indirekten Kosten wirkt sich limitierend auf die Beurteilbarkeit der volkswirtschaftlichen Konsequenzen aus, jedoch sprechen die wenigen verfügbaren Daten zu indirekten Kosten dafür, dass die Einbeziehung der Produktivitätsausfallkosten zu reduzierten Gesamtkosten des Stenteinsatzes führen.

Eine entscheidungsanalytische Modellierung unter Verwendung deutscher Ressourcenverbräuche und Preise könnte die Übertragbarkeit auf das deutsche Versorgungssystem verbessern.

Forschungsbedarf besteht zur Kosten-Effektivität von medikamentenbeschichteten Stents sowie zu Begleitmedikamenten und adjuvanten Technologien der interventionellen Kardiologie.

C Hauptdokument

Gemeinsamer Teil

Policy Question und Einführung

Verfasser:

V. Gorenoi, V. Klauss, M. Perleth, M. Brundobler, Ch.-M. Dintsios, U. Siebert

C.1 Policy Question

Bei koronarer Herzkrankheit (KHK, Synonym: ischämische Herzerkrankung) handelt es sich um ein Krankheitsbild von herausragender epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. KHK ist in Deutschland und anderen Industriestaaten eine der führenden Ursachen für Mortalität, Morbidität und Erwerbsunfähigkeit. Zwar ist die alterstandardisierte Mortalitätsrate für KHK in Deutschland seit 1970 rückläufig, dennoch gehören ischämische Herzkrankheiten einschließlich akutem Myokardinfarkt zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland und führen zur Verringerung der Lebenserwartung. Die nicht altersstandardisierte Mortalitätsrate betrug 1999 85,5 bzw. 8,3 pro 100.000 Einwohner für Diagnose Nummer 121 und 122 (ICD 10) entsprechend. Auch in volkswirtschaftlicher Hinsicht ist diese Krankheitsgruppe von größter Wichtigkeit. So fielen im Jahr 1997 in der Bundesrepublik Deutschland etwa 9 Millionen Arbeitsunfähigkeitstage für die Pflichtversicherten der GKV durch ischämische Herzkrankheiten und etwa 7 Millionen Krankenhaustage an. 1997 wurden in Deutschland 5,3% der insgesamt 266.263 Zugänge an Renten wegen Erwerbs- und Berufsunfähigkeit mit ischämischen Herzkrankheiten begründet. Die Gesundheitsausgaben für die KHK in Deutschland für das Jahr 1994 wurde mit 14,9 Mrd. DM angegeben. Die meisten Kosten entstanden durch Krankenhauskosten (4,8 Mrd. DM) und Medikamente (4 Mrd. DM).

Eine sehr wichtige Behandlungsmöglichkeit der KHK – neben der medikamentösen Therapie - ist heute die seit den 1970er Jahren bekannte perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mittels Ballondilatation (Synonym: Ballonangioplastie), mit der eine Verbesserung der Herzkranzgefäß- und damit der Herzmuskel-durchblutung angestrebt wird. Allerdings erwies sich die hohe Rate an Wiederverengungen (Restenosen) nach Ballondilatation als problematisch. Eine Zusatztechnologie zur Ballondilatation ist die seit etwa zehn Jahren verwendete Implantation von Stents (kurz: Stenting). Koronare Stents sind kleine expandierbare Prothesen aus Metall und dienen als Gefäßstützen. Stenting wurde zunächst eingeführt, um akute Komplikationen der Ballonangioplastie, z.B. akute Gefäßverschlüsse mit der Gefahr eines Herzinfarktes, gezielt zu behandeln („Bailout Stenting“). Seit der Publikation von zwei umfangreichen randomisierten kontrollierten Studien im Jahre 1994, die für unkomplizierte Verengungen in den Koronargefäßen die Überlegenheit von Stents gegenüber der konventionellen Ballondilatation hinsichtlich Restenose-Raten zeigten, hat die Zahl der implantierten Stents schlagartig zugenommen. Neuere Daten zeigen, dass Stents in Deutschland heute bei etwa 70% aller Gefäßaufdehnungen eingesetzt werden: bei 180.336 Koronarinterventionen im Jahr 2000 wurde in 123.265 Fällen (68,3%) ein oder mehrere Stents implantiert. Bei weiterhin steil ansteigenden Zahlen für koronare Interventionen ist das Potenzial für eine weitere Zunahme der Verwendung von Stents sehr groß. Wegen der ständigen Ausweitung der Indikationen und Kosten von Stents hat sich eine noch andauernde Debatte um deren medizinische Wirksamkeit und Kosten-Effektivität ergeben.

Im Jahr 1999 wurde bereits ein Health Technology Assessment Bericht (HTA-Bericht) von Mitgliedern der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care zu diesem Thema erstellt (Perleth und Kochs 1999). Dieser HTA-Bericht untersuchte auf der Grundlage publizierter HTA-Berichte, RCTs und gesundheitsökonomischer Evaluationen die klinische Effektivität von Stenting im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit in verschiedenen Indikationsbereichen. Insgesamt wurden Daten von 3.246 Patienten (einschließlich Kontrollgruppe) ausgewertet und die vorliegende medizinische Evidenz in Meta-Analysen zu verschiedenen Indikationsbereichen synthetisiert. In dem Bericht ergab die Zusammenstellung der medizinischen und gesundheitsökonomischen Evidenz, dass Stenting für ein begrenztes Indikationsgebiet sinnvoll sein kann, insbesondere bei neu aufgetretenen kurzstreckigen Stenosen in großen Koronargefäßen und nach Rekanalisation von chronischen, kompletten Gefäßverschlüssen. Beim Einsatz von Stents kann in bestimmten Indikationsbereichen mit einer Reduktion der Restenose-rate und einem dementsprechend geringeren Bedarf an erneut notwendigen Re-vascularisationen gerechnet werden. Dabei sind die initialen Kosten der Behandlung mit Stents zunächst höher als bei konventioneller Ballonangioplastie, können aber im Langzeitverlauf zumindest teilweise wieder eingespart werden.

Darüber hinaus hat das National Institute for Clinical Excellence (NICE) im Jahr 2000 den breiteren und vermehrten Routineeinsatz von Stents empfohlen. Diese Empfehlung wird mit den neueren technischen und pharmazeutischen Möglichkeiten begründet, die zur Reduktion von Komplikationen und Kosten beim Stenteinsatz beigetragen haben.

Seit der Publikation des früheren HTA-Berichtes hat sowohl die Technologie selbst als auch deren Evaluation rasche Fortschritte gemacht: Verwendung von höheren Implantationsdrücken sowie adjuvante Technologien (IVUS, Doppler-Messung) und neue Begleitmedikationen (Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten) finden in der Praxis vermehrt Anwendung. Durch den Einsatz zusätzlicher oraler Thrombozytenaggregationshemmer konnte eine deutliche Reduktion der Blutungskomplikationen im Vergleich zur früher eingesetzten Antikoagulanzen erreicht werden. Durch die Möglichkeit der Stentimplantation wird auch ein aggressiveres (im Sinne von weiterer Aufdehnung) und damit oft wirksameres Vorgehen im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation ermöglicht. Außerdem finden Stents auch Anwendung bei suboptimalen Resultaten der Ballonangioplastie ('Provisional Stenting'). Es wurden deshalb alternativ zu den ursprünglich untersuchten Strategien „Stenting bei allen Patienten vorgesehen“ vs. „Ballonangioplastie bei allen Patienten vorgesehen“ neuere Strategien der PTCA vorgeschlagen, die Stenting bei bestimmten suboptimalen Kriterien der Ballonangioplastie vorsehen. Das Indikationsgebiet des Stenting wurde inzwischen auf kompliziertere Läsionen, kleinere Gefäße sowie komplexe Stenosebefunde ausgeweitet und es liegen neue Studien zu bereits untersuchten Indikationen sowie langfristige Ergebnisse aus früheren Studien vor. Bei sinkenden Stent-Preisen bis auf 200-500€ pro Stent in den vergangenen Jahren ist der Bedarf für eine neue medizinische und ökonomische Bewertung der vorliegenden Evidenz zur Anwendung von Stents mehrfach begründet.

Ziel des medizinischen Teils des HTA-Reports war es, im Rahmen einer systematischen Übersicht von anderen aktuellen systematischen Übersichten und randomisierten kontrollierten Studien Angaben zur medizinischen Effektivität des routinemäßigen Einsatzes von Stenting im Vergleich zur Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting in koronaren Arterien zusammenzustellen und evidenz-basierte Strategien für optimale angioplastische Koronarinterventionen abzuleiten.

Ziel des gesundheitsökonomischen HTA-Updates war es, einen systematischen Review für die seit 1998 hinzugekommene Evidenz zur Stentimplantation bezüglich ihrer Kosten-Effektivität im Vergleich zur konventionellen PTCA zu erstellen, die eingeschlossenen Studien zu bewerten und auf deren aktuelle Relevanz für das deutsche Gesundheitssystem zu prüfen. Dabei sollte darauf abgehoben werden, welche Unterschiede sich in der klinischen und ökonomischen Bewertung des Stenteinsatzes aus dem vorliegenden HTA-Update im Vergleich zum früheren deutschen HTA-Report (1999) ergeben.

Der vorliegende HTA-Update soll den Entscheidungsträgern in Politik und Gesundheitswesen als Grundlage für eine informierte Entscheidung dienen.

C.2 Einführung

C.2.1 Beschreibung der Zielkondition

C.2.1.1 Definition

Unter koronarer Herzkrankheit (KHK; ICD10: I25) versteht man Herzerkrankungen unterschiedlicher Genese mit dem gemeinsamen Pathomechanismus der Koronarsuffizienz, d. h. mit einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf (unzureichende Sauerstoffzufuhr, Ischämie) im Herzmuskel.

C.2.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Eine ischämische Herzerkrankung wird im Allgemeinen durch eine Arteriosklerose mit Verengung einer oder mehrerer das Myokard versorgende Arterien verursacht. Sie entsteht meistens durch Ablagerungen von fibrinhaltigem oder lipidhaltigem Material an den Gefäßwänden, sogenannte Atherome bzw. atheromatöse Plaques. Ursachen der Entstehung einer Arteriosklerose sind ernährungs- bzw. verhaltensbedingt, aber auch familiär- und geschlechtsbezogen. Wichtige Risikofaktoren sind Rauchen, Hypercholesterinämie, Hypertonie und Diabetes mellitus, genetische Prädisposition, Übergewicht, körperliche Inaktivität sowie psychosoziale Belastungen (Karoff 1998).

Eine Einschränkung des Gefäßlumens über etwa 70% reduziert die Durchblutung des Myokards oder verhindert eine bedarfsgerechte Steigerung der Durchblutung meistens symptomatisch (Angina pectoris). Eine arteriosklerotische Plaque kann einreißen, thrombosieren und so zu einer weiteren Einschränkung des Blutflusses bis zur totalen Verlegung des Gefäßes mit einem darauffolgendem Absterben von Teilen des Herzmuskels, d.h. Myokardinfarkt, führen (Selwyn & Braunwald 1998; Karoff 1998). Als Folge der Stenose bilden sich häufig Kollateralen aus, die das betroffenen Myokardareal versorgen (Erbel et al. 1998).

C.2.1.3 Klinik

Die koronare Herzkrankheit kann verschiedene Verlaufsformen annehmen. Die typischen Verlaufsformen der symptomatischen KHK sind stabile und instabile Angina pectoris, Herzinfarkt sowie Herzinsuffizienz (abnehmende Leistungsfähigkeit des Herzens) und Herzrhythmusstörungen. Asymptomatische Verlaufsformen können sich durch sogenannte stumme Myokardinfarkte, plötzlichen Herztod, Herzinsuffizienz oder durch einen positiven Belastungstest manifestieren. Solche Formen sind besonders häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Unter stabiler Angina pectoris (AP) wird eine Schmerzsymptomatik verstanden, die konstant bei immer gleicher Belastung auftritt. Die 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. Die Schmerzen dauern in der Regel wenige Minuten an und bessern sich durch Ruhe oder Nitroglyzeringabe. Die Beschwerdesymptomatik der stabilen Angina pectoris wird meist nach einem Vorschlag der Canadian Cardiovascular Society (CCS) klassifiziert (Tab. 1).

Tabelle 1: Einteilung der Symptomatik der stabilen Angina pectoris (nach der CCS)

| Schweregrad I: Alltägliche Arbeit und Leben ohne Beschwerden | Schweregrad II: Geringe Einschränkung der täglichen Arbeit | Schweregrad III: Ausgeprägte Einschränkung der täglichen Arbeit | Schweregrad IV: Alltägliche Aktivität ohne Angina nicht möglich |
|--|---|--|---|
| Angina nur bei extremen Belastungen oder schneller oder sehr langer Belastung während der Arbeit | Angina bei schnellerem Gehen und Steigen, Aufwärtsgehen, Gehen nach dem Essen, Gehen in der Kälte und bei Wind, unter psychischer Belastung oder in den ersten Stunden nach dem Aufwachen | Angina nach wenigen Metern von einer Straße zur anderen, Ersteigen einer Etage bei normalen Bedingungen und normaler Geschwindigkeit | |

Nach der CCS (Canadian Cardiovascular Society), zitiert nach Erbel et al. 1998

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. Nach Braunwald (1989) kann die instabile Angina pectoris wie folgt klassifiziert werden:

Tabelle 2: Braunwald-Klassifikation der instabilen Angina pectoris

| Schweregrad | | |
|---|--|--|
| I | II | III |
| neu auftretende Angina pectoris oder Verstärkung einer bestehenden Angina pectoris, keine Ruheschmerzen | Angina in Ruhe innerhalb des letzten Monats, aber nicht innerhalb der letzten 48 Stunden | Angina in Ruhe innerhalb der letzten 48 Stunden (Ruheangina) |

Die Braunwald-Klassifikation beinhaltet auch die Subklassen A-C, was insofern wichtig ist, da nur die Subklassen IIIb-IIIc dem klinisch kritischen (d.h. dringend einer Koronartherapie bedürftigen) akuten Koronarsyndrom entsprechen.

Ein akuter Herzinfarkt kann mit starken Schmerzen in der Brust (Druck, Brennen) einhergehen, die auch gürtelförmig sein können und in linke Schulter und Arm, aber auch in den Oberbauch und Rücken ausstrahlen können. Es treten auch Übelkeit, Schweißausbruch und Todesangst auf. Komplikationen des akuten Herzinfarktes sind plötzlicher Herztod, Schock durch Pumpversagen, Herzrhythmusstörungen, Perikarditis u. a. (Classen et al. 1997).

In ökonomischem Teil des Berichtes wird hinsichtlich der Studiauswertung und Berichterstattung unterschieden zwischen subakuten (bzw. chronischen) Manifestationen der ischämischen Herzerkrankung (stabile oder instabile Angina pectoris) und der akuten Manifestation, dem akuten Myokardinfarkt.

C.2.1.4 Diagnostik

Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung werden beim Verdacht auf das Vorliegen einer KHK eine Reihe von weiteren Untersuchungen vorgenommen. Hierzu gehören EKG, Labortests auf kardiale Schädigungsmarker (wie Kreatinkinase oder Troponin) und Risikofaktoren (wie Blutfette). Weitere Test zur Abklärung einer KHK sind Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie und Myokardszintigraphie.

Die Koronarangiographie ist der Goldstandard in der Diagnostik der KHK, steht aber wegen der Invasivität, der Strahlenbelastung und der Kosten erst an letzter Stelle der Diagnostik. Nach dem angiographischen Befund können die Koronarstenosen entsprechend ihrer Lokalisation, ihrem Grad (Durchmesser Stenose, DS) und ihrer Morphologie (Tab. 3-4) eingeteilt werden. Je nach der Zahl der betroffenen Koronargefäße mit einer Durchmesserstenose von mehr als 50% (Hauptgefäße: RIVA, RCX oder RCA) bzw. mehr als 70% (Seitenäste) spricht man von einer 1-, 2-, 3-Gefäßerkrankung.

Tabelle 3: Einteilung von Stenosen nach dem Stenostyp (nach Ambrose)

| Stenostyp | | | |
|--|---|---|---|
| <i>Konzentrisch</i> | <i>exzentrisch Typ I</i> | <i>exzentrisch Typ II</i> | <i>multipel irregulär</i> |
| Symmetrische Einengung mit glatter Wand oder nur leichten Unregelmäßigkeiten | asymmetrische Stenose mit glatter Wand und breitem Hals | asymmetrische Stenose mit konvexer intraluminaler Obstruktion, schmalen Hals durch überhängende, unregelmäßige Ränder | ≥ 3 serielle und nah beieinanderliegende Stenosen über 70% sowie diffuse Unregelmäßigkeiten |

Quelle: Ambrose et al. 1985

Die American Heart Association hat zusammen mit dem American College of Cardiology einen Vorschlag zur Klassifikation erarbeitet, der gegenüber der Ambrose-Einteilung weitere Charakteristika von Läsionen berücksichtigt (Tab. 4).

Tabelle 4: Klassifikation der Läsionen von Koronararterien

| Charakteristikum | Typ A | Typ B* | Typ C |
|---------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Länge | < 10 mm | 10 - 20 mm | > 20 mm |
| Form | konzentrisch | exzentrisch | |
| Angulation** | < 45 Grad | 45 - 90 Grad | > 90 Grad |
| Schlingelung | keine oder minimal | Mäßig | Stark |
| Verkalkung | keine oder minimal | Mäßig bis stark | Mäßig bis stark |
| Okklusion | keine | Totaler Verschluss bis 3 Monate | Totaler Verschluss > 3 Monate alt |
| Ostiumstenose | nein | Ja | ja |
| Bifurkationsstenose | nein | Ja | ja |
| Thrombus | nein | Sichtbarer Thrombus | sichtbarer Thrombus |
| Sonstiges | | | degenerativ veränderter Bypass |

* Die B-Stenosen werden weiter in Typ B1 (ein Charakteristikum ist erfüllt) und B2-Stenosen (mindestens 2 Charakteristika sind erfüllt) eingeteilt. ** Winkel der Stenose relativ zur Gefäßwand

Die bei einer Angiographie zu beobachtende Koronarperfusion wird üblicherweise in 4 Klassen nach einer sogenannten TIMI-Klassifikation eingeteilt, die ursprünglich für die angiographische Charakterisierung des Kontrastmittelflusses in Infarktgefäßen entwickelt wurde (Tab. 5; The TIMI Study Group 1985):

Tabelle 5: Klassifikation der Koronarperfusion (TIMI-Klassifikation)

| TIMI-Grad | Definition | Beschreibung |
|------------------|-----------------------------------|--|
| TIMI 0 | keine Perfusion | Verschluss mit fehlender Darstellung im distalen Gefäßanteil |
| TIMI I | Penetration, aber keine Perfusion | Kontrastmittel passiert den Verschluss mit Darstellung von wenigen Teilen des distalen Gefäßabschnittes, eine Darstellung des gesamten Koronargefäßes erfolgt während der Aufnahmesequenz aber nicht |
| TIMI II | Partielle Perfusion | Darstellung des Koronargefäßes distal der Stenose mit verlangsamtem Fluss des Kontrastmittels im Vergleich zu anderen Gefäßarealen |
| TIMI III | Komplette Perfusion | Normaler Ein- und Abstrom des Kontrastmittels |

Quelle: The TIMI Study Group 1985

Für weitergehende diagnostische Fragestellungen können spezielle Untersuchungsmethoden wie die intravaskuläre Ultraschallbildgebung (IVUS), oder intrakoronare Druck- und Flussgeschwindigkeitsmessung zum Einsatz kommen.

C.2.1.5 Prävention und Therapie

Für die Prävention der KHK ist die Modifikation von Risikofaktoren wichtig. Hierzu gehören nicht nur Maßnahmen wie Gewichtsreduktion bei Übergewicht und die Reduktion des Nikotin- und Fettkonsums, sondern auch die enge Stoffwechselkontrolle bei Diabetes, ein individuell abgestimmtes körperliches Trainingsprogramm, gegebenenfalls auch eine dauerhafte Medikamentenverordnung.

Zu den therapeutischen Optionen der Angina pectoris gehören zunächst die Beseitigung von provozierenden Faktoren wie schwere körperliche Belastungen. Die medikamentöse Therapie zielt darauf ab, die Balance zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf des Herzens durch Gefäßerweiterung, Blutdruckreduktion bzw. -normalisierung oder Reduktion der Kontraktilität und der Herzfrequenz zu verbessern. Hierzu werden Nitrate, β -Rezeptorenblocker und Calcium-Kanal-Antagonisten eingesetzt. Außerdem sollte bei allen Patienten, bei denen keine Kontraindikation besteht, Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung gegeben werden. Die wichtigste nicht-medikamentöse Therapieoption ist neben der Bypass-Chirurgie die koronare Revaskularisation mittels Ballondilatation mit bzw. ohne Stentimplantation (Selwyn und Braunwald 1998).

Die Notfall-Therapie des Herzinfarktes besteht primär in der Gabe von Sauerstoff, Morphin oder Morphinanaloga, Heparin und Acetylsalicylsäure. Zusätzlich werden β -Rezeptorenblocker und Nitrate eingesetzt. Entscheidend für den Verlauf ist die schnelle und vollständige (TIMI-3) Reperfusion des Myokards. Die Thrombolyse ist das am häufigsten eingesetzte Reperfuptionsverfahren. Hierbei bestehen jedoch eine Reihe von Risiken und Kontraindikationen, die durch das erhöhte Blutungsrisiko be-

dingt sind. Die Ballondilatation steht organisatorisch nicht überall zur Verfügung, aber hat weniger Kontraindikationen. Sie kann aber noch in vielen Fällen bei einer erfolglosen Lysetherapie angeschlossen werden (Classen et al. 1997).

C.2.1.6 Prognose

Die Prognose von Patienten mit KHK hängt u.a. von der Funktion des linken Ventrikels, Ausdehnung, Lokalisation und Schwere der Stenosen ab. Insbesondere erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck und erhöhtes Ventrikelvolumen sprechen für eine schlechte Prognose. Die 5-Jahres-Mortalität wird für Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion und einer Stenose von >70% für jeweils ein, zwei oder drei Koronargefäße mit 2%, 8% und 11% angegeben. Die Mortalität steigt, wenn die LAD oder der Hauptstamm betroffen sind (Selwyn & Braunwald 1998).

C.2.1.7 Epidemiologie und Kosten der KHK

Bei KHK handelt sich um ein Krankheitsbild von herausragender epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. Die alterstandardisierte Mortalitätsrate für koronare Herzkrankheit ist in Deutschland seit 1970 rückläufig (Abb. 1; Bis 1995 Daten nur für alte Bundesländer). Sie ging von dem Spitzenwert von 144 pro 100.000 im Jahr 1980 auf 78 im Jahre 1999 für die Diagnose Akuter Myokardinfarkt zurück (ICD-9: 410; ICD-10: I21; Statistisches Bundesamt, Todesursachen in Deutschland. www.GBE-Bund.de), wobei die Mortalitätsabnahme überwiegend auf die Reduktion der Mortalität bei Männern in der Altersgruppe von 50-59 Jahren zurückzuführen ist, was das "herzinfarktfreie Intervall" verlängert (Löwel et al. 1995).

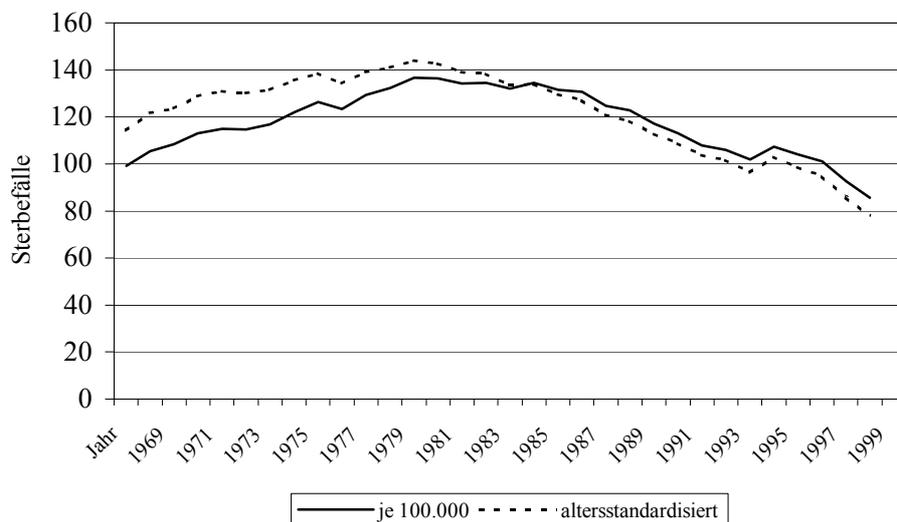


Abbildung 1. Entwicklung der Herzinfarktmortalität in Deutschland 1968 - 1999 (bis 1995- nur alte Bundesländer)

Dennoch gehören ischämische Herzkrankheiten einschließlich akutem Myokardinfarkt (ICD-10: I21-I23) zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland und führen

zur Verringerung der Lebenserwartung. Angaben des Statistischen Bundesamtes zufolge starben im Jahre 1999 in Deutschland 70.149 Menschen an den Folgen eines akuten und 6.812 an den Folgen des erneuten Myokardinfarktes (ICD-10: 121 und 122). Die nicht altersstandardisierte Mortalitätsrate beträgt damit für 1999 85,5 bzw. 8,3 pro 100.000 Einwohner für ICD-10 Nr. 121 und 122 entsprechend. Nicht altersstandardisierte Mortalitätsraten sind in diesem Zusammenhang von Bedeutung, da diese rohen Raten ohne Korrektur für die derzeitige Altersstruktur die relevanten Daten für gesundheitsökonomische Berechnungen wie Bedarfsplanungen oder Kostenabschätzungen auf Bevölkerungsniveau darstellen.

Auch in volkswirtschaftlicher Hinsicht ist diese Krankheitsgruppe von größter Wichtigkeit. So fielen im Jahr 1997 in der Bundesrepublik Deutschland etwa 9 Millionen Arbeitsunfähigkeitstage für die Pflichtversicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durch ischämische Herzkrankheiten (ICD-9: 410-414) und etwa 7 Millionen Krankenhaustage an (Statistisches Bundesamt 1999; BMG 2000). 1997 wurden in Deutschland 5,3% der insgesamt 266.263 Zugänge an Renten wegen Erwerbs- und Berufsunfähigkeit mit ischämischen Herzkrankheiten (ICD-9: 410-414) begründet (Statistisches Bundesamt 1999). Die Gesundheitsausgaben für die koronare Herzkrankheit in Deutschland für das Jahr 1994 wurde mit 14,9 Mrd. DM angegeben (ICD-9: 410 - 414). Die meisten Kosten entstanden durch Krankenhauskosten (4,8 Mrd. DM) und Medikamente (4 Mrd. DM) (Schwartz et al. 1998).

C.2.2 Beschreibung der Technologie

C.2.2.1 Geschichtliche Entwicklung

Transluminale Dilatationen wurden beim Menschen erstmals von Dotter an peripheren Arterien im Jahre 1964 durchgeführt. Die Dotter-Technik bestand darin, die Arterien mit Hilfe rigider Katheter mittels Scherkräften zu erweitern. Die Einführung der Ballontechnik stellte hier den entscheidenden Fortschritt dar. Dabei werden nicht mehr Scherkräfte, sondern radiale Kräfte verwendet, um die Koronargefäße aufzudehnen. Die ersten Dilatationsversuche wurden von Grüntzig seit 1972 (seit 1974 an peripheren Gefäßen beim Menschen) mit selbstgebauten Ballonkathetern aus PVC durchgeführt. Eine Ballonangioplastie an einer Koronararterie wurde erstmals von Grüntzig 1977 am Menschen durchgeführt, zunächst intraoperativ während Bypass-Operationen, dann an wachen Patienten (Grüntzig 1978, Mueller & Sanborn 1995).

In den 80er Jahren wurden zahlreiche technische Verbesserungen der Ballonangioplastie vorgenommen. Hierzu gehörten vor allem kleinere und flexiblere Führungskatheter und verbesserte Ballons, die auch größeren Drucken standhielten. Die Indikationen für die Ballondilatation wurden in den folgenden Jahren ausgeweitet und umfassten seit Anfang der 80er Jahre auch multiple Koronarstenosen, Mehrgefäßinterventionen und akute Herzinfarkte (Mueller und Sanborn 1995).

Nicht vorhersehbare akute Gefäßverschlüsse während der Ballondilatation sowie die hohe Rate an Restenosen führten zur Suche nach Weiterentwicklungen der PTCA, um diese Probleme zu vermeiden. Hierzu gehörten Mitte der 1980er Jahre unter anderem Medikamente, Rotablation, Atherektomie, Laser und schließlich die Stents. Über die ersten Stentimplantationen an 10 peripheren Arterien und 24 Koronararterien (17 mit Restenose, 4 mit akuten Verschlüssen und 3 Bypass-Stenosen) berichtete der Schweizer Sigwart 1987 (Sigwart et al. 1987).

C.2.2.2 Technik der Ballondilatation

C.2.2.2.1 Durchführung einer Ballondilatation

Für die Durchführung einer Ballondilatation werden ein Führungskatheter, ein Führungsdraht und ein Ballonkatheter benötigt. Zunächst wird mit Hilfe einer Einführschleuse der Führungskatheter (Außendurchmesser 1,7 bis 2,6 mm) durch die Arterie (meist die Arteria femoralis, Zugang durch die Leiste) eingeführt und bis zum Ursprung (Ostium) der erkrankten Koronararterie (rechte Koronararterie oder linker Hauptstamm) retrograd (gegen den Blutstrom) vorgeschoben. Der Führungskatheter ermöglicht sowohl eine kontinuierliche Druckmessung wie auch die angiographische Darstellung der Koronararterien. Durch den Führungskatheter hindurch wird der vorgebogene Führungsdraht durch Drehen und Schieben in dem stenosierten Gefäßast plaziert. Der Führungsdraht dient als Leitschiene für den Ballonkatheter, der auf den Draht gefädelt und in die Stenose vorgeschoben wird. 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-Größen sind möglich. Letztere werden häufig bei diagnostischen Angiographien verwendet, da eine schnellere Mobilisation des Patienten möglich ist. Bei anschließender Ballondilatation in gleicher Sitzung kann ein Wechsel auf eine größere Schleuse erfolgen. Ballonkatheter werden üblicherweise analog zum Referenzdurchmesser (nicht-stenosiertes Nachbarsegment) gewählt, die typische Länge beträgt 10-25 mm (Meier und Mehan 1998). Es wird auch eine sogenannte prolongierte Ballondilatation angewendet (oft in den Studien aber heute nicht mehr verbreitet), wonach mit drei bis fünf Balloninflationen, jede von 3-5 Minuten Dauer, eine totale Inflationsdauer bis zu 12 Minuten erreicht wird (Cribier et al. 1995).

Als Voraussetzung für die Indikationsstellung zu einer Ballondilatation fordert die Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DKG) die Klassifikation der Symptome des Patienten, die Durchführung der üblichen Ischämiediagnostik, die Beschreibung der Gefäßanatomie und der Stenosemorphologie sowie eine Risikoabschätzung. Zur Ischämiediagnostik zählen EKG, Belastungs-EKG und bei negativem Belastungs-EKG Stress-Echokardiographie und Myokardszintigraphie. Die Einschätzung der Gefäßanatomie und des Stenosetyps bezieht sich auf die technische Durchführbarkeit und erlaubt eine Abschätzung des Risikos der Intervention (Erbel et al. 1998).

Für die Risikoabschätzung der Ballonangioplastie ist die anatomische Lokalisation der Stenose bedeutsam. Eine kritische Stenose des Hauptstammes wird als (relative) Kontraindikation für die Ballondilatation angesehen, weil Komplikationen eventuell schlecht beherrscht werden können. Bei geschütztem Hauptstamm (z. B. bei ausreichender Kollateralisierung oder wenn ein offener Bypass zum RIVA oder RCX besteht) kann die Indikation zur Ballonangioplastie gegeben sein.

C.2.2.2.2 Komplikationen

Im Zusammenhang mit der Ballondilatation kann es zu einer Reihe von Komplikationen kommen. Die wichtigsten akuten kardialen vaskulären Komplikationen sind:

- Dissektionen
- Seitenastverschlüsse
- Koronarspasmen
- Koronarembolien
- Perforationen und Rupturen.

Diese Komplikationen können zu *akuten oder drohenden Gefäßverschlüssen* führen.

Dissektionen

Dissektionen sind Einrisse der inneren Gefäßschicht und treten bei den meisten Ballondilatationen aufgrund der Scherkräfte auf, die auf die Gefäßwand einwirken. Sie sind jedoch nur in etwa einem Drittel der Fälle angiographisch sichtbar und heilen meist spontan ab. Dissektionen können aber auch durch die bei der Intervention verwendeten Drähte und Katheter bedingt sein, die sich zwischen die Gefäßwandschichten schieben und so ein zweites Lumen erzeugen. Dissektionen sind deshalb von Bedeutung, weil sie zum akuten Verschluss des Koronargefäßes führen können (Erbel et al. 1998; Meier und Mehan 1998). Der Vermeidung von Dissektionen dient auch das Stenting ohne Vordilatation bzw. die Vordilatation mit möglichst geringen Inflationsdrücken.

Dissektionen werden nach einer Klassifikation des US National Heart, Lung and Blood Institute in 6 Typen (A-F) eingeteilt, wovon Typ B (angiographisch gut sichtbare exzentrische Kontrastmittelseparation mit Doppellumenbildung) mit etwa 50% am häufigsten ist aber auch die beste Prognose (Lumeneinschränkung <50%) aufweist (Jacksch et al. 1996).

Seitenastverschlüsse

Bei einem Teil der Ballonangioplastien werden Seitenäste in die Intervention einbezogen. In seltenen Fällen kann es dabei zu einem Verschluss des Nebenastes und nachfolgender Ischämie und Infarkt kommen. Diese Gefahr ist dann erhöht, wenn die Stenose einen Nebenast mit einbezieht (Meier und Mehan 1998).

Koronarspasmen

Koronarspasmen können im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung spontan oder mechanisch induziert (durch den Führungskatheter, Führungsdraht oder den Ballon)

auftreten. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris treten Koronarspasmen häufiger auf. Spontan werden sie in 1 bis 3% der Patienten im Katheterlabor festgestellt. Eine Streckung des Koronargefäßes bei stark geschlängeltem Verlauf kann zusätzlich stimulierend wirken. Eine Injektion mit Nitraten oder mit Kalziumantagonisten ist die Therapie der Wahl (Erbel et al. 1998; Meier und Mehan 1998).

Koronarembolien

Koronarembolien werden häufiger bei Interventionen im akuten Infarkt als bei elektiven Eingriffen beobachtet. Es kann sich sowohl um thrombotische als auch arteriosklerotische Embolien handeln. Eine häufige Emboliequelle sind alte, degenerierte Bypass-Gefäße. Embolien aus Bypass-Gefäßen können bereits durch Führungsdrähte und das Verschieben von Ballons ausgelöst werden (Erbel et al. 1998).

Perforationen und Rupturen

Einrisse und Perforationen der Gefäßwand nach Ballondilatation treten in etwa 1% auf. Diese Komplikationen kommen bei Verwendung von steifen Drähten, großem Ballondurchmesser sowie bei subintimaler Ballonaufdehnung. Behandlungsmöglichkeiten sind Perfusionsballons, Stentimplantation oder akute Bypass-Operation (Erbel et al. 1998; Meier und Mehan 1998).

Akute und drohende Gefäßverschlüsse

Unter einem akuten Verschluss versteht man eine Einschränkung der Flussrate auf TIMI 0 oder I (Pepine und Holmes 1996). Sie resultieren meist aus Dissektionen, oftmals innerhalb weniger Minuten nach der Aufdehnung. Rekanalisierbare Akutverschlüsse werden durch Redilatation und notfallmäßige Stentimplantation („Bail-out“) behandelt und nicht-rekanalisierbare konservativ oder mittels Bypass-Operation. Tritt ein akuter Verschluss bei oder nach der Intervention auf, kann es zum Herzinfarkt kommen. Ein drohender Verschluss ist uneinheitlich definiert und kann dann vorliegen, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind: $\geq 50\%$ Residualstenose, Dissektion ≥ 15 mm Länge, extraluminales Kontrastmittel, AP oder EKG-Veränderungen als Zeichen der Ischämie (Pepine und Holmes 1996).

Weitere akute Komplikationsmöglichkeiten sind Apoplex, Kontrastmittelallergien, Herzrhythmusstörungen und Verletzungen der punktierten Arterie. Letztere umfassen Hämatome, Aneurysmen, arterielle Thrombosen und AV-Fisteln. Zu den Behandlungsverfahren gehören die Kompression der Läsion und die operative Revision. Selten kann sich der Katheter verhaken oder verknoten, so dass eine operative Entfernung notwendig wird (Erbel et al. 1998).

Chronische Komplikationen: Restenosen

Die wichtigsten chronischen Komplikationen sind Restenosen der aufgedehnten Koronargefäße. Die hauptsächlichen zugrundeliegenden Mechanismen dabei sind mechanische „elastic recoil“ und biologische „negative Remodellierung“ (Umbau der Gefäßwand mit Verengung der koronaren Herzgefäße bis bzw. über ihre anfängliche

Größe hinweg), die für etwa 60% MLD Verlust verantwortlich sind. Die neointimale Proliferation der glatten Muskelzellen und eine extrazelluläre Matrix-Produktion spielen nach Ballondilatation eine kleinere Rolle (Gerschlick 2001).

C.2.2.3 Technik der Stentimplantation

C.2.2.3.1 Technische Eigenschaften und Stenttypen

Bei Stents handelt es sich um Gefäßstützen aus körperfremdem Material, Implantate, die genauso wie Ballons mittels eines Katheters in die Koronararterie eingebracht und dort durch Aufdehnung oder selbstexpandierend gegen die Gefäßwand gedrückt werden. Die Technik der Stentimplantation baut also auf der konventionellen Ballonangioplastie auf. Im Gegensatz zur Ballondilatation verbleiben Stents im Gefäß. Ihre Aufgabe ist es, die Gefäßwand an der dilatierten Stelle von innen zu stützen und gegen Ablösung, Einreißen oder ein Nachgeben in Richtung des Gefäßlumens mit erneuter Einengung zu sichern.

Idealerweise sollten Stents eine Reihe von Anforderungen erfüllen. Hierzu gehören die Möglichkeit der schnellen, präzisen und sicheren Platzierung im Gefäß, kontrollierte Expansion bis zu einem definierten Durchmesser, Stabilität zur Aufrechterhaltung des Lumens ohne Verlegung von Seitenästen und zur Vermeidung von Migration, ausreichende Flexibilität für eine möglichst große Adaptation an den Gefäßverlauf, möglichst geringe Thrombogenität sowie ausreichende Biokompatibilität und Sichtbarkeit (Lembo und Roubin 1989; Balcon et al. 1997).

Eine Einteilung kann nach der Art der Deposition in das Gefäßsystem (selbstexpandierend oder ballonexpandierbar) oder nach der Bauart vorgenommen werden. Weitere Unterscheidungsmerkmale sind das zugrundeliegende Material (chirurgischer Edelstahl, Tantalum, Nitinol), die Röntgendichtigkeit, die Stabilität und Flexibilität sowie eventuell vorhandene Beschichtungen (Haude 1997).

Im Jahr 1998 waren in Europa über 300 Stenttypen patentiert und über 25 verschiedene Stenttypen auf dem Markt erhältlich, davon befanden sich allerdings nur 18 Stenttypen in breiter Anwendung. In den USA dagegen wurde wegen administrativen Restriktionen nur ein kleiner Anteil von Stenttypen verwendet (Jost 1998). Die in der Vergangenheit und heute gebräuchlichsten Stenttypen lassen sich in fünf Klassen aufteilen (Tabelle 6).

Die zweite Generation schlitztragender röhrenförmiger Stents weisen unterschiedliche Strukturen auf wie Gitterstrukturen, ununterbrochene Zellen und Ringe, die Vorteile in einer Kombination der radialen Kraft mit der Flexibilität anbieten (Jost 1998). In Deutschland werden heute praktisch nur noch multizelluläre Stents verwendet (Mitteilung von Herrn Dr.med. M. Höher). Diese Stents sollen Nachteile bisheriger Stentarchitekturen wie u. a. mangelnde Flexibilität, Verkürzung von Stents bei Aufdehnung und Probleme bei der Platzierung ausgleichen (Priestley et al. 1996).

Tabelle 6: Klassifikation von Stenttypen (nach Jost 1998)

| Beschreibung* | Beispiele |
|--|---|
| I. Klassische schlitztragende röhrenförmige Stents (Original slotted tube Stents): Röhrrchen mit ausgeschnittenen Öffnungen | Palmaz-Schatz-Stent® (PS 153, PS 154) |
| II. Zweite Generation schlitztragender röhrenförmiger Stents (Second generation slotted tube Stents) | BeStent® Multilink® NIR® InFlow® |
| III. Selbstexpandierende Stents (self expanding Stents) | Wallstent® Radius® |
| IV. Spiralförmige Stents (Coil Stents): gewundener Drahten | Gianturco-Roubin II Stent® Wiktor-Stent® Angiostent® |
| V. Multizelluläre Stents aus miteinander verbundenen Ringstrukturen (Modular zigzag Stents); Kombination aus spiral- und röhrenförmigen Stents | Microstent GFX® NIR® XT Stent® |

Neben diesen Stenttypen befinden sich noch eine Reihe weiterer Stents in der Entwicklung oder bereits auf dem Markt, die mit Heparin, Collagen, Fibrin und vielen anderen (z.B. Sirolimus) Materialien beschichtet sind. Damit soll eine Reduktion der akuten Stentthrombosen und Restenosen erreicht werden. Brachytherapie und die Therapie mit antibiotisch und/oder zytostatisch wirksamen Substanzen beschichteten Stents sollen die gefäßeinengende Hyperplasie der Gefäßmuskelzellen verhindern (Pepine und Holmes 1996, Lowe et al. 2002).

Trotz einer Vielzahl unterschiedlicher Stenttypen verwenden die einzelnen Katheterlabore in der Regel nur zwischen 2 und 6 unterschiedliche Stenttypen parallel (Jost 1998). Bei der Auswahl gehen die meisten Labore in Deutschland so vor, dass sie einerseits eine gewisse Produktauswahl bereithalten, um an der kontinuierlichen Entwicklung teilnehmen zu können, und andererseits 1 oder 2 Stenttypen nach der persönlichen Erfahrung und einem günstigen Einkaufspreis jeweils für eine gewisse Zeit als Routinestent einsetzen (persönliche Mitteilung von Herrn Dr.med. M. Höher).

Die Vielzahl der verschiedenen Stents, die sich auch in den Studien widerspiegelt, erschwert allerdings die Interpretation der Studienergebnisse, solange nicht erwiesen ist, dass der Stenttyp keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

C.2.2.3.2 Durchführung einer Stentimplantation

Ballonexpandierbare Stents sind üblicherweise auf spezielle Ballonkatheter vormontiert oder werden manuell montiert und durch Aufdehnung des Ballons an die Gefäßwand gedrückt. Die Stentimplantation erfolgt üblicherweise nach Vordilatation mit einem Ballonkatheter; kann aber auch direkt erfolgen, also ohne Vordilatation. Selbstexpandierende Stents sind von einer elastischen Membran umhüllt; die Hülle wird zur Expansion des Stents zurückgezogen und entfernt (Urban und Sigwart, 1992, Priestley et al. 1996; Kaufmann und Meier 1997). Der Einsatz selbstexpandierender Stents spielt heutzutage in der Behandlung von Koronarstenosen eine untergeordnete Rolle (persönliche Mitteilung von Herrn Dr.med. M. Höher).

C.2.2.3.3 Komplikationen

Prinzipiell können alle Komplikationen wie auch bei der Ballondilatation auftreten (siehe Kapitel 2.2.2.2). Ungünstige Gefäßanatomie (Schlängelung, Knickbildung), Verkalkungen und ausgedehnte Dissektionsmembranen können zu Komplikationen beim Stenting führen. Ein besonderes Problem sind vom Ballon abgestreifte Stents, die zudem oft auch schlecht im Röntgenbild zu sehen sind. Schlimmstenfalls wird hierbei ein chirurgischer Eingriff notwendig. Durch die Aufdehnung des Stents kann es auch zur Wandperforation kommen, die ebenfalls zur Notfall-Operation führen kann. Weitere Komplikationsmöglichkeiten sind Akutverschluss, Herzinfarkt und Tod. Ein besonderes chronisches Problem stellt die In-Stent-Restenose dar.

Subakute Stentthrombose

Der implantierte Stent als körperfremdes Material besitzt eine hohe Thrombogenität und in der Initialphase des Stenting waren subakute Stentthrombosen mit Stentverschluss ein gravierendes Problem. In bis zu 40% der Fälle kam es zu Stentthrombosen. Die begleitende medikamentöse Therapie mit Antikoagulantien, Heparin und Antithrombotika reduzierte zwar diese Komplikationsrate, führte aber zu einer erhöhten Inzidenz an Blutungen. Erst die Einführung neuerer Antithrombotika (s. unten) führte zu einer entscheidenden Reduktion der subakuten Stentthrombose ohne Erhöhung der Inzidenz an Blutungskomplikationen (Edelman & Rogers 1998).

In-Stent-Restenose

Die In-Stent-Restenose unterscheidet sich erheblich von der Restenose nach der Ballonangioplastie. „Elastic recoil“ und „negative Remodellierung“ werden durch die Stent-Anwendung fast eliminiert und die In-Stent-Restenose ist praktisch ein Ergebnis der Neointimahyperplasie, d.h. der neointimalen Muskelzellen Proliferation und einer übermäßigen extrazellulären Matrix-Produktion (Lowe et al. 2002). Die Restenoserate liegt heutzutage bei etwa 10-50% (Lowe et al. 2002). Mit einer erhöhten Restenose-Rate ist besonders bei kleinen Koronargefäßen, bei langen Gefäßläsionen sowie bei Diabetikern zu rechnen (Gerschlick 2001).

C.2.2.4 Neuere technische Entwicklungen

Wesentliche Entwicklungen der letzten Jahre sind die Ergänzung der Antikoagulation durch neue Thrombozytenaggregationshemmer, die Verwendung von höheren Entfaltungsdrukken, die Einführung des intravaskulären Ultraschalls und der intrakoronaren Druck- und Flussgeschwindigkeitsmessung sowie Ansätze zur Behandlung und Vorbeugung der In-Stent-Restenosen.

C.2.2.4.1 Intravaskuläre Ultraschall-Sonographie

Die Entwicklung ausreichend kleiner und flexibler Ultraschallsonden (IVUS, intravaskuläre Ultraschall-Sonographie), die ebenfalls mittels eines Herzkatheters vorge-

bracht werden, hat die intravaskuläre Darstellung der Gefäßwände und damit der Quantifizierung des Plaquevolumens und des Wandmodellings ermöglicht. Der Vorteil dieser Technik ist, dass Art und Schweregrad von koronaren Gefäßläsionen wesentlich besser dargestellt und diagnostiziert werden können als durch Angiographie (Peeters et al. 2002). Durch IVUS-Untersuchungen wurde die Möglichkeit gegeben, die Indikationsstellung zur Angioplastie besser zu erfassen, sowie die Ergebnisse der PTCA besser einzuschätzen und zu korrigieren. Außerdem wurde der Verdacht erhärtet, dass ein großer Anteil der Stents trotz angiographisch erfolgreicher Plazierung nur unzureichend expandiert sind und so die Gefahr der Stentthrombose und Restenose fördern (Cantor et al. 2000).

Gegenwärtig befinden sich eine Reihe von technischen Modifikationen des IVUS in der Entwicklung bzw. in der klinischen Evaluation. Hierzu gehören die Verwendung höherer Schallfrequenzen mit einer resultierenden höheren Bildqualität, die Kombination von Ballonkathetern und Atherektomie-Kathetern mit Ultraschallköpfen in einem System, verbesserte Software zur Reduktion von Artefakten und zur besseren Differenzierung von Geweben, 3-D-Rekonstruktionen sowie Längsschnittdarstellung. Ein Nachteil dieser Methode besteht in ihren hohen Kosten (Yock et al. 1998).

C.2.2.4.2 Intrakoronare Druck- und Flussgeschwindigkeitsmessung

Eine direkte Messung der hämodynamischen Verhältnisse in den Koronararterien ermöglichen die intrakoronare Flussgeschwindigkeitsmessung sowie die intrakoronare Druckmessung. Mit beiden Methoden können nach Einführen von speziellen Drucksensoren oder Dopplerkristallen im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung invasive Funktionsuntersuchungen durchgeführt werden. Zur Quantifizierung wird nach Hyperämieinduktion entweder die Steigerung der koronaren Flussgeschwindigkeit oder ein möglicher transstenotischer Druckgradient gemessen. Diese Parameter sind Indikatoren für die hämodynamische Wirksamkeit einer Stenose und damit für den vorliegenden Interventionsbedarf bzw. für den erreichten Behandlungserfolg (Kern et al. 1997; Pijls & De Bruyne 1998).

C.2.2.4.3 Hohe Expansionsdrücke

Durch IVUS-Untersuchungen wurde erkannt, dass die zu Beginn der Stent-Ära verwendeten Inflationsdrücke zu gering waren, um eine optimale Stentexpansion zu gewährleisten. Seither werden generell höhere Drücke verwendet, ohne dass jedoch für jede einzelne Stentimplantation die Verwendung von IVUS notwendig ist (Peeters et al. 2002; Siebert et al. 2002). Diese Tendenz wurde im Laufe einiger durchgeführten Studien dokumentiert.

C.2.2.4.4 Verbesserung der antithrombotischen Therapie

Einen weiteren Aufschwung erfuhren Stents seit etwa 1996, als die prophylaktische Medikation im Rahmen vom Stenting auf Thrombozytenaggregationshemmung anstelle von Dauerantikoagulation umgestellt wurde. Dadurch konnten Blutungskomplikationen drastisch vermindert werden und etwa auf das Niveau der konventionellen

Ballonangioplastie gesenkt werden. Auch die Kosten konnten wegen verkürzter stationärer Behandlung deutlich gesenkt werden, da der Zeitbedarf für die Einstellung der Antikoagulationstherapie entfällt (Colombo et al. 1995; Schömig et al. 1996).

Zunächst wurde zu einer Kombination aus Acetylsalicylsäure (ASS) mit Ticlopidin übergegangen. Ticlopidin ist ein Wirkstoff, der die ADP-vermittelte Thrombozytenaggregation irreversibel hemmt. Die Wirkdauer beträgt 7-10 Tage, wobei die maximale Wirksamkeit erst nach 2-3 Tagen nach Gabe von täglich 2x250mg erreicht wird. Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen gehören die zum Teil lebensbedrohlichen Blutbildveränderungen (insbesondere Leuko- und Neutropenie sowie Agranulozytose; Forth et al. 1996). Seit Ende der 90er Jahre ersetzt hier Clopidogrel häufig das Ticlopidin, da es sich als nebenwirkungsärmer und sicherer erwiesen hat (Calver et al. 2000; Steinhubl & Topol 1999).

Einen weiteren Fortschritt versprechen Abciximab und andere Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten. Bei Abciximab handelt sich um einen monoklonalen Antikörper mit langer Wirkdauer, welcher die Fibrinogenrezeptoren auf der Thrombozytenmembran blockiert und so die Aggregation der Plättchen hemmt. Abciximab wird intravenös als Bolus (0,25 mg/Kg) für 10-60 min. und als Erhaltungstherapie von 10 µg/min. für 12 Stunden verabreicht (Tcheng 1996; Forth et al. 1996). Die Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten sind zur Zeit noch außerordentlich teuer und werden in Deutschland meistens bei Risikointerventionen (bei Myokardinfarkt, Mehrgefäß-PTCA bei Diabetikern) angewandt; in den USA dagegen bei 80% aller Interventionen (persönliche Mitteilung von Herrn Dr.med. M. Höher, 2002).

C.2.2.4.5 Behandlung und Vorbeugung der In-Stent-Restenosen

Es werden derzeit verschiedene mechanische und auf radioaktiven Strahlen basierende Therapien zur Behandlung der Neointimahyperplasie eingesetzt sowie medikamentöse und Stent-basierte Verfahren zur Prävention der Restenosen (Lowe et al. 2002). Zur Behandlung der In-Stent-Restenose wurden neben einer erneuten Ballondilatation die Atherektomie, die Rotablation, Laser- sowie Brachytherapien mit verschiedenen Strahlentypen untersucht, wobei nur für die Brachytherapie günstige Ergebnisse belegt wurden. Es wurden außerdem bessere Stenttypen sowie bessere, durch Führung mit IVUS bzw. Doppler, Implantationsstrategien untersucht, um die In-Stent-Restenose zu reduzieren (Lowe et al. 2002).

Die neueste Entwicklung ist die Verwendung von mit langsam sich freisetzenden antirestenotisch wirkenden Substanzen beschichteten Stents („Drug Eluting Stents“). Das sind antibiotisch und/oder zytostatisch wirkende Substanzen, die die Entwicklung einer Intimahyperplasie und damit das Auftreten einer chronischen Restenose verhindern sollen (Lowe et al. 2002). Diese Stenttypen werden derzeit in Studien erprobt, es liegen allerdings bisher nur einzelne Ergebnisse mit Sirolimusbeschichteten-Stents vor (Sousa et al. 2001, Morice et al. 2002, Serruys et al. 2002). Auch das „Gene-Transfer“ wird als eine vielversprechende Möglichkeit zur Behandlung der In-Stent-Restenosen betrachtet (Lowe et al. 2002).

C.2.2.5 Lebenszyklus der Technologien

Eine medizinische Technologie durchläuft verschiedene Phasen der Entwicklung (s. Abbildung 2), die in einen 5-stufigen Lebenszyklus eingeteilt werden (Matuszewski und Burnett 1996; Banta und Luce 1993):

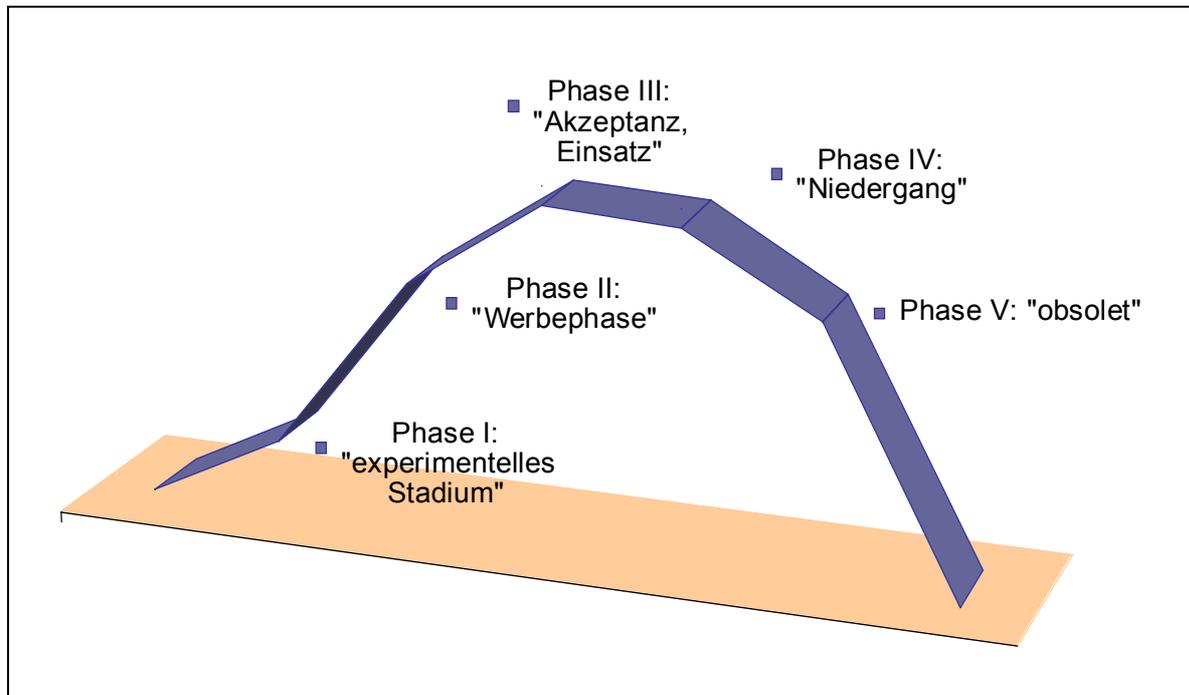


Abbildung 2: Lebenszyklus einer medizinischen Technologie

Phase I - unter Entwicklung, experimentelles Stadium

Phase II - Werbephase, kurz vor der Einführung in die klinische Praxis bis Implementationsphase

Phase III - Einsatz, Akzeptanz

Phase IV - Niedergang

Phase V - Technologie ist obsolet

Die Ballondilatation (Ballonangioplastie) ist eine akzeptierte und weit verbreitete medizinische Technologie, sie befindet sich damit im mittleren Bereich ihres Lebenszyklus (Phase III).

Die Stenting-Technologie befindet sich ebenfalls in Phase III, der Phase des Einsatzes. Sie ist in weiten Bereichen erprobt und anerkannt, und erfährt derzeit eine außerordentlich rasche weitere Verbreitung, die auf die obengenannten neueren technischen Entwicklungen in den letzten Jahren zurückzuführen ist.

C.2.2.6 Sozioökonomische Aspekte der Technologienanwendung

Die Nutzung kardiologischer Katheterprozeduren hat seit Anfang der 1980er Jahre in Deutschland dramatisch zugenommen. Die Anzahl der jährlich durchgeführten Koronarangiographien stieg von etwa 56.000 im Jahr 1984 auf etwa 562.000 im Jahr 1999 und die Anzahl der jährlich durchgeführten Angioplastien von etwa 3.000 auf rund 166.000 Prozeduren. Die Anzahl der installierten Katheterlabors stieg im gleichen Zeitraum von 65 auf 400, 513 Linksherzkatheter-Messplätze (Bruckenberg 2000). Im Jahr 2000 wurden rund 595.000 Angiographien und 180.000 Koronarinterventionen durchgeführt (Mannebach et al. 2001). Die Stent-Rate im Jahr 2000 lag in Deutschland bei etwa 68% (Mannebach et al. 2001). Aber auch herzchirurgische Eingriffe an den Koronararterien, darunter vor allem die Bypass-Operation (CABG), haben im gleichen Zeitraum stark zugenommen.

Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland sowohl bei interventionellen kardiologischen Prozeduren wie auch bei koronarchirurgischen Eingriffen eine Spitzenstellung ein. 1998 wurden im europäischen Mittel 2.541 Koronarangiographien pro 1 Million Einwohner, 761 PTCA's und 432 Koronaroperationen durchgeführt. Deutschland nahm mit 6.441 Angiographien, 1.788 PTCA's und mit 903 chirurgischen Eingriffen pro 1 Mio. Einwohner den jeweils ersten Rang ein (Bruckenberg 2000). Da die Krankheitslast bezüglich der koronaren Erkrankungen in Deutschland jedoch nur auf durchschnittlichem Niveau liegt, bedeutet dies, dass im Bereich der Herzkatheterlabors in Deutschland vergleichsweise hohe Kapazitäten vorhanden sind. Es scheint deshalb notwendig, mit adäquaten Methoden der Gesundheitsökonomie die Wirtschaftlichkeit des bisherigen Vorgehens zu ermessen, und Entscheidungsgrundlagen für einen bedarfsgerechten und wirtschaftlichen Einsatz dieser Technologie zu bieten (Leidl 1998).

Es bestehen ausgeprägte geographische Variationen bei der Verteilung der Herzkatheterlabors und entsprechend auch der Nutzungsraten koronarer Interventionen in Deutschland. Im Jahre 1996 lag die Anzahl der Katheterlabors pro 1 Million Einwohner in allen neuen Bundesländern unter dem Bundesdurchschnitt. Dagegen lagen in den alten Bundesländern nur weniger als die Hälfte der Regierungsbezirke unter diesem Durchschnitt. Ähnliches gilt auch für die Nutzung der Katheterlabors. Für 1996 wurden für acht von neun Regierungsbezirken in den neuen Bundesländern im Vergleich zum Bundesdurchschnitt unterdurchschnittliche Nutzungsraten errechnet, aber nur für 13 von 31 (einschließlich Berlin) Regierungsbezirken in den alten Bundesländern (Perleth und Mannebach 1997). Deutliche Unterschiede bei den Utilisationsraten kardiologischer Prozeduren zwischen den Bundesländern bestehen auch laut des neuen DGK Berichts (Mannebach et al. 2001).

Derartige Berechnungen haben aber die Limitation, dass aufgrund der Datenlage keine Aussagen über die Angemessenheit der erbrachten Leistungen und den Bedarf an Leistungen getroffen werden können. Selbst die niedrigsten Angiographieraten pro Mio. Einwohner in einigen Regierungsbezirken Deutschlands liegen nur knapp unter dem europäischen Durchschnitt (Perleth & Mannebach 1997).

Die Angaben für Kosten von Stents variieren erheblich je nach Land, Zeitpunkt und Quelle. Die währungskonvertierten Kosten für einen Stent in den im Rahmen dieses HTA-Reports berücksichtigten publizierten Studien liegen zwischen € 450 und € 1200. Auch zwischen Listenpreis und tatsächlichem Verkaufspreis werden erhebliche Differenzen berichtet (Cohen 1999; Serruys et al. 1998; Van Hout et al. 1996; Topol et al. 1999b; Weintraub et al. 1998; Rodriguez et al. 1998). Deutschland hat im internationalen Vergleich mit die geringsten Stentpreise, u.a. deshalb, weil es in Deutschland ca. 60 zertifizierte Herstellerfirmen gibt (Jahr 2001). Die Stentpreise unterscheiden sich nach Hersteller, Art der Institution und spezifischer Verhandlung und liegen derzeit in der Größenordnung zwischen € 200 und € 500 pro Stent.

Es ist aufgrund der sich fortentwickelnden Technologie davon auszugehen, dass der Anteil von Stentinterventionen in der Routineversorgung bis auf einen Prozentsatz von über 80% steigen kann. Hinzu kommen Steigerungsraten für perkutane koronare Interventionen insgesamt (mit oder ohne Stent) im Bereich von 10% jährlich. Dies bedeutet eine absolute Zunahme von über 20.000 Stents pro Jahr (eigene konservative Hochrechnung: Zunahme = 80%-68% = 12%; 12% x 180.000 Stents = 21.600 Stents). Unter der Annahme eines Preises von € 300 pro Stent und der Verwendung von jährlich mindestens 120.000 Stents ergeben sich derzeit jährliche Kosten für den reinen Stent-Materialverbrauch von ca. € 36 Mio. Die durch Steigerung der Interventionsraten und Stentinganteile bedingte jährliche Zunahme des absoluten Stentverbrauchs um über 20.000 Stents (s. eigene Hochrechnungen oben) lassen eine weitere Steigerung der Kosten für Stentmaterial von mindestens € 6 Mio. pro Jahr erwarten (20.000 Stents x € 300/Stent). Dabei sind neue Begleitmedikationen und die Verwendung von neueren, weitaus teureren Stents, die mit antiproliferativen Medikamenten beschichtet sind ("drug-eluting stents"), nicht berücksichtigt. Es müssten also Kosten in ähnlicher Höhe durch eine verringerte Notwendigkeit für durch Restenose bedingte Nachbehandlungen eingespart werden, um im Vergleich zur Angioplastie ohne Stent eine Kostenneutralität des Einsatzes von Stents zu gewährleisten. Dies zeigt, dass eine wissenschaftliche Aufarbeitung der Wirtschaftlichkeit in hohem Maße relevant ist, da die Bewertung einer medizinischen Technologie sich bei knapper werdenden finanziellen Mitteln zunehmend auch auf ihre Wirtschaftlichkeit bezieht (SGB V 2000; Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen 2001).

C.2.3 Strategien der PTCA und des Stenting

In der Praxis ist ein direkter Vergleich der Ballondilatation und des Stenting kaum möglich. Diese Interventionen werden meistens mit verschiedenen Medikamenten begleitet, einige Patienten werden bei beiden Interventionen wegen der Komplikationen mit anderen Therapieverfahren behandelt (z.B. CABG bei akutem oder drohendem Gefäßverschluss). Der Einsatz von Stents nicht nur bei lebensbedrohlichen Situationen („Bailout-Stenting“), sondern auch bei suboptimalen Ergebnissen nach der Ballondilatation ermöglicht theoretisch eine Option für einen kontinuierlichen Über-

gang zwischen beiden Technologien (Crossover zum Stenting nach der Ballondilatation bis zu 100% je nach Definition der suboptimalen Ergebnisse möglich).

Alle Formen der Verwendung von Stents nach durchgeführter Ballondilatation sind als „befundabhängiges bzw. Provisional Stenting“ zu bezeichnen (Stables 2000). Die Strategien der Ballondilatation mit verschiedenen Indikationen zum befundabhängigen Stenting werden im vorliegenden HTA-Bericht als Technologien der PTCA oder einfach PTCAs abgekürzt. Indikationen zum befundabhängigen Stenting sind lebensbedrohliche Situationen wie z.B. akuter oder drohender Gefäßverschluss („Bailout-Stenting“) aber auch suboptimale angiographische Dilatationsergebnisse (wie z.B. Reststenose über 30%). Einige Ergebnisse (wie Reststenose über 50%) werden in der Literatur uneinheitlich lebensbedrohlichen oder suboptimalen Ergebnissen zugeordnet.

Die verwendeten Strategien im anderen Arm variieren weniger stark. Ein Stent wird allen Patienten ohne schwere Komplikationen routinemäßig (bzw. systematisch) unabhängig von den Dilatationsergebnissen nach der Ballondilatation implantiert, weshalb der Begriff „Routine- oder Primär-Stenting“ verwendet wird (Stables 2000). Diese Strategie wird im vorliegenden HTA-Bericht auch als Technologie des Stenting oder einfach Stenting bezeichnet. Das *direkte* Stenting steht für das Stenting ohne Prädilatation (Stables 2000).

Außerdem können alle Prozeduren *elektiv* (geplant, bei stabiler bzw. instabiler Angina Pectoris) oder *notfallmäßig* (meistens bei akutem Myokardinfarkt, aber auch bei instabiler Angina Pectoris) eingesetzt werden.

C.2.4 Aggressivität der Strategien der PTCA und des Stenting

Unabhängig von der Technologie kann jede Intervention mit unterschiedlich aggressiver Strategie durchgeführt werden. Das in dem medizinischen Teil des Berichtes verwendete Konzept der Aggressivität der Strategie bezieht sich nicht nur auf die Aggressivität der Stentimplantation bzw. der Ballondilatation selbst, sondern auch auf die durchschnittliche Aggressivität aller im jeweiligen Studienarm durchgeführten Interventionen (im Sinne von einer weiteren Aufdehnung der koronaren Gefäße). Diese Aggressivität hängt nicht nur von den verwendeten Ballongrößen, Expansionsdrücken und Methoden der Optimierung der Interventionsergebnisse ab, sondern auch von Indikationen zum befundabhängigen Stenting. Je sicherer und weiter verbreitet Stents für die Anwendung bei Komplikationen sind, desto aggressiver werden die Ballondilatation angewendet. Dieses Konzept basiert auf Prinzipien von RCTs im Sinne von sogenannten „Management Studien“ (Analyse nach „Intention-to-treat“, d.h. nach zugewiesener Therapie; Fletcher et al. 1999).

Die Aggressivität der Strategien des jeweiligen Studienarms wird in der durchgeführten Analyse durch die mittlere postprozedurale Residualstenose des Studienarms

gemessen. Die Einteilung der Aggressivität der Interventionen ist bei der Studienübersicht (s. 5.2.1) durchgeführt worden.

C.2.5 Zusammenfassung des früheren HTA-Reports (1999) und Notwendigkeit eines Updates

Im Jahr 1999 wurde bereits ein Health Technology Assessment Bericht (HTA-Bericht) von Mitgliedern der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care zu diesem Thema erstellt (Perleth & Kochs 1999). Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen des damaligen Berichtes sollen im folgenden kurz zusammenfassend dargestellt werden, um den Kontext der Notwendigkeit eines Updates herauszustellen.

Der damalige HTA-Bericht untersuchte auf der Grundlage von acht HTA-Berichten und 20 RCTs die klinische Effektivität von Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Die Bewertung der Kosten-Effektivität basierte auf sieben HTA-Berichten, sieben Primärstudien und zwei Modellierungen. Die bis zu dieser Zeit vorliegenden RCTs wurden in verschiedene Indikationsbereiche eingeteilt, u.a. elektives Stenting (16 RCTs) und Notfall-Stenting bei akutem Myokardinfarkt (4 RCTs). Insgesamt wurden klinische Daten von 3.246 Patienten (einschließlich Kontrollgruppe) über alle Indikationen in den 20 RCTs ausgewertet und die vorliegende medizinische Evidenz in Meta-Analysen zu verschiedenen Indikationsbereichen zusammengeführt und die gepoolte Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (95%CI) berechnet.

Die klinischen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Nach einem Follow-up von 6 Monaten nach elektivem Stenting von neu aufgetretenen Stenosen in großen Koronargefäßen traten Restenosen seltener in der Stentgruppe auf (OR 0,62; 95%CI 0,52-0,74). Die weiteren klinischen Endpunkte nach 6 Monaten Follow-Up unterschieden sich zwischen den Gruppen mit und ohne Stenting nicht signifikant. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für die Restenoserraten bei Stenting bei chronischen Verschlüssen (OR 0,29; 95%CI 0,19-0,43) und für erneute Revaskularisationen bei Stenting bei akutem Myokardinfarkt (OR 0,32; 95%CI 0,19-0,54) gefunden. Die qualitative Auswertung für Stenting bei Bypass-Stenosen und bei Restenosen zeigte ebenfalls einen reduzierten Bedarf an erneuten Revaskularisationen in den Stentgruppen.

Aufgrund von mangelnder Aktualität, methodischer Schwächen und fehlender Relevanz für den deutschen Versorgungskontext wurden nur drei Primärstudien in die systematische Beurteilung der Kosten-Effektivität eingeschlossen. Zwei Primärstudien untersuchten die Kosten-Effektivität von Stenting versus PTCA bei neu aufgetretenen Stenosen in großen Koronararterien. Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis lag in der Größenordnung von etwa € 3300 bis € 9500 pro zusätzlich ereignisfreiem Patienten, was nach dem Kontext der Publikation von den Autoren als kosten-effektiv beurteilt wurde. Die dritte ökonomische Evaluation errechnete für die Indikation der chronischen kompletten Gefäßokklusion ein inkrementelles Kosten-

Effektivitäts-Verhältnis von € 2700 pro zusätzlichem ereignisfreien Patient, was als kosten-effektiv bewertet wurde. Für die Kosten-Effektivität des Stentings bei akutem Myokardinfarkt lag keine ausreichende Evidenz vor.

Die Schlussfolgerungen des HTA-Reports von 1999 ergaben, dass der Einsatz von Stents nur für einige eng umschriebene Indikationen gesichert ist, insbesondere kann mit einer Reduktion der Restenoserate und einem dementsprechend geringeren Bedarf an erneut notwendigen Revaskularisationen gerechnet werden. Die Überlegenheit von Stents in bezug auf patientenbezogene Outcomes wie Lebensqualität oder längeres Überleben konnte in den Studien jedoch nicht nachgewiesen werden.

Darüber hinaus waren eine Reihe von Problemen noch nicht gelöst, die einen weitgehenden Einsatz von Stents zur damaligen Zeit nicht rechtfertigten, z.B. die Probleme bei In-Stent-Restenosen und komplexen Gefäß- und Läsionsmorphologien. Ferner lagen keine Langzeitbeobachtungen zur Sicherheit dauerhaft implantierter Stents vor und die Strategie der primären Stentimplantation hat sich der aggressiven PTCA mit optionalem Stenting damals noch nicht als überlegen erwiesen.

Der Nachweis der Kosten-Effektivität beschränkte sich auf die Indikationen des Stentings bei neu aufgetretenen kurzstreckigen Stenosen in großen Koronarien und für die Stentimplantation nach Rekanalisation von chronischen, kompletten Gefäßokklusion. Für weitere Indikationen lagen keine relevanten ökonomischen Studien vor. Damit reichte damals die vorhandene Datenlage nicht in allen Indikationsbereichen aus, um gesundheitspolitische Entscheidungen zu unterstützen. Es wurde angeregt, weitere Studien mit gesundheitsökonomischen Komponenten durchzuführen, insbesondere im Rahmen großer RCTs.

Darüber hinaus hat das National Institute for Clinical Excellence (NICE) im Jahr 2000 den breiten Routineeinsatz von Stents im Rahmen von perkutanen koronaren Interventionen in England und Wales empfohlen. Darüber hinausgehend wird in ausgesuchten Fällen, wo die Entscheidung zwischen einer perkutanen koronaren Intervention und einer Bypass-Operation schwer fällt, empfohlen, die Abwägung in Richtung einer perkutanen koronaren Intervention zu verschieben und dabei Stents einzusetzen. In dieser Empfehlung wird auf neuere technische und pharmazeutische Entwicklungen, die Komplikationen vermindern und Kosten senken, verwiesen (Meads et al. 2000).

Seit der Publikation des früheren HTA-Berichtes hat sowohl die Technologie selbst als auch deren Evaluation rasche Fortschritte gemacht: Verwendung von höheren Implantationsdrücken sowie adjuvante Technologien (IVUS, Doppler-CFR-Messung) und neue Begleitmedikationen (Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten) finden in der Praxis vermehrt Anwendung. Durch den Wechsel zu Thrombozytenaggregationshemmern konnte eine deutliche Reduktion der Blutungskomplikationen erreicht werden (Dick et al. 1991; Cohen et al. 1993; Cohen et al. 1995; Sukin et al. 1997; Van Hout et al. 1996). Durch die Möglichkeit der Stentimplantation wird auch ein aggressiveres (im Sinne von weiterer Aufdehnung) und damit oft wirksameres Vorgehen im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation ermöglicht, welches ansonsten

wegen erhöhter Komplikationsraten vermieden werden würde (Cohen 1999). Außerdem finden Stents auch Anwendung bei suboptimalem Resultaten der Ballonangioplastie ('Provisional Stenting'). Es wurden deshalb alternativ zu den ursprünglich untersuchten Strategien „Stenting bei allen Patienten vorgesehen“ vs. „Ballonangioplastie bei allen Patienten vorgesehen“ neuere Strategien der PTCA vorgeschlagen, wonach ein Stenting bei bestimmten suboptimalen Kriterien der Ballonangioplastie vorgesehen ist. Das Indikationsgebiet des Stenting wurde inzwischen auf komplexere Läsionen ausgeweitet und es liegen neue Studien zu bereits untersuchten Indikationen sowie langfristige Ergebnisse aus früheren Studien vor. Insbesondere wurden auch gesundheitsökonomische Studien mit neuen Erkenntnissen zum Einsatz der Stentimplantation bei akutem Myokardinfarkt publiziert, die im vorliegenden HTA-Update berücksichtigt wurden. Beim in den vergangenen Jahren in Deutschland beobachteten Absinken der Stent-Preise bis auf 200-500 € pro Stent ist der Bedarf für eine neue medizinische und ökonomische Bewertung der vorliegenden Evidenz zur Anwendung von Stents mehrfach begründet.

I Medizinischer Teil

Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität

Verfasser:

V. Gorennoi, Ch.-M. Dintsios, M. Perleth

I C.3 Forschungsfragen

Der HTA-Bericht von Perleth und Kochs (1999) behandelte Fragen zur Sicherheit und Wirksamkeit des koronaren Stenting im Vergleich zur konventionellen Ballondilatation. Der vorliegende HTA-Bericht konzentriert sich auf die Fragen zur relativen Wirksamkeit der Strategien des Routine-Stenting im Vergleich zu den PTCA-Strategien mit verschiedenen Kriterien zum befundabhängigen Stenting.

Zur Darstellung der gegenwärtig verfügbaren Evidenz der Wirksamkeit der Strategie des Routine-Stenting im Vergleich zur Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting in koronaren Gefäßen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche allgemeinen Zusammenhänge bestehen zwischen den angewendeten Interventionen und dem primären Effekt (Gefäßdehnung), zwischen dem primären Effekt und den auftretenden klinischen Ereignissen sowie zwischen den Aggressivitäten der Interventionen und den erzielten Ergebnissen im Follow-up?
2. Ist die Strategie des Routine-Stenting wirksamer als die Strategie der Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting bei den verschiedenen Indikationen und untersuchten Technologieminimalkriterien?
3. Welche Strategien der PTCA einschliesslich befundabhängiges Stenting und für welche Indikationsbereiche sind genauso wirksam oder wirksamer als die Strategien des Routine-Stenting?
4. Inwieweit sind die Ergebnisse aus den Studien auf andere Populationen und auf die gegenwärtige Situation in Deutschland übertragbar?
5. Wie ist die Evidenzlage der relativen Wirksamkeit der beiden Interventionen für verschiedene Technologieminimalkriterien und Indikationsbereiche einzuschätzen?

I C.4 Methodik

Die vorliegende Arbeit wurde als ein aktualisierter und erweiterter Bericht des früheren HTA-Reports von Perleth und Kochs aus dem Jahre 1999 durchgeführt.

I C.4.1 Informationsquellen und Recherchen

Für den vorliegenden Bericht wurde zunächst eine Literaturrecherche nach neuen systematischen Übersichten und Meta-Analysen vorgenommen (Evidenzlevel I nach Cooke et al. 1996). Keiner der zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegenden systematischen Berichte war hinreichend aktuell (d.h. berücksichtigte auch nur annähernd alle derzeit abgeschlossenen und publizierten RCTs). Aus diesem Grund wurde der neue systematische Review auf Basis von Evidenz sowohl aus systematischen Übersichten als auch aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs; Evidenzlevel II nach Cooke et al. 1996) durchgeführt. Es wurde zuerst eine orientierende Recherche nach RCTs („randomized-controlled-trial“ in pt und explode „Stents“ /all subheadings/ und explode „coronary disease“ /all subheadings/) und anschließend eine systematische Suche nach den Empfehlungen der Cochrane Collaboration ab Jahrgang 1998 vorgenommen.

Für den Bericht wurden die wichtigsten biomedizinischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, HealthStar, Cochrane Library), Referenzlisten, Kongressbände und einschlägige Informationsressourcen im Internet recherchiert. Zusätzliche Hinweise wurden durch Expertenkontakte eingeholt und viele Autoren von Studien erhielten ein Schreiben mit der Bitte um weitere Angaben. Die durchsuchten Datenbanken, verwendete Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang aufgelistet. Die letzte Suche fand im Januar 2002 statt.

I C.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Analyse wurden HTA-Reports, systematische Übersichten, Meta-Analysen und randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, die verschiedene Strategien des Stenting und der Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit verglichen. Berücksichtigt wurden Zeitschriftenartikel, im Internet veröffentlichte HTA-Reports und Kongressbeiträge. Systematische Übersichten und Meta-Analysen wurden nur dann eingeschlossen, wenn sie eine relevante Anzahl an RCT-Studien berücksichtigten. Kongressbeiträge wurden nur dann betrachtet, wenn die Rekrutierung der Patienten vollständig abgeschlossen wurde, wenn zumindest die mittelfristig relevanten Outcomes (s. unten) für alle oder fast alle Patienten berichtet wurden und die wichtigsten methodischen Aspekte dargestellt waren. Abstracts, die lediglich Zwischenergebnisse berichteten, wurden ausgeschlossen.

Nicht in die Analyse einbezogen wurden Publikationen niedrigerer Evidenzlevel, wie unkontrollierte und retrospektive Studien (z.B. sogenannte „matched-pairs“-Analysen, Register, Beobachtungsstudien, Vorher-Nachher-Vergleiche) sowie Stentvergleiche (Stents vs. Stents, Stenting mit vs. ohne Prädilatation, etc.) und Stenting versus medikamentöse Behandlung.

I C.4.3 Parameter der Datenerhebung aus den Studien

I C.4.3.1 Studiendesign und Besonderheiten der Technologien

Allgemeine Daten

Erhoben wurden Name der Studie, Referenzen, Typ der Publikation (Zeitschriftenartikel bzw. Abstrakt), Anzahl der Patienten, Anzahl und Geographie der beteiligten Zentren, Zeitintervall der Patientenrekrutierung (sehr wichtig, da die Technologien oft als Standardtechnologie bezeichnet wird), Vorliegen der gestellten Anforderungen an die beteiligten Ärzte und der Anteil der nach Anwendung der Ausschlusskriterien geeigneten Patienten (Übertragbarkeit der Ergebnisse).

Studiendesign

Ein sehr wichtiger Punkt beim Studiendesign ist der Zeitpunkt der Randomisierung (Zeitpunkt der Entscheidung der Ärzte für die jeweilige Therapiealternative): je später die Randomisierung erfolgt, desto mehr Patienten mit einem höherem Risiko für Bailout-Stenting werden ausgeschlossen und desto stärker ist im PTCA-Arm die Selektion der Patienten.

Bei den Studien mit Randomisierung nach Ballondilatation war auch wichtig, welche Dilatationsergebnisse für den Einschluss in die Studie die entscheidende Rolle gespielt haben und ob die Verschlechterung der Ergebnisse nach durchgeführter Prozedur eine weitere Therapie beeinflussen dürfte.

Technologie des Stenting (Routine-Stenting nach Ballondilatation).

Zur Einschätzung der Technologie des Stenting und ihrer Aggressivität wurden folgende Aspekte berücksichtigt: Besonderheiten der Technologie der Prädilatation (Ballondilatation; s. Technologie der PTCA), verwendete Stenttypen und Entfaltungsdrücke bei der Stentimplantation sowie die tatsächliche Anzahl der Patienten die einen Stent erhielten.

Technologie der PTCA (Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting).

Zur Einschätzung der Technologie der PTCA und ihrer Aggressivität waren folgende Parameter von Bedeutung: Drücke bei der Dilatation, inwieweit Dilatationsergebnisse optimiert wurden, Indikationen für ein befundabhängiges Stenting (Bailout bzw. lebensbedrohliche: akuter oder drohender Gefäßverschluss; suboptimale: niedriger

TIMI-Grad bzw. hohe Residualstenose nach Ballondilatation) sowie die Anzahl der „gestenteten“ Patienten.

Medikamentöse Begleittherapie.

Es wurden nur die Antikoagulations- und Antithrombose-Therapie-Regime bei der Analyse berücksichtigt. Eine unterschiedliche Begleitmedikation bei der PTCA und beim Stenting soll als Bestandteil der jeweiligen Strategie betrachtet werden.

I C.4.3.2 Charakteristika der Patienten und Läsionen

Patienten

Es wurden alle in den Artikeln enthaltenen Ausgangscharakteristika der Patienten extrahiert: Durchschnittsalter und Geschlechterverhältnis, Anteil Patienten nach KHK-Ausprägung (z.B. stabile, instabile AP), nach CCS-Klassen und nach Vorgeschichte (z.B. Herzinfarkt), sowie Myokardfunktion und Existenz klinischer oder medikamentöser Ausschlusskriterien. Prozentuelle Anteile wurden aus absoluten Zahlen abgeleitet. Bei ausschließlicher Angabe prozentualer Daten, wurden absolute Zahlen durch Rundung auf ganze Zahlen transformiert.

Läsionen

Einschluss- und Ausschlusskriterien zu Anzahl, Diameter und Lokalisation der betroffenen Koronargefäße, sowie zur Länge, Durchmesserstenose und zur Schwere der Läsionen (geschlängelte, kalzifizierte, diffuse Läsionen, Läsionen mit Thromben) wurden genau erfasst. Zusätzlich wurden Ausgangscharakteristiken der Gefäßläsionen aus den Artikeln festgehalten. Bei den Datenangaben in Prozent zur Charakteristik der Läsionen wurde dieselbe Prozedur wie bei den Daten zu Patientencharakteristika (s. oben) angewandt.

I C.4.3.3 Studienqualität und Berichtsqualität

Das Protokoll zur Einschätzung der Studienqualität schloß die Angaben zur Berichtsqualität der Publikationen ein: Qualität der Studienplanung (i.e. Kalkulation der Teilnehmerzahl laut der Forschungshypothese); Vollständigkeit der Beschreibung der untersuchten Technologien, der Ausgangscharakteristika der Patienten und Läsionen sowie Qualität der Beschreibung des Rekrutierungsprozesses und der Teilnahme der Patienten an der Studie.

Ferner wurde die Verdeckung der Allokation in die einzelnen Studiengruppen beurteilt („concealed allocation“, d.h. der Patient wird einer Gruppe zugeordnet, ohne dass Arzt und Patient vorher Kenntnis davon besaßen). Erfolgt keine verdeckte Zuordnung, dann besteht die Gefahr eines Selektionsbiases. Es ist auch anzumerken, dass eine langfristige „Verblindung“ bezüglich erhaltener Intervention nicht durchführbar ist.

Für die Einschätzung der Studienqualität wurde berücksichtigt: der Anteil der randomisierten von den für die Studie geeigneten Patienten, der zurückgetretenen von den

randomisierten Patienten, die Vergleichbarkeit der Ausgangscharakteristika der Patienten und Läsionen in den den Studienarmen, Angaben zu den Patienten, die eine andere als die zugewiesene Therapie erhielten (engl. „Departures“ einschließlich „Crossovers“ erhalten die Therapie des anderen Studienarmes). Bewertet wurden ferner die Vollständigkeit des angiographischen und des klinischen Follow-ups, die Methoden der klinischen und der angiographischen Ergebnismessung sowie Methoden der Studiauswertung.

I C.4.3.4 Ergebnisparameter

Alle Studienergebnisse lassen sich in drei zeitliche Kategorien einteilen: kurzfristige (postprozedurale angiographische und klinische Ergebnisse bis zu 30 Tagen nach Intervention), mittelfristige (angiographische Ergebnisse nach etwa 6 Monaten und klinische Ergebnisse im Zeitraum von einem Monat bis zu 2 Jahren nach der Prozedur) und langfristige (klinische Ergebnisse ab 2 Jahre nach der Therapie). In unserer Analyse wurden nur kurz- und mittelfristige angiographische, sowie mittel- und langfristige klinische Ergebnisse ausgewertet.

Angiographische Endpunkte

Direkt messbare angiographische Endpunkte sind Referenz-Durchmesser (RD) und minimaler Gefäßdurchmesser (MLD). Sie werden prä- und postprozedural, sowie in Follow-up (etwa sechs Monate nach Intervention) meistens durch die sogenannte Quantitative Koronar-Angiographie (QCA) gemessen. Von diesen Messungen werden weitere angiographische Endpunkte wie Diameter Stenosis (DS), akuter Lumen-gewinn, später Lumenverlust und Netto Lumengewinn, sowie Restenoseraten (RR) und Reokklusionsraten (ROkR) abgeleitet (Tab. I-1).

Tabelle I-1. Quantitativ-angiographische Endpunkte

| Endpunkte | Beschreibung | Einheit |
|---|--|---------|
| Referenz-Durchmesser (RD) (<i>reference diameter</i>) | Gefäßdurchmesser in einem der Stenose benachbarten Segment, das nicht stenosiert erscheint | [mm] |
| Minimaler Gefäßdurchmesser (MLD) (<i>minimal lumen diameter</i>) | kleinster Durchmesser des stenosierten Gefäßsegmentes | [mm] |
| Durchmesser-Stenose (DS) (<i>diameter stenosis</i>) | $[1 - \text{MLD}/\text{RD}] * 100$ | [%] |
| akuter Lumen-Gewinn (<i>acute gain</i>) | Postprozeduraler MLD minus präprozeduraler MLD | [mm] |
| später Lumen-Verlust (<i>late loss</i>) | MLD nach follow-up minus postprozeduraler MLD | [mm] |
| Netto-Lumen-Gewinn (<i>net gain</i>) | MLD nach follow-up minus präprozeduraler MLD | [mm] |
| Restenose-Rate (RR) | Anteil der Läsionen mit DS $\geq 50\%$ im Follow-up | [%] |
| Reokklusions-Rate (ROkR) | Anteil der Läsionen mit TIMI 0 im Follow-up (bei manchen Studien auch TIMI 0 oder 1) | [%] |

Absolute Werte, wie MLDs, sind die üblichen angiographischen Schätzer der Gefäßdehnung in den einzelnen Studien, d.h. der primären (direkt durch den Eingriff verursachten) Wirksamkeit der Interventionen. Diese sind aber für den Vergleich der verschiedenen Studien nicht gut geeignet, da die mittleren Gefäßgrößen (RD) in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich sind (d.h. bei ähnlichem Gewinn im absoluten Durchmesser (MLD) würden kleinere Gefäße mehr profitieren als größere). Die relativen Größen, wie DSs, sind aber zwischen den verschiedenen Studien relativ gut vergleichbare Parameter (adjustiert für RD) und von diesen Verzerrungen frei.

Bei Betrachtung des Endpunkts Durchmesser-Stenose (DS) geht man von einer kontinuierlichen Risikozunahme für das Auftreten von klinischen Ereignissen aus. Der Unterschied in der Durchmesser-Stenose zwischen den Studienarmen entspricht dem Unterschied in dem für die Durchblutung freien Prozent Gefäßdurchmesser. Daher haben wir uns in der Analyse der primären Wirksamkeit der Interventionen in erster Linie auf die durchschnittlichen Durchmesser-Stenosen der jeweiligen Studienarme konzentriert. Falls keine direkte Angaben zu diesen Endpunkten von den Autoren angegeben wurden, wurden diese Parameter aus den anderen angegebenen angiographischen Parametern kalkuliert oder geschätzt (meistens aus RDs und MLDs). Es ist auch wichtig, dass die postprozeduralen Durchmesser-Stenose (DS), die oft als Residual-Stenose (RS) bezeichnet wird, nicht ausschliesslich nur als Ergebnis einzuschätzen ist. Sie sagt eher etwas über die Aggressivität der Interventionen aus.

Die Endpunkte Restenose- bzw. Reokklusionsraten gehen von einem Schwellenwert der Durchmesser-Stenose beim Auftreten von Komplikationen und bei klinischem Zustand der Patienten aus. Sie geben eine wichtige Informationen zur primären Wirksamkeit der Interventionen aber werden nur für wenige Studien berichtet.

Klinische Endpunkte

Die wichtigsten klinische Endpunkte sind Todesfälle (D), Herzinfarkte (MI), Hirnblutungen (CVA) und Revaskularisationen (Rev).

Von allen Todesfällen werden die kardialen getrennt und alle Myokardinfarkte werden in den meisten Studien in tödliche („fatal“) und nicht-tödliche („non-fatal“), sowie in Q-wave und non-Q-wave Myokardinfarkte aufgeteilt.

Alle Revaskularisationen werden in Angioplastien (Re-PTCA, Ballondilatation mit bzw. ohne Stenting) und bypasschirurgische Eingriffe (CABG) aufgeteilt. Diese beziehen sich auf die Revaskularisationen der Zielgefäße (TVR „target vessel revascularisations“) bzw. der Zielläsionen (TLR „target lesion revascularisations“) und die Revaskularisationen der anderen Koronargefäße bzw. Läsionen.

In einigen Studien wurden die aufgrund der klinischen Symptomatik durchgeführten, sogenannten ischämie-geführten, Revaskularisationen von allen per-Protokoll-Angiographie durchgeführten Revaskularisationen differenziert.

Schema: Kombinierte Endpunkte „Revaskularisationen“

| | <i>nicht TVR</i> | <i>TVR</i> | <i>nicht TLR</i> |
|-----------------------------------|------------------|------------|------------------|
| | | <i>TLR</i> | <i>TLR</i> |
| <i>Re-PTCA (Angioplastie)</i> | | | |
| <i>Re-PTCA + CABG</i> | | | |
| <i>CABG</i> | | | |

Die wichtigsten klinischen Ereignisse sind Bestandteil eines kombinierten Endpunktes einer Studie (Major Adverse Clinical Events, MACE). Dieser Endpunkt repräsentiert nicht die einzelnen Ereignisse, sondern die Patienten, die diese Ereignisse erlebt haben. Ähnliche (komplementäre) Informationen liefert der Endpunkt „ereignisfreies Überleben“. Man spricht von einem „ereignisfreien Überleben“ bei einem Patient nur bei Abwesenheit aller (berücksichtigten) Ereignisse.

Schema: „Kombinierte klinische Endpunkte“ (ohne Blutungskomplikationen)

| | <i>Revaskularisationen</i> | |
|----------------------------------|--|--|
| | <i>Ereignisfreies Überleben</i> | |
| <i>Nicht-fatale Herzinfarkte</i> | | |
| <i>Fatale Herzinfarkte</i> | | |
| <i>Todesfälle</i> | | |

Eine wichtige Information liefert uns der Angina-Pectoris-Status der Patienten, der mit sehr unterschiedlichen Methoden gemessen wird. Bei Abwesenheit von Angina pectoris im Follow-up spricht man von einem „anginafreien Überleben“.

Falls keine direkte Angaben zu den obengenannten klinischen Endpunkten von den Autoren präsentiert wurden, wurden diese Parameter, wenn möglich, aus den anderen klinischen Parametern berechnet (geschätzt).

In die Auswertung wurden nicht alle in den Studien erfassten Endpunkte einbezogen. Stentthrombosen, sowie klinische Endpunkte (soweit nicht Bestandteil des kombinierten klinischen Endpunktes), die auf Komplikationen der Antikoagulation zurückzuführen sind oder durch gegenwärtige antithrombotische Therapieregime als vermeidbare Komplikationen hervorgerufen werden, wurden nicht aufgenommen. Die Begründung dafür liegt in der mittlerweile verbesserten PTCA-Technik und medikamentösen Begleittherapie, die solche Komplikationen stark reduziert haben.

I C.4.4 Auswertung und Bewertung der Studien

Die Daten aus den Studien wurden anhand des vorbereiteten Extraktionsformulars in Tabellen zusammengefasst. Da bei der Erstellung des HTA-Reports von 1998 die Datenextraktion von zwei Reviewern keine Unterschiede zeigte, wurde diese aufwendige Prozedur bei vorliegender Berichterstattung nicht durchgeführt.

Für die Analyse der Daten und Präsentation der Ergebnisse kamen die Programme Excel und SPSS, sowie die von der Cochrane Collaboration entwickelte Software ReviewManager[®] (Version 4.1, Oxman und Clarke 2001) zur Anwendung.

Die Studien wurden nach den verschiedenen Technologiemodifikationen und Indikationsbereichen, anschließend nach den Zeitpunkten der Randomisierung sowie nach der Aggressivität der Interventionen aufgeteilt und hinsichtlich ihrer Effekte ausgewertet.

Studien mit einer Randomisierung nach Passage der Zielläsion mit dem Führungsdraht und nach Rekanalisation wurden zusammen mit den anderen Studien mit einer Randomisierung vor Katheterisierung behandelt. Studien mit einem Randomisierungszeitpunkt nach Beurteilung der Dilatationsergebnisse wurden getrennt analysiert (diese Ergebnisse sind auf einen wesentlich kleineren Anteil der Patienten übertragbar, da die meisten Bailout-Situationen während der Ballondilatation auftreten).

Die einzelnen Studien wurden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und internen Validität überprüft (s. Studienqualität). "Interne Validität" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die Glaubwürdigkeit der beobachteten Therapieeffekte innerhalb der Population. Im Gegensatz hierzu beschreibt der Begriff "externe Validität" (oder Generalisierbarkeit) die Gültigkeit der Ergebnisse außerhalb der Studienpopulation.

Für alle dichotomen Endpunkte (z.B. Todesfälle) wurden Relative Risiken und für die kontinuierlichen Endpunkte (z.B. Residualstenose) die Differenzen der Mittelwerte auf dem 95%-Signifikanzniveau mit dem Programm ReviewManager 4.1 berechnet und visuell dargestellt.

Die verglichenen in den Studien Interventionsstrategien wurden zuerst hinsichtlich ihrer primären mittelfristigen Effekte analysiert, Erzielen einer geringeren angiographischen Restenose bzw. kleineren angiographischen Restenose (signifi-

kant kleinere DS und/oder Restenose-Rate bzw. größere MLD im Follow-up), und dann dem Auftreten der anderen klinischen Ereignisse ausgewertet.

Die Ergebnisse von mehreren Studien wurden hinsichtlich ihrer Heterogenität überprüft und in der Meta-Analyse zusammengefasst. Zur Kombination der Ergebnisse kamen verschiedene Methoden der Meta-Analyse (Hazard Ratios nach Peto bei seltenen dichotomen und Relative Risiken bei häufigen dichotomen Ereignissen sowie „Weighted Mean Differences“ bei den kontinuierlichen Variablen in einem „Random Effects Model“) je nach Eignung zur Anwendung. Für die Meta-Analysen wurden Konfidenzintervalle auf dem 95%-Signifikanzniveau (95%CI) berechnet.

Für die Ermittlung der für ökonomische Evaluationen geeigneten Effektschätzer wurden die Meta-Analysen nur für Studien mit relativ ähnlichen Studiendesigns bzw. Modifikationen der Technologie vorgenommen. Für diese Meta-Analysen wurden außerdem Modelle entsprechend der eingeschlossenen Studien gebildet: es wurden die Entscheidungszeitpunkte (z.B. nach optimalen Dilatationsergebnissen) und die entsprechenden Modifikationen der Technologien genannt (Stenttypen, Begleitmedikationen, Indikationen zum befundabhängigen Stenting) oder je nach Studiengröße berechnet (Mittelwerte der Residualstenosen zur Einschätzung der Aggressivität, Mittelwerte der Crossover-Raten).

Mittelfristige klinische Ereignisse (falls mehrere, die aktuellsten im mittelfristigem Follow-up) von allen Studien mit geringerer angiographischer Restenosierung (Definition s. oben) im Follow-up beim Stenting wurden in einer „best-case“ Meta-Analyse und von Studien ohne geringerer angiographischer Restenosierung in einer „worst-case“ Meta-Analyse zusammengefasst. Es wurden Peto OR für seltene (Tod, Herzinfarkt, CABG) und RR (Random Effects Model) für häufige (Re-PTCA-Rate, TVR, kombinierte Endpunkte) Ereignisse verwendet. Diese „Bereinigung“ dient in erster Linie einer Überprüfung der Forschungshypothesen bei seltenen Ereignissen.

I C.5 Ergebnisse

Nachfolgend werden zunächst die identifizierten HTA-Berichte, systematischen Übersichten und die Meta-Analysen zusammenfassend beschrieben (5.1). Es wurden nur systematische Übersichten und HTAs berücksichtigt, die hinreichend aktuell waren. In den Abschnitten 5.2-5.3 werden anschließend die Primärstudien detailliert analysiert und zusammenfassend ausgewertet.

I C.5.1 Beschreibung der systematischen Übersichten und der Meta-Analysen

I C.5.1.1 NHS R&D HTA Programme: Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review (Meads et al. 2000):

Dokumenttyp und Fragestellung

Es handelt sich um einen kurzgefassten systematischen Review, der einen Vergleich von Stents vs. PTCA bei akuter und subakuter KHK, sowie einen Vergleich von Stents vs. CABG beinhaltet.

Der Review enthält Einschätzungen zur Evidenz bezüglich klinischer Wirksamkeit, Kosten für Großbritannien, Kosten-Effektivität und Kosten- Nutzen für Stenting vs. PTCA bei subakuten und akuten KHK-Indikationen.

Methodik

Eine systematische und vollständige Literaturrecherche wurde durchgeführt, explizite und dokumentierte Ein- und Ausschlusskriterien angewandt und eine Qualitätsbewertung ohne detaillierte Beschreibung der berücksichtigten Studien wurde vorgenommen. Es folgte eine quantitative Bewertung (Meta-Analyse) der ausschließlich klinischen Ergebnisse mit Hazard-Ratios nach Peto.

Ergebnisse

Anhand der vorliegenden Studien (25 bei subakuter KHK, 7 bei AMI) wird ein Vorteil des Stenting hinsichtlich der mittelfristigen Re-PTCA-Raten und der kombinierten Ereignis-Raten bei subakuten und akuten KHK-Indikationen festgestellt.

Stenting vs. PTCA bei subakuter KHK:

Re-PTCA: Peto OR=0,57 (95%CI: 0,48-0,69)

Alle Ereignisse: Peto OR=0,68 (95%CI: 0,59-0,78)

Stenting vs. PTCA beim AMI:

Re-PTCA: Peto OR=0,44 (95%CI: 0,26-0,74)

Alle Ereignisse: Peto OR=0,39 (95%CI: 0,28-0,54)

Beurteilung

Eine vollständige Literaturrecherche inklusive Handsuche in Kongressbänden wurde im November 2000 veröffentlicht und berücksichtigt RCTs nur bis November 1999. Die Methodik der Studien wird nur teilweise aufgegriffen. Studiendaten werden unvollständig benutzt, Unterschiede in der Aggressivität der Interventionen in den verschiedenen Studien wurden nicht berücksichtigt. Die Methodik der durchgeführten Meta-Analyse ist von fraglicher Validität.

Das National Institute for Clinical Excellence (NICE) als Auftraggeber des Reviews stellte auf Basis des Reports eine Unternutzung von Stents in England und Wales fest und empfahl die Ausdehnung der Stentaktivitäten.

I C.5.1.2 Primary Stent Implantation Compared with Primary Balloon Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials (Zhu et al. 2001):

Dokumenttyp und Fragestellung

Es handelt sich um eine Meta-Analyse von Studien, die ausschließlich einen Vergleich von Stents vs. PTCA bei akutem Myokardinfarkt beinhalten.

Die relative klinische Effektivität der beiden Strategien wird eingeschätzt.

Methodik

Nach Durchführung einer systematischen Literaturrecherche werden ausschließlich die klinischen Ergebnisse bewertet. Odds Ratios nach Woolf werden als Effektschätzer für einzelne Studien eingesetzt. Eine Meta-Analyse mit fixierten Mantel-Haenszel OR's wird durchgeführt. Es folgen Subanalysen und Sensitivitätsanalyse.

Ergebnisse

Anhand der Daten aus den vorliegenden 9 Studien konnte die Homogenität der Ergebnisse festgestellt und ein Vorteil des Stenting hinsichtlich der TVR-Raten und MACE-Raten bei akutem Myokardinfarkt in der Meta-Analyse gezeigt werden:

Alle Studien:

TVR: OR=0,43 (95%CI: 0,36-0,52)

MACE: OR=0,52 (95%CI: 0,44-0,62).

Sensitivitätsanalyse ohne CADILLAC Trial:

TVR: OR=0,43 (95%CI: 0,34-0,54)

MACE: OR=0,48 (95%CI: 0,38-0,60).

Beurteilung

Eine vollständige Literaturrecherche inklusive Handsuche in Kongressbänden und personale Korrespondenz wurde im Jahr 2001 veröffentlicht und schließt RCTs nur bis Dezember 2000 ein. Die methodische Qualität der Studien wurde nicht aufgegriffen. Diese Meta-Analyse konzentriert sich nur auf aggregierte Effekte (auch von Studien mit unterschiedlichem Studiendesign). Unterschiede in der Aggressivität der Interventionen in den verschiedenen Studien wurden nicht berücksichtigt.

I C.5.1.3 Zusammenfassung

Der Einsatz des Stenting in „Bailout“-Situationen wurde in den alten HTA-Reports von fast allen Autoren befürwortet (Perleth und Kochs 1999). Hinsichtlich des routinemäßigen Stenting äußerten sich alte HTA-Reports zurückhaltend, insbesondere aufgrund der Ergebnisse der STRESS- und BENESTENT-Studien, die keine Verbesserung der gesundheitlichen Outcomes (wie Status der Angina Pectoris) durch Stenting gezeigt haben.

Der neue HTA-Report des NHS R&D HTA-Programms und die Meta-Analyse von Zhu et al. 2001 zeigen einen Vorteil von Stents hinsichtlich der Reduktion der Re-PTCA-Raten und der Rate kombinierter Ereignisse bei subakuten (HTA-Report von NHS R&D HTA Programme) und akuten (HTA-Report von NHS R&D HTA Programme, Meta-Analyse von Zhu et al. 2001) KHK-Indikationen.

Die Effektschätzer aus diesen Meta-Analysen sind aber für ökonomische Evaluationen mit Vorsicht zu betrachten, da diese Schätzer von der anzutreffenden Variabilität des Studiendesigns (verschiedene Entscheidungszeitpunkte, Stents, Aggressivitäten der Interventionen etc.) stark abhängen und wenig über den realen Effekt in der Population aussagen.

Allerdings berücksichtigt der aktuellste systematische Review (HTA-Report des NHS R&D HTA-Programms) die Literatur lediglich bis November 1999. Zu diesem Zeitpunkt lagen 32 RCTs teilweise nur in Abstrakt-Form zum Thema vor. Außerdem machte eine unvollständige Berücksichtigung der Unterschiede in den Studiendesigns und der Aggressivität der Interventionen eine Analyse der Primärstudien notwendig.

I C.5.2 Allgemeine Studienergebnisse

Insgesamt konnten 55 RCTs identifiziert werden, von denen 38 zum Zeitpunkt der Durchführung der Datensynthese bereits abgeschlossen und publiziert waren bzw. für welche genügend Daten zur Bewertung eingeholt werden konnten (s. Einschlusskriterien). Diese Studien wurden in die Analyse eingeschlossen, darunter nur eine Studie in Abstrakt-Form (WIN). Weitere 17 RCTs waren noch nicht abgeschlossen oder es lagen noch keine Publikationen der Endergebnisse vor bzw. konnten keine weiteren, über Kongressberichte hinausgehende Informationen eingeholt werden. Diese Studien wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Dieser Report berücksichtigt alle bis zum Jahr 2002 in den Zeitschriften publizierte Studien (RCTs).

I C.5.2.1 Studienübersicht

I C.5.2.1.1 Allgemeine Daten

Die meisten Studien waren multizentrisch und sind im europäischen und im nord-amerikanischen Raum ab Anfang der 90er Jahre durchgeführt worden. Die Anzahl der Patienten war sehr unterschiedlich (Abb. I-1) und entsprach in den meisten Fällen der Studienhypothese zugrundeliegenden Powerberechnung. Angaben zu fachlichen Anforderungen an die beteiligten Ärzte und Angaben zur Prävalenz der geeigneten Population (wichtig für die Übertragbarkeit der Ergebnisse) gab es nur bei wenigen, meistens bei den kleinsten Studien (Tab. Anh-I-4, Anh-I-5).

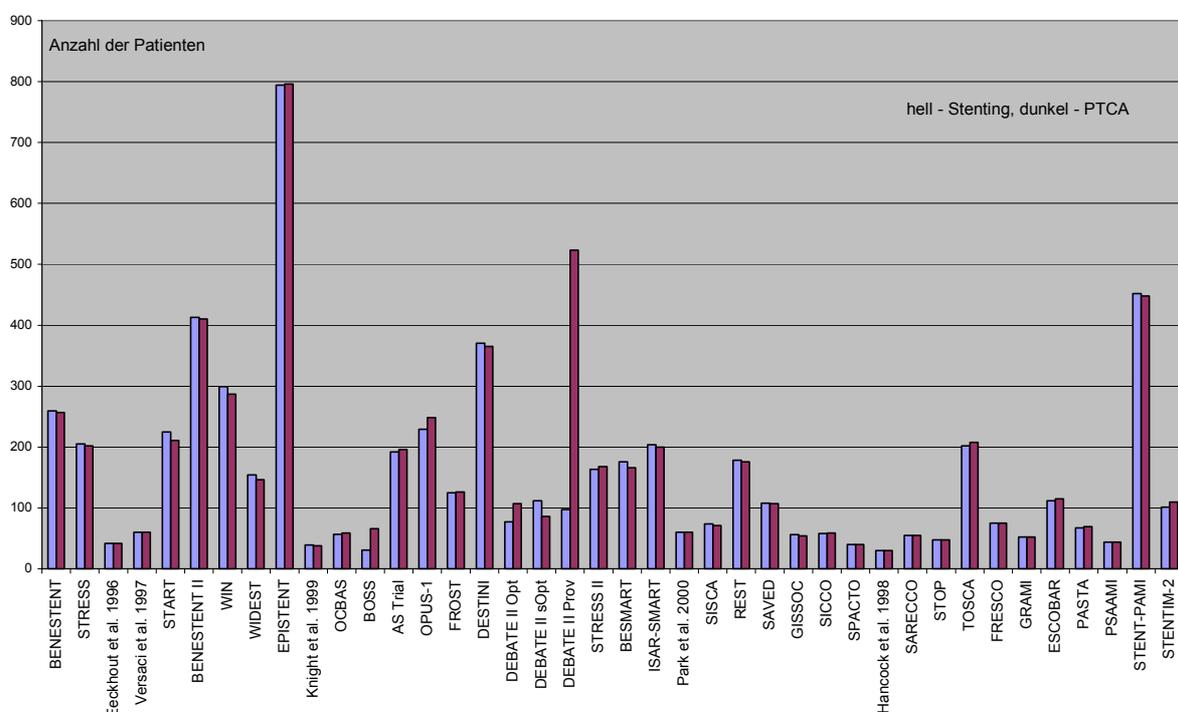


Abb. I-1. Anzahl der Patienten in den Studienarmen

I C.5.2.1.2 Studiendesign

Ein sehr wichtiger Unterschied zwischen den Studiendesigns war der Zeitpunkt der Randomisierung (Zeitpunkt der Entscheidung des Arztes für die eine oder andere Technologie). In den meisten Studien wurde die Randomisierung vor der Katheterisierung vorgenommen, in einigen während der Katheterisierung vor bzw. nach der Passage der Zielläsion mit einem Führungsdraht, und in einigen Studien jeweils nach optimaler bzw. suboptimaler Ballondilatation, obwohl ein präziser Zeitpunkt der Randomisierung nicht in allen Studien ausdrücklich definiert wurde. In einer Studie (DEBATE II) gab es zwei Randomisierungen (Tab. I-4, Tab. Anh-I-5).

In vielen Studien wurde die Randomisierung nach vorher definierten Ballondilatationsergebnissen vorgenommen. Damit wurden u.a. die sonst in der PTCA-Gruppe gestenteten Patienten mit suboptimalen Ergebnissen aus der Analyse ausgeschlossen. Dies hatte meistens zum Ziel, die Ergebnisse der Stentimplantation und der Ballondilatation direkt zu vergleichen und/oder die Anzahl der untersuchten Patienten erheblich zu reduzieren.

Anhand dieser Studienergebnisse werden Rückschlüsse zum Vergleich der Strategien des Routine-Stenting vs. Ballondilatation mit entsprechend befundabhängigen Stenting gezogen. Hier ist zu betonen (wichtig für ökonomische Evaluationen), dass bezogen auf den Entscheidungszeitpunkt vor Ballondilatation, würden die Effektschätzer je nach Anteil der sonst in der PTCA-Gruppe gestenteten Patienten stentähnlicher ausfallen (s. Diskussion).

I C.5.2.1.3 Technologie des Stenting

Nicht in allen Studien sind die Angaben zur Technologie des Stenting von den Autoren vollständig beschrieben (Tab. I-4). Einige Angaben fehlen oder die Prozedur wird lediglich als Standardprozedur bezeichnet. In solchen Fällen verweisen wir auf die Standardtechnologie zum Zeitpunkt der Durchführung im entsprechenden Land.

Die Technologie des Stenting zeigte Unterschiede zwischen den Studien bezüglich der Prädilatation (Ballondilatation; siehe Technologie der PTCA), Stenttypen und Entfaltungsdruck. Die meisten Studien verwendeten ausschließlich oder überwiegend Palmaz-Schatz-Stents, für einige Studien gab es keine genaue Angaben zu den Stenttypen (DEBATE II, SARECCO). Während in den ersten Studien Stents mit niedrigen Entfaltungsdrücken implantiert wurden, verwendeten viele spätere Studien eine Hochdruck-Stentimplantation und IVUS-Optimierung der Ergebnisse.

Meistens reichen die Studienprotokolle in den Publikationen nicht aus, um die faktische Aggressivität der Strategien zu beurteilen. Diese Aggressivität wurde oft im Laufe der Studien der momentanen Praxis angepasst. Als sekundären Indikator kann man die jeweilige postprozedurale Residualstenose (RS) verwenden und Studien bezüglich dieses Parameters als Studien mit wenig aggressiven (RS über 10-14%) bzw. mit aggressiveren (RS unter 10-14%) Strategien des Stenting bezeichnen.

I C.5.2.1.4 Technologie der PTCA

Genauso wie bei der Technologie des Stenting wurden die Angaben zur Technologie der PTCA nicht in allen Studien von den Autoren vollständig beschrieben. Einige Angaben fehlen oder die Prozedur wird als Standardprozedur bezeichnet. Hier verweisen wir ebenfalls auf den jeweils geltenden Standard. Die Strategien der PTCA waren in den Studien sehr unterschiedlich (Tab. I-4).

In einigen Studien wurden bei der Randomisierung nach Ballondilatation keine weiteren Therapien angewandt. In allen anderen Studien wurde eine (unterschiedlich aggressive) Ballondilatation durchgeführt, gefolgt von einem (unterschiedlich selektiertem) befundabhängigem Stenting.

Das Ziel der Gefäßweiterung – ein PTCA Ergebnis mit TIMI=2/3 oder RS<50% - war in den meisten Studien plausibel. In einigen Studien werden explizit Ergebnisse mit RS<30% oder „bestmögliche“ Ergebnisse angestrebt. Die Optimierung der Dilatationsergebnisse mit prolongierter Dilatation oder/und mit einem größerem Ballon war ein Teil des Protokolls in den meisten Studien. Viele neuere Studien führten eine aggressivere Ballondilatation mit prolongierter Optimierung der Ergebnisse und/oder höheren Entfaltungsrücken als in den ersten Studien durch.

Ein großer Unterschied zwischen den Studien lag bei den Indikationen zum befundabhängigen Stenting. Das Begriff „befundabhängiges“ (engl. *provisional*) Stenting wird in den Studien uneinheitlich benutzt und damit oft einfach Studien mit einem großen Anteil von Crossover bezeichnet, abgesehen von den Indikationen zum Stent.

Indikationen zum befundabhängigen Stenting waren in früheren Studien fast ausschließlich lebensbedrohliche Situationen (Bailout-Stenting; verschiedene Definitionen, die oft eine RS>50% bei Angiographie einschliessen). In den neueren Studien wurden Patienten auch bei suboptimalen angiographischen Dilatationsergebnissen (verschiedene Definitionen, oft nach Diskretion des Arztes) gestentet. Ein Ergebnis der Ballondilatation mit RS>50% wird in den Studien uneinheitlich als lebensbedrohlich oder suboptimal bezeichnet. Außerdem wurden in einigen Studien Indikationen zum befundabhängigen Stenting nicht berichtet oder nicht vollständig eingehalten. Somit ist eine deutliche Aufteilung der Studien nach Kriterien zum befundabhängigen Stenting nur begrenzt möglich.

In drei Studien (FROST, DESTINI, DEBATE II) wurden neben angiographischen auch zusätzliche Doppler-Kriterien (CVR bzw. CFR: „coronary flow velocity reserve“) zur Indikation der suboptimalen Dilatationsergebnisse eingesetzt und in keiner Studie wurden Ultraschall-Kriterien (IVUS-Kriterien) verwendet. Eine weitere Modifikation der Technologie der PTCA wird von den Studien angewandt, die zeitlich versetzte Indikationen zum befundabhängigen Stenting im Falle der Deterioration der angiographischen Ergebnisse etwa 20-30 Minuten nach der Ballondilatation verfolgen („early loss“ bzw. „early recoil“).

Meistens reichen die Studienprotokolle in den Publikationen nicht aus, um die faktische Aggressivität der Strategien in den PTCA-Gruppen zu beurteilen. Als sekundären Indikator wie schon erläutert, die jeweilige postprozedurale DS (RS) verwenden und Studien bezüglich dieser Parameter als solche mit wenig aggressiven (RS über 20-24%) bzw. solche mit aggressiveren (RS unter 20-24%) Strategien der PTCA (nach „intention-to-treat“, d.h. mit Berücksichtigung der Ergebnisse des befundabhängigen Stenting) bezeichnen.

I C.5.2.1.5 Medikamentöse Begleittherapie

Die Angaben zu medikamentösen Begleittherapien in den Studienarmen sind nicht von allen Autoren genannt worden (Tab. I-4. In solchen Fällen müssen wir auf die Standardtherapie des entsprechenden Jahres und des Landes der Studiendurchführung verweisen.

Die medikamentöse Begleittherapie hat sich in der letzten Zeit sehr weit entwickelt. In den ersten Studien war die Antikoagulation mit Warfarin eine Standardmedikation, die später wegen der erhöhten Blutungskomplikationen durch Ticlopidin ersetzt wurde. In einigen Studien wurde diese Therapie während Laufzeit der Studie gewechselt (START, WIDEST). Medikation mit Abciximab (GP IIb/IIIa Rezeptor Blocker) war nur in einer Studie (EPISTENT) als Standardbegleittherapie vorgesehen. Sie kam auch in 50% der Patienten in einer Studie (PSAAMI) und nur sporadisch in einigen anderen Studien zur Anwendung. In einigen Studien bekamen Patienten in beiden Studienarmen die gleiche medikamentöse Behandlung.

I C.5.2.1.6 Patienten und Läsionen

Alle Studien präsentierten die Daten zu basalen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten und Läsionen, obwohl der Umfang der gelieferten Information nicht einheitlich für alle Studien war. Die oft in den Artikeln verwendeten Begriffe „zur Angioplastie bzw. Stenting bzw. CABG geeignete Patienten bzw. Läsionen“ werden von den Autoren nicht definiert und sollten im alltäglichen Kontext des Stenting verstanden werden (Tab. I-4, Tabellen Anh-I-4, Anh-I-5, Anh-I-6).

Sieben Studien schlossen ausschließlich Patienten mit einem akuten (<12-24 Stunden) Myokardinfarkt ein, dagegen wurden in fast allen weiteren Studien solche Patienten bei der Rekrutierung ausgeschlossen. Der Anteil der Patienten mit instabiler Angina Pectoris lag bei bis zu 81% (OCBAS).

Das Durchschnittsalter der Patienten in den Studien variierte zwischen 52 (AS Trial) und 67 (PASTA) Jahren. Der Anteil der Patienten mit Herzinfarkt- bzw. mit Diabetes-Anamnese lag bei bis zu 70% und 36% entsprechend (beide in SAVED) und mit Hypertonie bei bis zu 83% (GRAMI).

Die meisten Studien schlossen Patienten mit Gefäßdurchmessern unter 2,5-3,0mm aus, andererseits lag der Mittelwert vom Referenz-Durchmesser bei Angiographie in

vielen Studien für große Koronargefäße oft unter oder knapp bei 3mm (Abb. I-2). Somit ist eine deutliche Aufteilung der Studien in solche für große und kleine Koronargefäße nur begrenzt berechtigt.

In den meisten Studien wurden ausschliesslich neu aufgetretene (de-novo) Läsionen und nur Koronargefäße mit Durchmesserstenosen von über 50-70% eingeschlossen, dabei lag die mittlere Durchmesser-Stenose in diesen Studien zwischen 57% und 96% (Abb. I-3). Sieben Studien verglichen ausschließlich Interventionen in den chronisch verschlossenen Koronargefäßen (üblicherweise mit antegradem Fluß TIMI-Grad 0-1; oft mangels Auflösung in der QCA entspricht dies einer Durchmesserstenose von über 90%; Mitteilung von Herrn Dr.med. M. Höher). Total verschlossene Läsionen wurden in vielen Studien ausgeschlossen, in den restlichen erreichte dagegen deren Anteil manchmal bis zu 80% (PASTA) .

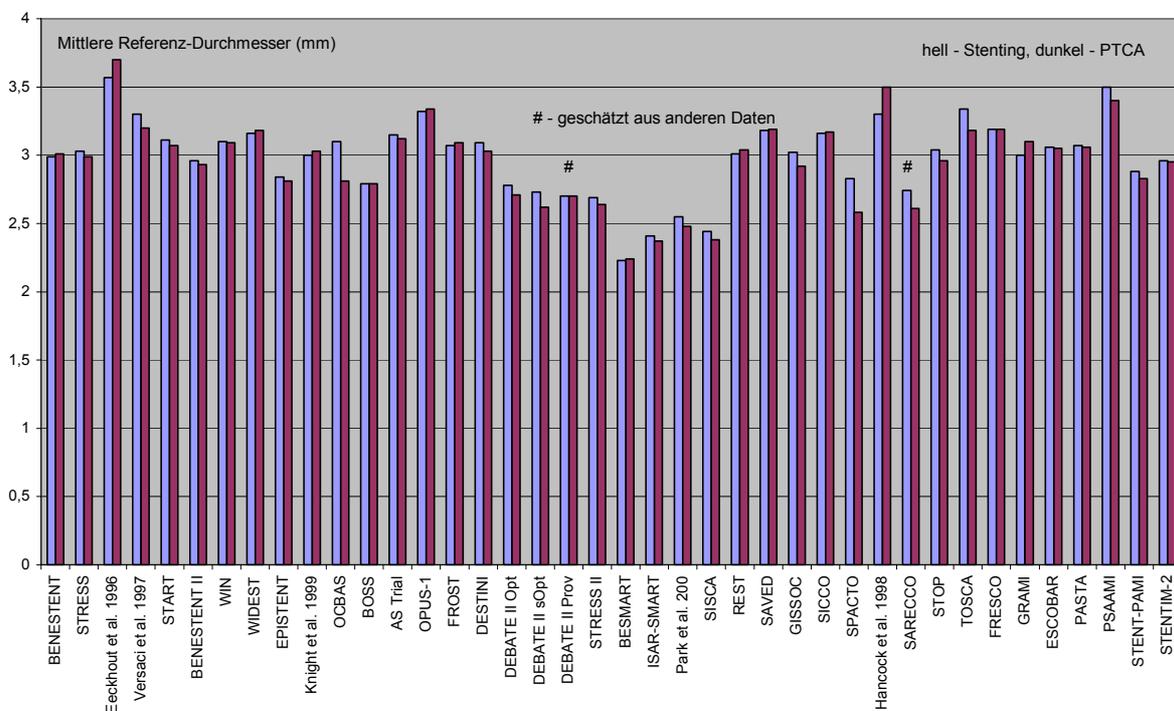


Abbildung I-2. Mittlere Referenz-Durchmesser (mm) in den Studienarmen

Eine Läsionslänge über 15mm war ebenfalls ein Ausschlusskriterium für viele Studien. Andererseits wurden in einigen Studien längere Läsionen bis zu 22mm (WIN), 25mm (DEBATE II) und 30mm (SAVED, STENT-PAMI) nicht ausgeschlossen. Angaben zu den Läsionstypen gab es nur bei wenigen Studien und in einigen dieser Studien wiesen mehr als 60% der Patienten die schwersten Läsionstypen B2/C auf (OCBAS, WIN, ISAR-SMART, DEBATE II). Ostial-, LMCA- und Bifurkationstenosen, sowie Arterien mit schweren kalzifizierten, geschlängelten und diffusen Läsionen wurden meistens aus den Studien ausgeschlossen.

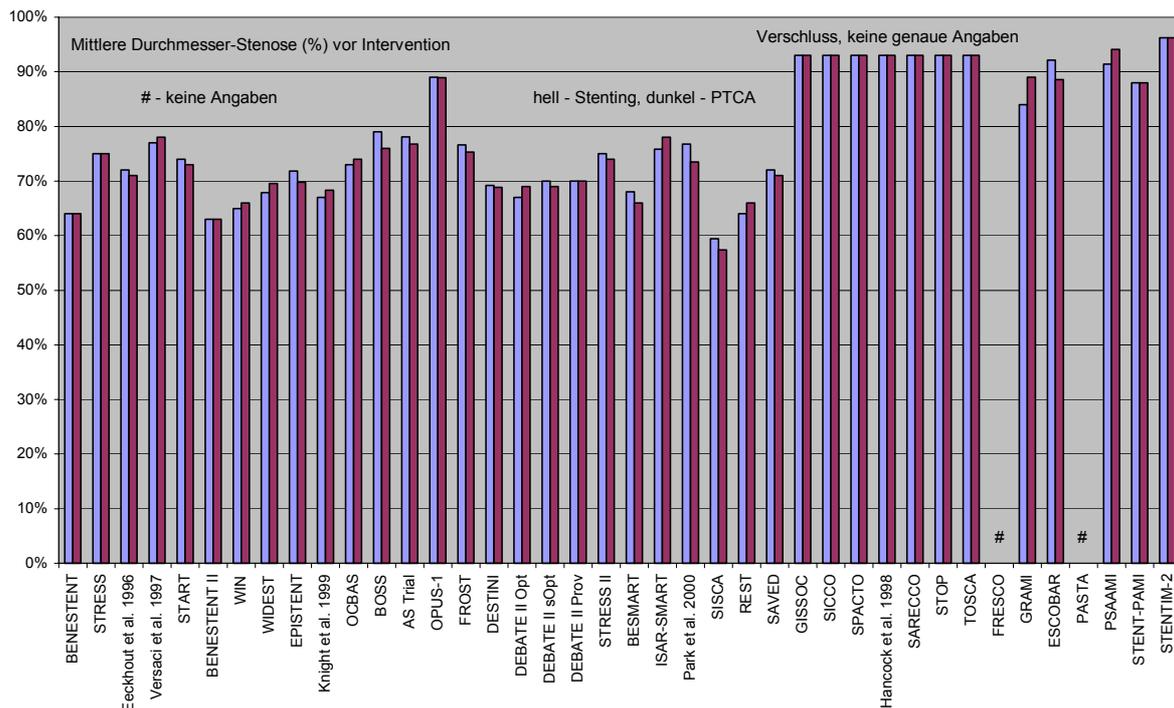


Abbildung I-3. Mittlere Durchmesser-Stenose (%) in den Studienarmen vor Intervention

I C.5.2.1.7 Methodik (Berichtsqualität, Präzision und interne Validität)

Die Berichtsqualität war sehr unterschiedlich zwischen den Studien. Oft fehlten Angaben zur Berechnung der Teilnehmeranzahl laut Forschungshypothese, zum Randomisierungsverfahren, zur Beschreibung des Rekrutierungsprozesses und Beteiligung der Patienten, zu einigen wichtigen Parametern der Ausgangscharakteristika, zur Art der Ergebnismessung und zur Vollständigkeit des Follow-ups sowie einige Angaben zu Besonderheiten der Technologieminifikationen (s. Tabellen im Anhang).

Die am häufigsten in den Studien verwendete primären Endpunkte waren Restenose-Raten und die Raten der unterschiedlichen kombinierten Ereignisse. Die zugrundeliegenden Forschungshypothesen (falls angegeben) gingen von unterschiedlichen Risikoreduktionen der primären Endpunkte aus und die angelegte statistische Power war auch zum Teil unterschiedlich. In einigen Studien wurden bei den Kalkulationen der Teilnehmeranzahl auch die Compliance und manchmal andere Parameter wie z.B. die Erfolgsrate berücksichtigt.

Die Beschreibung des Rekrutierungsprozesses und der Beteiligung der Patienten an der Studie nach dem Schema des CONSORT-Statements (Moher et al. 2001) war in den meisten Studien nicht ausreichend. Nur einzelne Autoren beschrieben präzise die Etappen der Rekrutierung. Der Anteil der eine Randomisierung ablehnenden Patienten in diesen Studien war relativ hoch und einige Autoren beschwerten sich über die Schwierigkeiten bei der Rekrutierung.

Der Typ der Randomisierung war unterschiedlich zwischen den Studien: zentrale vs. lokale (in der Klinik), computergesteuerte oder mit Hilfe von versiegelten Umschlägen, Einzelrandomisierung vs. Blockrandomisierung, stratifizierte vs. nicht stratifizierte Randomisierung. In einigen Studien war die Kontrolle der zugewiesenen und erhaltenen Therapie Teil des Studienprotokolls.

In den meisten Studien waren beide Therapiegruppen hinsichtlich der Ausgangscharakteristika der Patienten und Läsionen relativ ausgeglichen (Tabelle Anh-6.). In einigen Studien (STRESS, WIDEST, EPISTENT, BOSS, DESTINI, BESMART, SAVED, SPACTO, TOSCA, FRESCO, GRAMI, STENT-PAMI) gab es aber signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen und einige Studien vergleichen bzw. präsentieren nur eine kleine Anzahl der Ausgangscharakteristika (z.B. vergleichen nicht alle Studien ihre Therapiegruppen nach Läsionstypen).

Die meisten Autoren gaben präzise Informationen über Abweichungen (engl. „Departures“) der zugewiesenen Interventionen an. Das war meistens Stenting nach Balldilatation in der PTCA-Gruppe bei lebensbedrohlichen Situationen bzw. bei suboptimalen Ergebnissen. In einigen Studien wurden mehr Patienten bei der PTCA gestentet als erwartet (WIN, STENTIM-2), da die PTCA-Strategie der momentanen Praxis angepaßt wurde. Es wurde auch über andere Abweichungen von zugewiesenen Interventionen wie medikamentöse Behandlung, eine CABG oder keine weitere Therapie in den Studiengruppen berichtet, deren Anteil jedoch relativ gering und gleich in beiden Studienarmen war.

Die Vollständigkeit des angiographischen Follow-up (Tabelle Anh-7.) war sehr unterschiedlich in den Studien aber relativ ähnlich zwischen den Studienarmen. Die untere Grenze betrug 55% (BOSS). In vielen Studien waren jedoch keine genaueren Zahlen verfügbar. Die Vollständigkeit des klinischen Follow-up (Tabelle Anh-8.) lag dagegen in den Studien hoch (meistens über 90%) und war relativ ähnlich in den beiden Studiengruppen, obwohl in einigen Artikeln kein expliziter Hinweis auf 100% Vollständigkeit des Follow-up gegeben wird.

Methoden der angiographischen Ergebnismessung werden präsentiert in den meisten Studien. Am häufigsten wurden Algorithmen zur „automatic edge detection“ mit Hilfe von Computerprogrammen aus Standardprojektion und mit Hilfe einer im Durchmesser definierten Katheterspitze zur Kalibrierung eingesetzt (vgl. Mancini et al. 1987). Methoden der klinischen Ergebnismessung im Follow-up fehlen in vielen Studien. Falls beschrieben, handelt es sich dabei oft um eine klinische Untersuchung vom Hausarzt oder im Studienzentrum bzw. telefonische oder postalische Befragung. Klinische Endpunkte sind in den verschiedenen Studien nicht einheitlich definiert worden und hatten unterschiedliche Sensitivität (z.B. Definition des Herzinfarktes). Klinische aber auch angiographische Ergebnisse wurden nicht in allen Studien verblindet ausgewertet.

Die meisten Studien präsentierten ihre Daten in absoluten Zahlen und eine explizite Erwähnung des „intention-to-treat“-Auswertungsprinzips (Ausnahme: angiographische Ergebnisse in GRAMI und PASTA) findet man in fast jedem Artikel. Als Nenner

für die Kalkulationen der Effektschätzer wird von den Autoren meistens die anfängliche Anzahl der Patienten aber auch die untersuchte Anzahl der Patienten bei unvollständigem Follow-up verwendet. In einigen Studien wurden klinische Ereignisse nach dem „time to event“ Prinzip ausgewertet.

I C.5.2.1.8 Angiographische Ergebnisse

Die wichtigsten angiographischen Outcomes in den Studien sind die Gefäß-Durchmesser (MLD), die Durchmesser-Stenosen (DS) und Restenose-Raten (RR). Nicht alle Autoren geben Daten zur Durchmesser-Stenose in ihren Studien an. In solchen Fällen wurden diese Größe ausgehend aus den anderen angiographischen Parametern dieser Studien jeweils berechnet. Die Angaben zu Restenose-Raten wurden auch nicht in allen Studien berichtet (Tab. Anh-I-7).

Die postprozedurale Durchmesser-Stenose variierte zwischen -4% (FRESCO) und 27% (TOSCA) in der Stent-, und zwischen 5% (FRESCO) und 38% (TOSCA) in der PTCA-Gruppe (Abb. I-4). Die postprozedurale angiographische Gefäßdehnung war in allen Studien signifikant größer beim Routine-Stenting (größerer MLD bzw. kleinere RS).

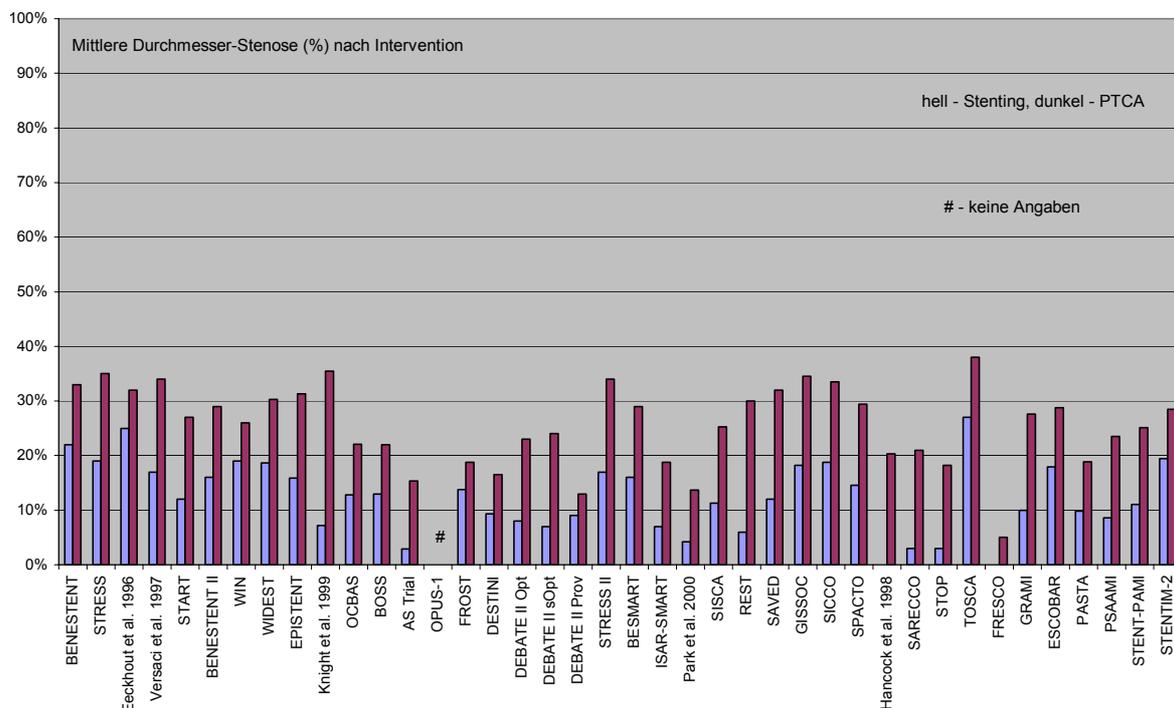


Abbildung I-4. Mittlere Durchmesser-Stenose (%) in den Studienarmen nach Intervention

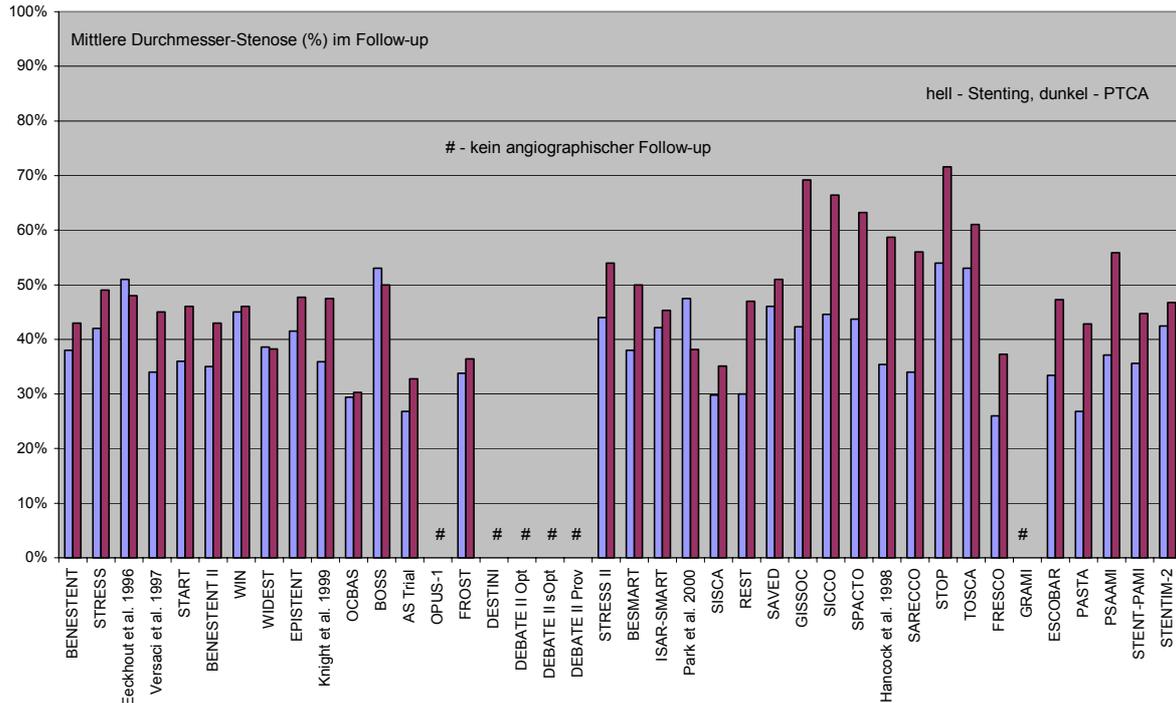


Abbildung I-5. Mittlere Durchmesser-Stenose (%) in den Studienarmen im Follow-up

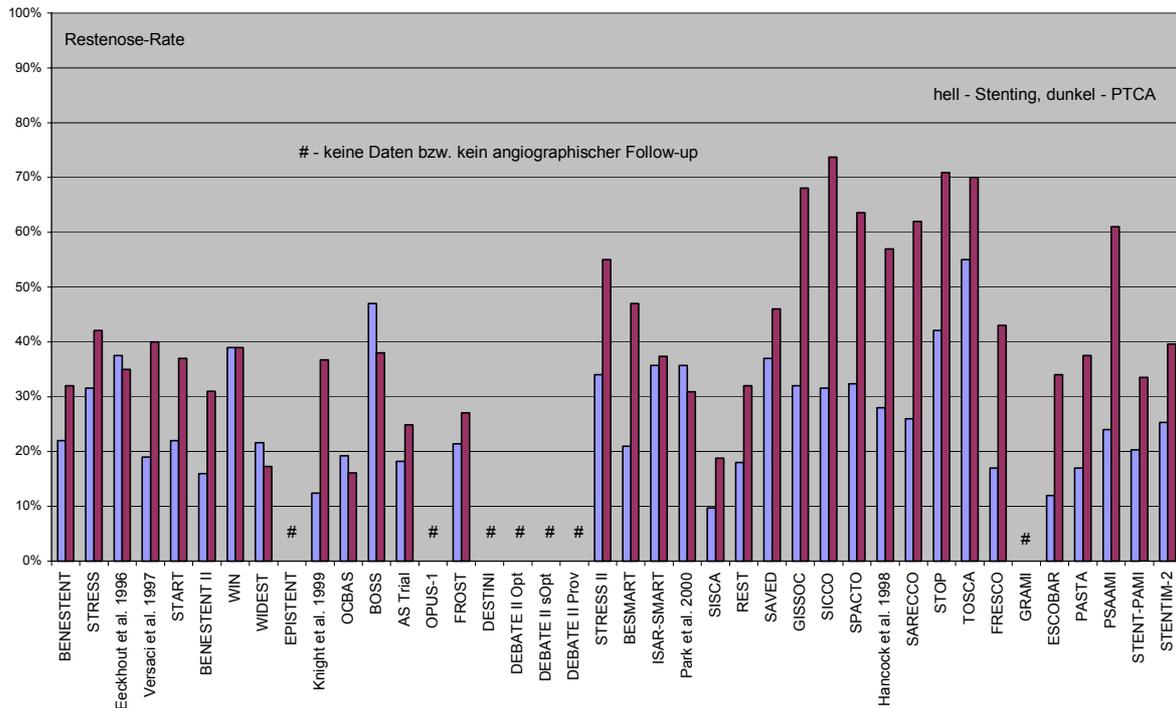


Abbildung I-6. Restenose-Rate (%) im Follow-up in den Studienarmen

Die mittlere Durchmesser-Stenose im Follow-up variierte zwischen 26% (FRESCO) und 54% (STOP) in der Stent-, und zwischen 30% (OCBAS) und 72% (STOP) in der PTCA-Gruppe (Abb. I-5). Die Restenose-Rate nahm Werte zwischen 10% (SISCA) und 55% (TOSCA) in der Stent-, und zwischen 16% (OCBAS) und 74% (SICCO) in der PTCA-Gruppe ein (Abb. I-6). Die angiographische Restenosierung war in den meisten Studien signifikant geringer beim Routine-Stenting (nach MLD bzw. DS bzw. RR). In den restlichen Studien gab es keine signifikanten Unterschiede in allen obengenannten angiographischen Parametern im Follow-up zwischen den Studienarmen. In der Meta-Analyse von Studien mit zusätzlicher Stentimplantation nach erfolgreicher Ballondilatation betrug der Gewinn an Durchmesser-Stenose im Follow-up beim Stenting im Durchschnitt 19% (95%CI: 14; 24%).

I C.5.2.1.9 Klinische Ergebnisse

Die wichtigsten klinischen Outcomes in den Studien sind Todesfälle (D), Herzinfarkte (MI), Revaskularisationen (Re-PTCA und CABG), Hirnblutungen (CVA), aus den genannten Outcomes kombinierte Endpunkte und Angina-Pectoris-Anfälle (AP). Falls keine direkten Angaben zu den obengenannten klinischen Endpunkten von den Autoren präsentiert wurden, wurden diese Parameter, wenn möglich, aus den anderen klinischen Parametern berechnet (Tab. Anh-I-8).

Die meisten Autoren beschreiben in ihren Ergebnissen die Gesamtmortalität, einige dagegen nur Todesfälle kardialer Ursache. Hirnblutungen sind aufgrund der gegenwärtigen antithrombotischen Therapieregime ziemlich selten und werden daher in den neuen Studien nicht betrachtet.

Die Mortalitätsrate nach einem Jahr war in den Studien mit Patienten ohne akuten Herzinfarkt moderat, mit etwas höheren Werten in den Studien mit Patienten nach akuten Herzinfarkten und Bypass-Läsionen (Höchstwert 7/44, 16% in PSAAMI; Abb.I-7). In einer Studie (EPISTENT) gab es eine signifikante Reduktion und keine einzige Studie zeigte eine signifikante Zunahme der Todesfälle beim Routine-Stenting.

Es wurden von den Autoren in der Regel die Daten zu allen Herzinfarkten angegeben, in einigen Fällen wurden lediglich die nicht-fatalen Herzinfarkte berichtet. Die Myokardinfarkte wurden oft in Q-wave und non-Q-wave bzw. in große und kleine Myokardinfarkte eingeteilt. Die Sensitivität der Herzinfarktdiagnostik war unterschiedlich zwischen den Studien und manchmal wurden unter den Myokardinfarkten auch postprozedurale CK-MB Enzymerhöhungen erfasst.

Die Häufigkeit der Myokardinfarkte war relativ homogen zwischen den verschiedenen Indikationsbereichen verteilt und im Follow-up nach einem Jahr war sie relativ niedrig (Höchstwert 16/107, 15% in SAVED; Abb. I-8). In einer Studie (ESCOBAR) gab es eine signifikante Reduktion, in einer anderen dagegen (TOSCA) eine Zunahme der Herzinfarkte beim Routine-Stenting.

Die meisten Autoren präsentierten die Raten der wiederholten Angioplastien (Ballondilatation mit bzw. ohne Stenting) und bypasschirurgische Eingriffe. Diese Revaskularisationen beziehen sich manchmal auf die Revaskularisationen der Zielgefäße (TVR) bzw. der Zielläsionen (TLR), aber auch auf alle Revaskularisationen der Koronargefäße. Oft ist aber in den Studien mit Revaskularisationen der Zielgefäßen bzw. der Zielläsionen dasselbe gemeint.

Der kombinierte Endpunkt aller angioplastischen (Ballondilatation mit bzw. ohne Stenting) und bypasschirurgischen Eingriffe bezieht sich auch meistens auf die oben genannte Definition der Revaskularisationen.

Die Re-PTCA-Rate erreichte nach einem Jahr bis zu 25% im Stenting-Arm dieser Studien und bis zu 55% im PTCA-Arm (Abb. I-9). In vielen Studien gab es eine signifikante Reduktion der Re-PTCA-Rate beim Routine-Stenting und in keiner einzigen Studie eine signifikante Zunahme.

Die CABG-Rate hingegen war in denselben Follow-up-Untersuchungen ziemlich klein: bis zu 5/58, 9% in SICCO im Stenting- und bis zu 13/107, 12% in SAVED im PTCA-Arm (Abb. I-10). In einer Studie (ESCOBAR) kam es zu einer signifikanten Reduktion der CABG-Rate beim Routine-Stenting, dagegen in keiner Studie zu einer signifikanten Zunahme.

Die Revaskularisations- bzw. TVR- bzw. TLR-Rate erreichte im Stenting-Arm bis zu 28% und im PTCA-Arm bis zu 55% nach einem einjährigem Follow-up in diesen Studien (Abb. I-11). In vielen Studien kam es zu einer signifikanten Reduktion der Re-PTCA Rate beim Routine-Stenting und in keiner Studie zu einer signifikanten Zunahme.

Die Definition von kombinierten Endpunkten, die oft als „Major Adverse Cardiac Events“ (MACE) bezeichnet werden, ist in den Studien uneinheitlich. In den meisten Studien werden darunter Todesfälle, Myokardinfarkte und Revaskularisationen der Zielgefäße bzw. der Zielläsionen subsumiert, in vielen zusätzlich Hirnblutungen und in einigen Studien zusätzlich noch andere Ereignisse (z.B. nicht gelungene Interventionen, Restenosen etc.).

Nach einem Jahr erreichte die Rate der kombinierten Endpunkte bis zu 30% im Stenting-Arm und bis zu 55% im PTCA-Arm dieser Studien (Abb. I-12). In vielen Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion der Re-PTCA-Rate beim Routine-Stenting und in keiner einzigen Studie eine signifikante Zunahme.

Daten zum Status der Angina pectoris der Patienten wurden nur in wenigen Studien berichtet und zwar uneinheitlich und oftmals mit einem unvollständigen Follow-up. In einigen Studien resultierte eine signifikante Verbesserung des anginösen Status beim Routine-Stenting (allerdings nur im 6-monatigen Follow-up), dagegen in keiner einzigen eine signifikante Verschlechterung.

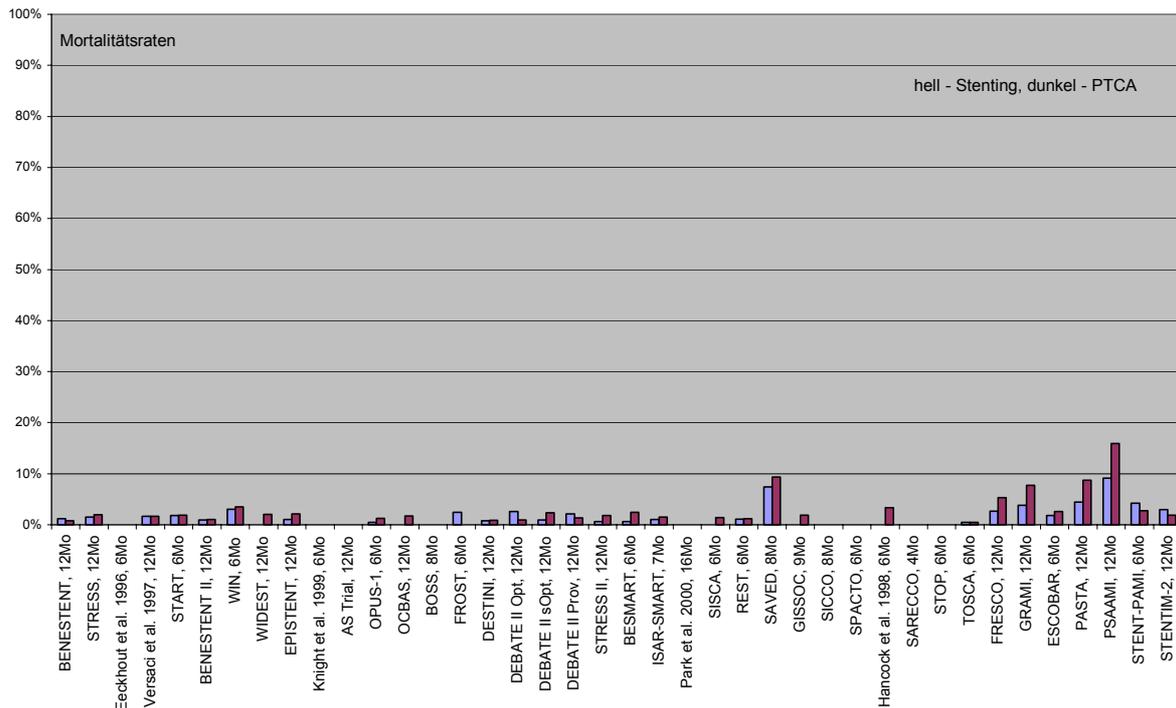


Abbildung I-7. Mortalitätsraten in den Studienarmen

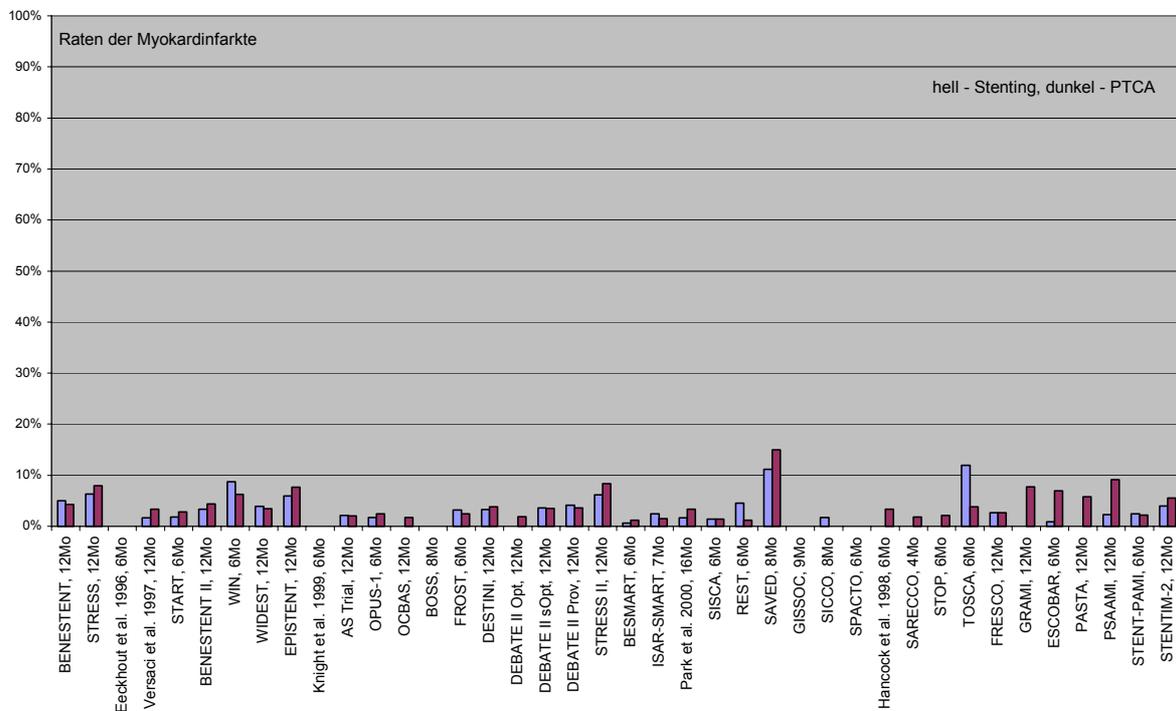


Abbildung I-8. Rate der Myokardinfarkte in den Studienarmen

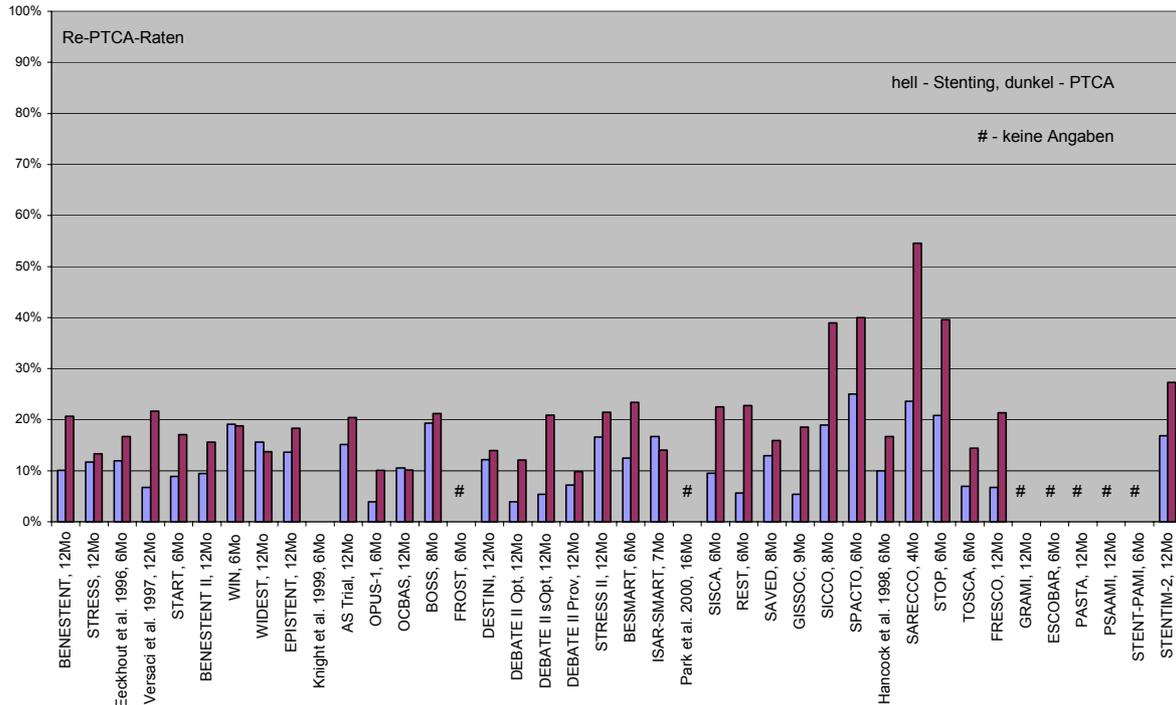


Abbildung I-9. Re-PTCA-Raten in den Studienarmen

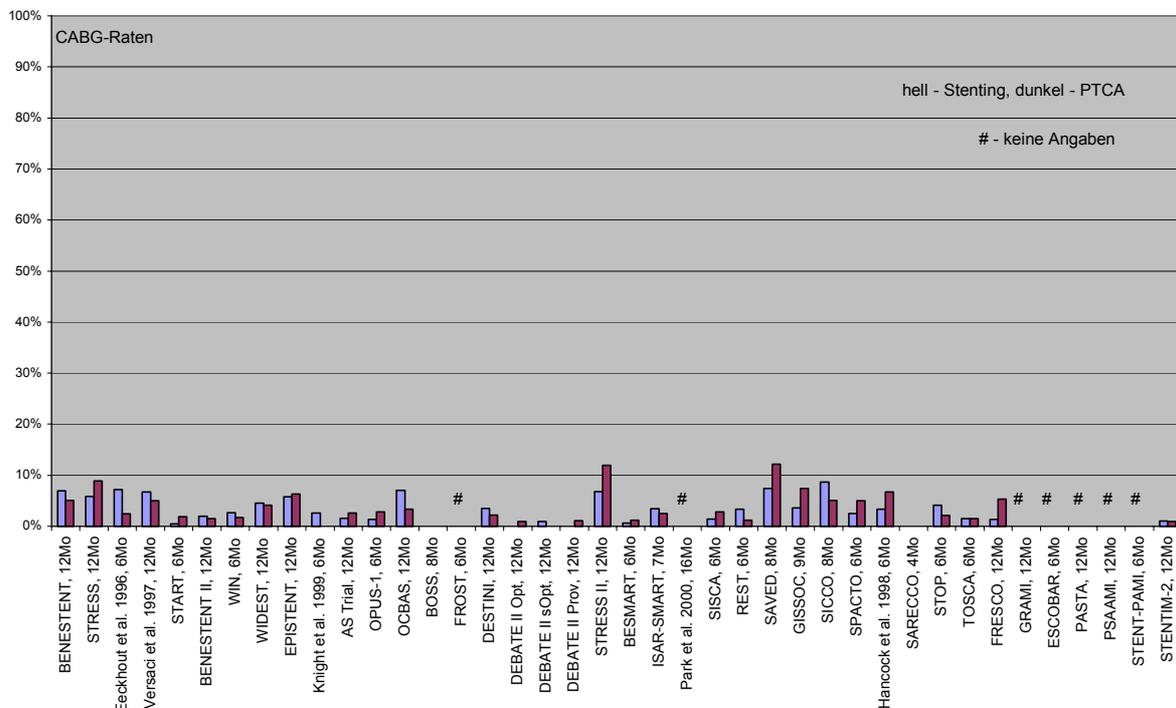


Abbildung I-10. CABG-Raten in den Studienarmen

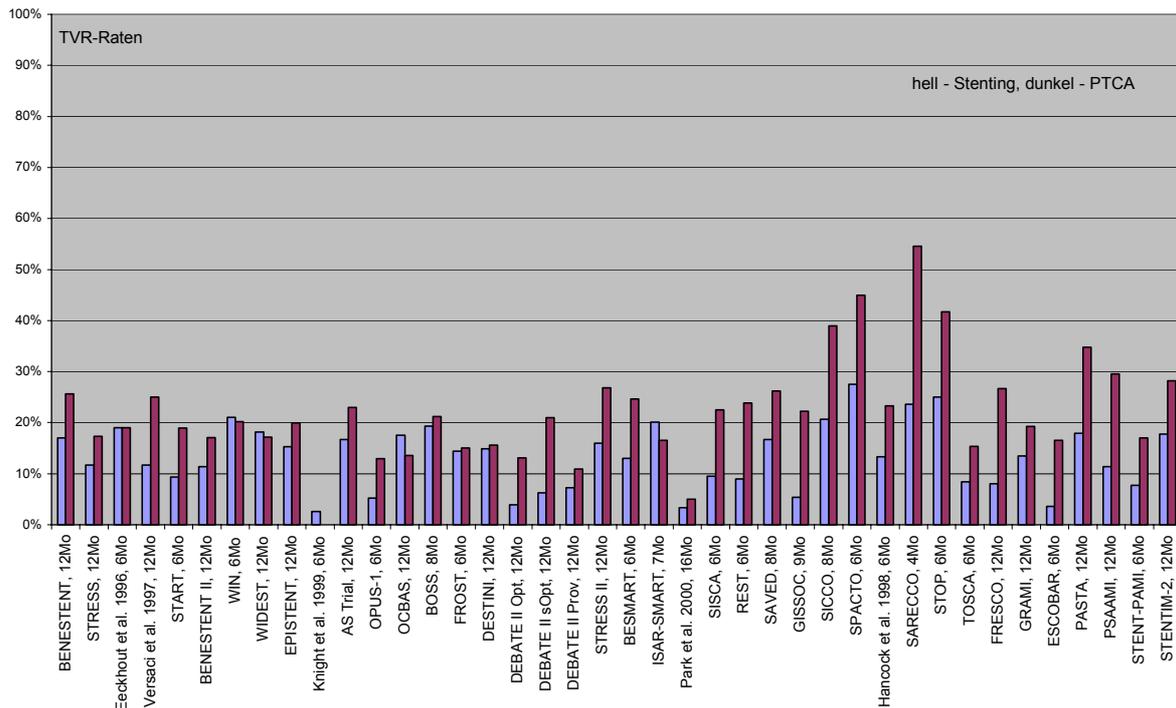


Abbildung I-11. TVR-Raten in den Studienarmen

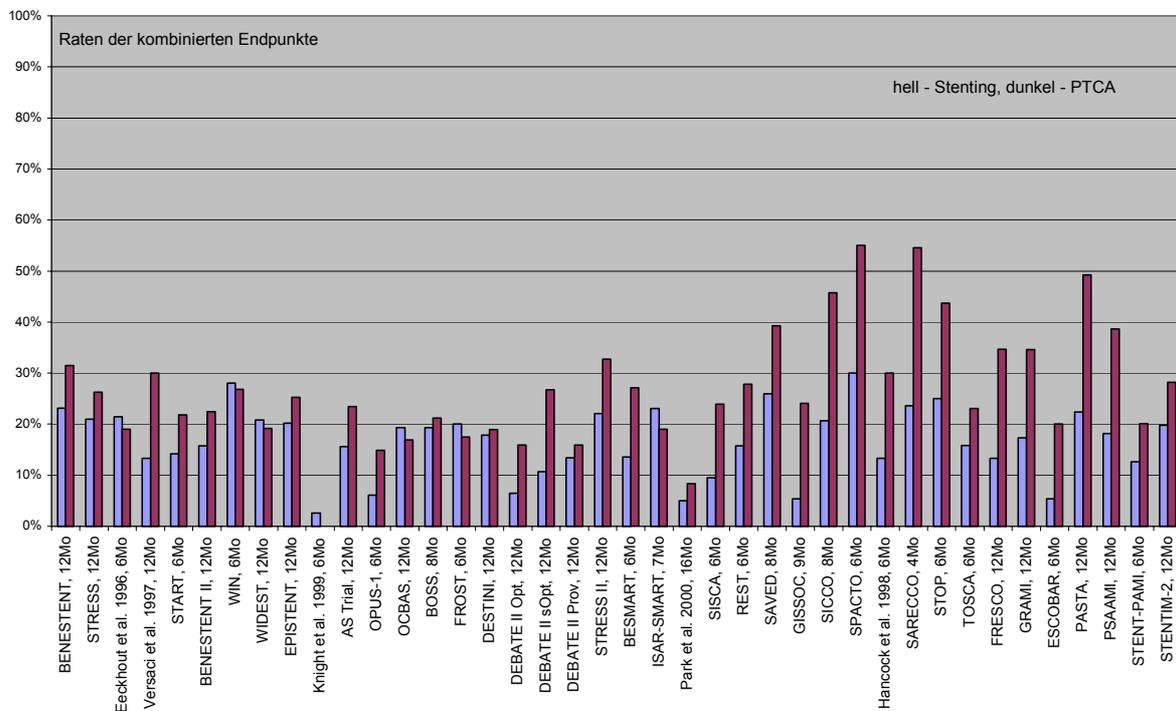


Abbildung I-12. Raten der kombinierten Endpunkte in den Studienarmen

I C.5.2.2 Informationssynthese aller Studien

I C.5.2.2.1 Zusammenhänge zwischen angiographischen Parametern der Gefäßdehnung

Es gab eine lineare Korrelation zwischen den mittleren postprozeduralen Durchmesser-Stenosen in beiden Studienarmen ($R^2=0,57$; relative Ähnlichkeit der Strategie in den Studienarmen) und diese Korrelation blieb teilweise in Follow-up-Untersuchung erhalten ($R^2=0,34$; relative Ähnlichkeit der Follow-up Ergebnisse). Außerdem gab es einen positiven Trend in jedem Studienarm zwischen den mittleren postprozeduralen und mittleren Follow-up-Durchmesser-Stenosen.

Es gab eine lineare Korrelation zwischen der Differenz der mittleren postprozeduralen Durchmesser-Stenosen in den Studienarmen und der Differenz der mittleren Durchmesser-Stenosen in den Studienarmen im Follow-up ($r=0,54$, $R^2=0,29$; $p<0,01$; Abb. I-13): Je größer der Unterschied der Strategie zwischen den Studienarmen war, desto größer unterschieden sich die angiographischen Follow-up-Ergebnisse. Beim Ausschluss der Studien mit einer Randomisierung nach durchgeführter Ballondilatation ist die lineare Korrelation zwischen den Strategie- und Ergebnisunterschieden stärker geworden ($r=0,62$, $R^2=0,38$; $p<0,01$; Abb. I-14).

Studien mit geringen Unterschieden in den postprozeduralen Ergebnissen beider Studienarme zeigten nicht signifikante Unterschiede im angiographischen Follow-up. Diese nicht signifikanten Unterschiede wurden immer erreicht, wenn die Differenz in der postprozeduralen RS zwischen den Studienarmen unter 10% lag und konnte auch dann erreicht werden, wenn diese Differenz bis zu 12% betrug.

I C.5.2.2.2 Zusammenhang zwischen angiographischen und klinischen Ergebnissen

Es gab einen Zusammenhang zwischen den mittelfristigen angiographischen und einigen klinischen Ergebnissen: eine geringere angiographische Restenose im Follow-up beim Stenting (signifikant größerer MLD bzw. kleinere DS und/oder Restenose-Rate) wurde mit einer (nicht immer signifikanten) Reduktion der Re-PTCA-, der TVR-Raten und der Rate der kombinierten Endpunkte verbunden. In den Studien ohne geringere angiographische Restenose im Follow-up beim Stenting (keine Erfüllung der drei genannten Kriterien) gab es unterschiedlich gerichtete Effekte aber keine signifikante Reduktion der obengenannten klinischen Endpunkte.

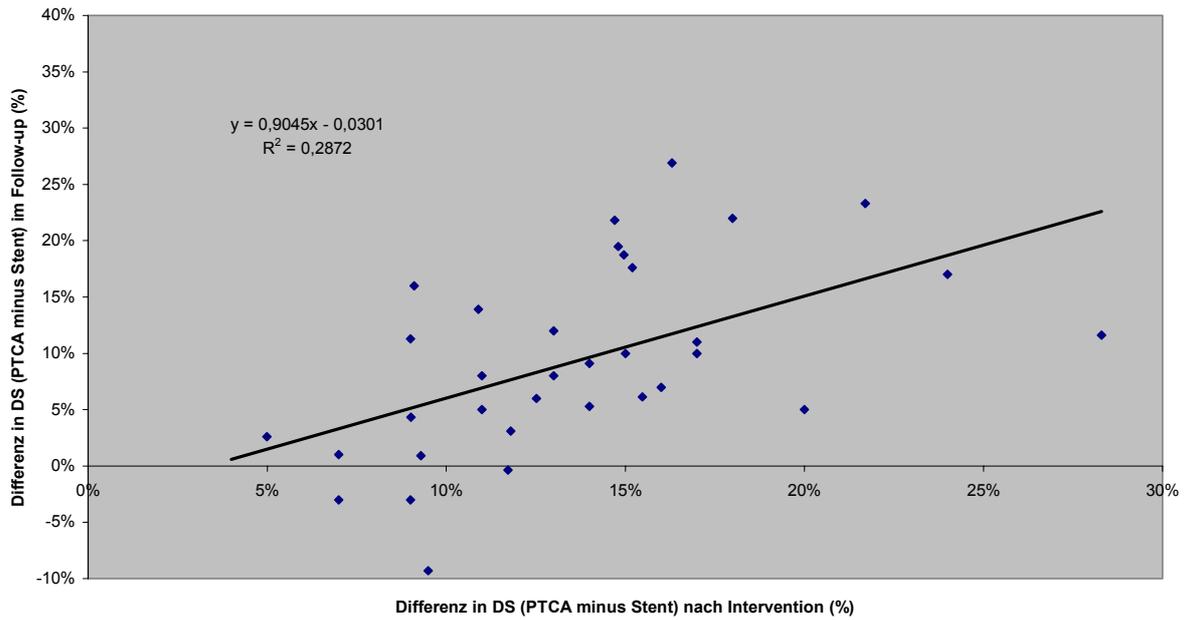


Abbildung I-13. Zusammenhang zwischen Differenzen in DS den Studienarmen nach Intervention und im Follow-up (alle Studien).

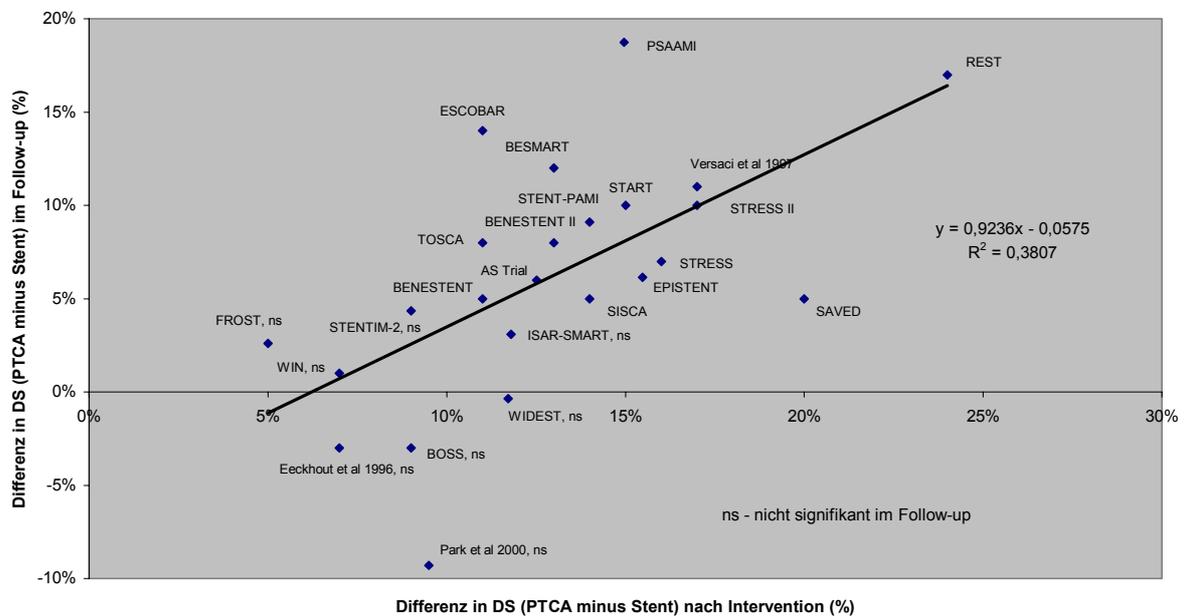


Abbildung I-14. Zusammenhang zwischen Differenzen in DS den Studienarmen nach Intervention und im Follow-up (Studien mit Randomisierung vor Ballondilatation).

I C.5.2.2.3 Ergebnisse der „best-case“ und der „worst-case“ Meta-Analysen

Mittelfristige klinische Ereignisse von Studien mit geringerer angiographischer Restenose im Follow-up beim Stenting (signifikante Verbesserung in MLD, DS bzw. RR) wurden in einer „best-case“ Meta-Analyse und von allen anderen Studien mit angiographischem Follow-up (alle mit nicht signifikanten Unterschieden) in einer „worst-case“ Meta-Analyse zusammengefasst. Diese „Bereinigung“ dient in erster Linie zur Überprüfung der Forschungshypothesen bei seltenen Ereignissen.

Die Ergebnisse der „best-case“ Meta-Analyse zeigten eine signifikante Reduktion der Re-PTCA-Rate, TVR und der kombinierten Endpunkte und eine nicht signifikante Reduktion der seltenen Ereignisse (Tab. I-2). Die „worst-case“ Meta-Analyse zeigte statistisch indifferente Ergebnisse für alle untersuchten klinische Endpunkte (Tab. I-3)

Tabelle I-2: „Best case“ Meta-Analyse. Follow-up nach 6-18 Monaten.

| | Stenting | PTCA | Peto OR/RR Random [95%CI] |
|---------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|
| Tod (Peto OR) | 2% (69/4226) | 2% (89/4213) | 0,77 [0,56-1,05] |
| MI (Peto OR) | 4% (178/4226) | 5% (210/4213) | 0,84 [0,68-1,03] |
| CABG (Peto OR) | 4% (136/3551) | 4% (158/3537) | 0,85 [0,67-1,08] |
| Re-PTCA (RR Random) | 12% (416/3551) | 20% (706/3537) | 0,58 [0,51-0,66] |
| TVR (RR Random) | 13% (539/4226) | 22% (927/4213) | 0,59 [0,53-0,65] |
| MACE (RR Random) | 17% (726/4226) | 27% (1136/4213) | 0,62 [0,57-0,69] |

Eingeschlossene Studien: BENESTENT, STRESS, Versaci et al. 1997, START, BENESTENT II, EPIDENT, Knight et al. 1999, AS-Trial, STRESS II, BESMART, SISCA, REST, SAVED, GISSOC, SICCO, SPACTO, Hancock et al. 1998, SARECCO, STOP, TOSCA, FRESCO, ESCOBAR, PASTA, PSAAMI, STENT-PAMI, STENTIN-2 (26 Studien).

Tabelle I-3: „Worst-case“ Meta-Analyse. Follow-up nach 6-18 Monaten.

| | Stenting | PTCA | Peto OR/RR Random [95%CI] |
|---------------------|-----------------|---------------|----------------------------------|
| Tod (Peto OR) | 1% (14/972) | 2% (17/986) | 0,79 [0,39-1,62] |
| MI (Peto OR) | 4% (42/972) | 3% (32/986) | 1,28 [0,80-2,05] |
| CABG (Peto OR) | 4% (29/789) | 2% (19/802) | 1,50 [0,84-2,66] |
| Re-PTCA (RR Random) | 17% (132/789) | 16% (129/802) | 1,05 [0,84-1,31] |
| TVR (RR Random) | 18% (176/972) | 17% (168/986) | 1,07 [0,88-1,29] |
| MACE (RR Random) | 22% (217/972) | 20% (202/986) | 1,09 [0,92-1,29] |

Eingeschlossene Studien: Eeckhout et al. 1996, WIN, WIDEST, ISAR-SMART, Park et al. 2000, FROST, BOSS, OCBAS (8 Studien).

Aus beiden Analysen ausgeschlossene Studien (kein angiographisches Follow-up): OPUS-I, GRAMI, DESTINI, DEBATE II (4 Studien).

I C.5.2.3 Aufteilung der Studien in Technologiemodifikationen und Indikationsbereiche

Die in die Analyse eingeschlossenen RCTs lassen sich in sechs wichtige Indikationsbereiche aufteilen (in den ersten fünf werden Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt, weniger als 1 Tag, aus der Rekrutierung ausgeschlossen):

1. Stenting vs PTCA bei *de novo* Läsionen in großen Koronargefäßen (12 Studien). Studien in diesem Indikationsbereich befassen sich mit Interventionen bei überwiegend nativen *de novo* Läsionen in hauptsächlich großen (über 2,5-3,0mm) Koronargefäßen (Läsionen in kleinen Koronargefäßen, sowie totale und restenotische Läsionen wurden allerdings in einigen dieser Studien nicht ausgeschlossen).
2. Stenting vs. PTCA bei *de novo* Läsionen in kleinen Koronargefäßen (5 Studien). Diese Studien betrachten Interventionen in überwiegend nativen *de novo* Läsionen in ausschließlich kleinen (unter 2,8-3,0mm) Koronargefäßen (totale, sowie restenotische Läsionen wurden nicht in allen dieser Studien ausgeschlossen).
3. Stenting vs. PTCA bei Restenosen nach Angioplastie (1 Studie). Die einzige Studie dieses Indikationsbereichs untersuchte ausschließlich Interventionen in restenotischen Läsionen nach Angioplastie.
4. Stenting vs. PTCA bei Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen (1 Studie). Die einzige Studie in diesem Indikationsbereich befasste sich ausschließlich mit Interventionen in Vena-Saphena-Bypässen.
5. Stenting vs. PTCA bei chronischen Verschlüssen (7 Studien). Diese Studien untersuchten ausschließlich Interventionen in chronischen (mindestens 3 Tage - meistens jedoch länger, nach dem akuten Ereignis) Verschlüssen der Koronargefäße mit TIMI-Grad 0-1 (restenotische Läsionen wurden nicht in allen diesen Studien ausgeschlossen).
6. Stenting vs. PTCA bei akutem Myokardinfarkt (7 Studien). Diese Studien befassten sich ausschließlich mit notfallmäßigen Interventionen bei den akuten (bis zu 12-24 Stunden nach Eintritt der Symptomatik) Ereignissen.

Studien mit besonderen Kriterien bei PTCA zum befundabhängigem Stenting wurden getrennt ausgewertet:

7. Routine-Stenting vs. PTCA mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigem Stenting (2 Studien).
8. Routine-Stenting vs. PTCA mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigem Stenting (3 Studien).

Tabelle I-4. Übersicht der Studienpopulationen und Modifikationen der Technologien

Legende: N-R / N - Anzahl der randomisierten / teilnehmenden; N-St / %St - Anzahl / % gestentet; RS - mittlere Residualstenose; sAP / iAP - stabile / instabile Angina Pectoris; RD - mittlere Referenzdiаметer; L - mittlere Läsionslänge (mm); RCA / LAD - Läsionen nur im Bereich dieser Gefäße; 1Ls - einzelne Läsionen; Okkl - Okklusionen; PT - mittlere Schmerzdauer (paintime); # - keine Angaben; Optim. - Optimierung der Ergebnisse; Opt / sOpt - optimal / suboptimal; Redukt. - Reduktion der Ergebnisse; nn (Unterstützende Daten) - Nenner für Kalkulationen; Warf - Warfarin; Dypir - Dipyridamol; Phenp - Phenprocoumon; Hep - Heparin; Ticl - Ticlopidin; Abci - Abciximab; n20' / n30' Angio - nach 20 / 30 Minuten Angiographie;

| Studie | Population | N-R | N | Ballondilatation | N | Stentimplantation | N-St | %St | RS | Begleittherapie |
|--|-------------------------|-----|-----|--|----|---|------|------|----|-----------------------------|
| Routine-Stenting vs. PTCA bei de novo Läsionen in großen Koronargefäßen | | | | | | | | | | |
| BENESTENT | sAP RD=3,0 L=7,0 1Ls | 262 | 259 | Standard | | Palma-Schatz (10atm) | 245 | 95% | | 22% ASS Warf Dipy Hep |
| | | 258 | 257 | Optim. bei TIMI<2 (9atm) | | No (Bailout: TIMI<2oderReduktion-1Grad) | 11 | 4% | | 33% ASS Dipy Hep |
| STRESS | 48%iAP RD=3,0 L=9,0 1Ls | 207 | 205 | Standard | | Palma-Schatz | 197 | 96% | | 19% Warf Dipy Hep |
| | | 203 | 202 | Ziel: RS<30%-visuell | | No (Bailout: TIMI<3 RS>50%+Ischämie) | 14 | 7% | | 35% ASS |
| Eeckhout et al. 1996 | 14%iAP RD=3,6 L<20 RCA | | 42 | | | Wiktor (gelegentlich bis 8 atm) | 40 | 95% | | 25% ASS Dipy Hep |
| | | 60 | 58 | Ziel: Optimale Ergebnisse (?) | | No (Bailout: Dissektionen) | 3 | 7% | | 32% ASS |
| Versaci et al. 1997 | 18%iAP RD=3,3 L<15 LAD | 60 | 58 | | | überwiegend PS (10,1atm) | 55 | 95% | | 17% ASS Diltiazem Warf |
| | | 60 | 58 | Standard (6,0atm) | | No (Bailout: TIMI=1 RS>50%) | 2 | 3% | | 34% ASS Diltiazem |
| START | 75%iAP RD=3,1 L=6,4 | | 229 | # | | Palma-Schatz (11,5atm) | # | >95% | | 12% ASS Dipy-Warf/Ticl |
| | | | 223 | Optim: best möglich (8,5atm) | | No (Bailout: Dissektionen Gefäßverschlüsse) | 25 | 11% | | 27% (Stent: Dipy-Warf/Ticl) |
| BENESTENT II | 45%iAP RD=2,9 L=8,4 | 414 | 413 | Standard | | PS-Hep-beschicht (15atm IVUS-optional) | 403 | 98% | | 16% ASS Ticl |
| | | 413 | 410 | Optim. bei RS>50% (10atm) | | No (Bailout: RS>50% TIMI<2orRedukt-1Grad) | 55 | 13% | | 29% ASS (Stent-Ticl) |
| EPISTENT | 56%iAP RD=2,8 L=? | | 794 | # | | überwiegend Palma-Schatz | 773 | 97% | | 16% ASS Ticl Abci |
| | | | 796 | # | | No (Bailout: Gefäßverschlüsse; RS>50%) | 154 | 19% | | 31% ASS Abci |
| WIN | 83%iAP RD=3,1 L=15 1Ls | | 299 | Standard | | Wallstent (>14atm-Rekomm. IVUS-optional) | 287 | 96% | | 19% ASS Ticl |
| | | | 287 | Standard | | No (Bailout: RS>50% TIMI<3; "Kosmetik"??) | 102 | 36% | | 26% ?? |
| WIDEST | KHK RD=3,2 L<1Stent 1Ls | # | 154 | Standard | | Wiktor GX Stent | 151 | 98% | | 19% ASS Warf/Ticl |
| | | | 146 | Ziel: best möglich | | No (Bailout und suboptimale Ergebnisse) | 44 | 30% | | 30% ASS |
| Knight et al. 1999 | KHK RD=3,0 L=? | 174 | 143 | Standard; Ergebnis suboptimal (15%<RS<50%) | 39 | überwiegend Palma-Schatz 153 (13bar) | 37 | 95% | | 7% ASS Warf Dipy Hep |
| | | | | | 38 | No | 0 | 0% | | 36% ASS |
| AS Trial | KHK RD=3,1 L=9,7 1Ls | 200 | 192 | Standard | | Palma-Schatz 153 Stent (16,1atm) | 186 | 97% | | 3% ASS Ticl |
| | | 200 | 196 | Standard (9,7atm) | | No (Bailout: RS>50% TIMI<3; suboptimale ?) | 19 | 10% | | 15% ASS Ticl |
| OPUS-1 | 70%iAP RD=3,3 L=10 1Ls | # | 230 | Standard | | überw. PS (high press. RS<10%-Rekomm.) | 227 | 99%# | | ASS Ticl |
| | | | 249 | Ziel: RS<30%or<20%-visuell | | No (Bailout und suboptimale Ergebnisse) | 93 | 37%# | | (Stent: ASS Ticl) |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei Läsionen in kleinen Koronargefäßen | | | | | | | | | | |
| STRESS II | 52%iAP RD=2,7 L=8,7 1Ls | | 163 | Standard | | Palma-Schatz | # | # | | 17% Warf Dipy Hep |
| | | | 168 | Optim: Ziel:RS<30%-visuell | | No (Bailout: TIMI<3 RS>50%+Ischämie) | # | # | | 34% ASS |

| Studie | Population | N-R | N | Ballondilatation | N | Stentimplantation | N-St | %-St | RS | Begleittherapie |
|--|-------------------------|-----|-----|---------------------------------|----|--|------|------|-----|-------------------------|
| ISAR-SMART | 43%iAP RD=2,4 L=12,2 | | 204 | Standard | | MULTI-LINK >2,5mm Ball (13,5atm) | 195 | 96% | 7% | ASS Ticl |
| | | | 200 | Ziel: RS<30% TIMI=3 (12atm) | | No (Bailout: Dissektionen TIMI<3) | 33 | 17% | 19% | ASS Ticl |
| Park et al. 2000 | 19%iAP RD=2,5 L<15 | | 60 | Standard | | 7-cell NIR-Stent (13,3atm) | 60 | 100% | 4% | ASS Ticl |
| | | | 60 | Ziel: RS<30% (12,9atm) | | No (Bailout RS>30%) | 12 | 20% | 14% | ASS (Stent-Ticl) |
| BESMART | 47%iAP RD=2,2 L=9,3 | | 192 | Standard | | Bestent Small (10,5atm) | 186 | 97% | 16% | ASS Ticl |
| | | | 189 | Standard (10,2atm) | | No (Bailout RS>50%) | 43 | 23% | 29% | ASS |
| SISCA | 24%iAP RD=2,4 L=11 | | 74 | Standard | | Heparinbeschicht. Bestent (13,3atm) | 71 | 96% | 11% | ASS Ticl/Clopidogrel |
| | | | 71 | Standard (10,6atm) | | No (Bailout RS>50%) | 10 | 14% | 25% | ASS |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei Restenosen nach Angioplastie in großen Koronargefäßen | | | | | | | | | | |
| REST | 19%iAP RD=3,0 L<10 Rest | | 191 | Standard | | Palma-Schatz (11atm.) | 176 | 99% | 6% | ASS Hep Phenp |
| | | | 192 | Optimis. Ziel: RS<30% (8atm) | | No (Bailout) | 12 | 7% | 30% | ASS (Stent-Hep Phenp) |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei Läsionen von großen Vena-Saphena-Bypässen | | | | | | | | | | |
| SAVED | 82%iAP RD=3,2 L=9,7 VSB | | 110 | Standard | | Palma-Schatz | 105 | 97% | 12% | ASS Hep Dipy Warf |
| | | | 110 | Standard | | No (Bailout) | 7 | 7% | 32% | ASS (Stent-Dipy Warf) |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei chronischen Verschlüssen in großen Koronargefäßen | | | | | | | | | | |
| GISSOC | 9%iAP RD=3,0 L<13 Okkl | 111 | | erfolgreich Rekanalis. (7,7atm) | 56 | Palma-Schatz (11,3atm) | 56 | 100% | 18% | ASS Hep Warf |
| | | | | (RS<50% TIMI=2-3) | 54 | No (Suboptimal) | 1 | 2% | 35% | ASS |
| SICCO | KHK RD=3,2 L=17,5 Okkl | | | Standard erfolgreich (9,7atm) | 58 | Palma-Schatz (11,8atm) | 57 | 98% | 19% | ASS Dext Dipy Warf |
| | | | | (RS<50%) | 59 | No | 0 | 0% | 34% | ASS Hep |
| SPACTO | 9%iAP RD=2,7 L=? Okkl | | | erfolgreich Rekanalis: | 42 | Wiktor-GX Stent | 42 | 100% | 15% | ASS Phenp/Ticl |
| | | | | (RD>2,7mm) | 43 | No (Bailout ErgebnisDeterioration) | 7 | 16% | 29% | ASS (Stent: Phenp/Ticl) |
| Hancock et al. 1998 | KHK RD=3,4 L=? Okkl | | | Standard, erfolgreich (RS<50% | 30 | überwiegend PS (high pressure) | 30 | 100% | -1% | ASS Hep Warf |
| | | | | TIMI=3) | 30 | No | 0 | 0% | 20% | ASS Hep |
| SARECCO | KHK RD>2,5 L=16 Okkl | 111 | | Standard, erfolgreich (RS<50%) | 55 | Stents # (high Press.erlaubt, IVUS-optional) | 54 | 98% | 3% | ASS Ticl |
| | | | | | 55 | No | 0 | 0% | 21% | ASS |
| STOP | 68%iAP RD=3,0 L=10 Okkl | | | erfolgreich (8,8atm) (RS<30% | 48 | AVE Microstent (13,2atm) | 48 | 100% | 3% | ASS Ticl |
| | | | | No early loss n10') | 48 | No | 0 | 0% | 18% | ASS |
| TOSCA | KHK RD=3,2 L=30,4 Okkl | 410 | 202 | Standard | | PS (heparinbeschichtet) (15,4bar) | 194 | 96% | 27% | ASS Ticl-93% |
| | | | 208 | prolongierte Optim. (10bar) | | No (Bailout RS>70%-visuell-Rekommend.) | 20 | 10% | 38% | ASS Ticl-57% |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei akutem Myokardinfarkt | | | | | | | | | | |
| FRESCO | AMI RD=3,2 PT=2,4 | | | Standard erfolgreich (9atm) | 75 | 88%-Gianturco-Roubin (15atm) | 75 | 100% | 4% | ASS Hep Ticl |
| | | | | (RS<30% TIMI=3) | 75 | No | 0 | 0% | 5% | ASS Hep Ticl? |
| GRAMI | AMI RD=3,1 PT=? | | 52 | Standard | | Gianturco-Roubin II (bis 13atm) | 52 | 100% | 10% | ASS Hep Ticl |
| | | | 52 | Standard | | No (Bailout TIMI<2 RS>30%-Rekommend) | 13 | 25% | 28% | ASS Hep (Stent - Ticl) |

| Studie | Population | N-R | N | Ballondilatation | N | Stentimplantation | N-St | %-St | RS | Begleittherapie |
|--|-------------------------|-------|--|--------------------------------------|---|---|------------|------|-----|-----------------------|
| ESCOBAR | AMI RD=3,1 PT=3,6 | | <u>112</u> | | | Palma-Schatz (13,2atm.) | 110 | 98% | 18% | ASS Hep Warf/Ticl-80% |
| | | | <u>115</u> | Optim bei subOpt (11,6atm) | | No (Bailout TIMI<2orRedukt-1Grad) | 15 | 13% | 29% | ASS Hep |
| PASTA | AMI RD=3,1 PT=3,8 22%Sh | 70 | <u>67</u> # | | | Palma-Schatz (>14atm: RS<5%) | 65 | 97% | 10% | ASS Hep Ticl |
| | | | <u>72</u> | prolongierte Optim (<6atm) | | No (Bailout TIMI<3) | 7 | 10% | 19% | ASS Hep |
| PSAAMI | AMI RD=3,5 PT=9,7 14%Sh | | <u>44</u> # | | | Tensum III (silicon carbid-coated) | 43 | 98% | 9% | Ticlopidine Abci-50% |
| | | | <u>44</u> # | | | No (Bailout: meistens Dissektionen) | 12 | 27% | 24% | ASS Abci-50% |
| STENT-PAMI | AMI RD=2,9 PT=1,9 | 452 # | <u>452</u> # | | | PS (heparinbeschichtet) (15atm) | 443 | 98% | 11% | ASS Ticl-93% |
| | | | <u>448</u> # (9atm) | | | No (Bailout und suboptimale Ergebnisse) | 67 | 15% | 25% | ASS Ticl-88% |
| STENTIM-2 | AMI RD=3,0 PT=3,8 | 104 | <u>101</u> Standard | | | Wiktor-Stent GX (12atm) | 98 | 97% | 19% | ASS Hep Ticl |
| | | | <u>112</u> <u>110</u> Optim bei RS<30% | | | No (Bailout RS>50% TIMI<3) | 40 | 36% | 29% | ASS Hep (Stent: Ticl) |
| Routine-Stenting vs. PTCA mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting | | | | | | | | | | |
| OCBAS | 80%/iAP RD=3,0 L<20 | 206 | | | | Standard 8-12atm, Ergebnis optimal (RS<30%) | <u>57</u> | 100% | 13% | Ticlopidine |
| | | | <u>59</u> | | | No (MLD-0,3orRS+10%-nach30'Ang.) | 8 | 14% | 22% | (Stent-ticlopidine) |
| BOSS | 48%/iAP RD=2,8 L<15 1Ls | | <u>31</u> # | | | Palma-Schatz (>16atm) | 29 | 94% | 13% | ASS Ticl |
| | | | <u>66</u> | prolongierte Optim. (4-6atm) | | No (Bailout MLD-0,3orRS>30%-nach20'Ang.) | 24 | 36% | 22% | (Stent-ASS Ticl) |
| Routine-Stenting vs. PTCA mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting | | | | | | | | | | |
| FROST | 64%/iAP RD=3,1 L<15 1Ls | 127 | <u>125</u> routine | | | Palma-Schatz (12,6atm) | 125 | 100% | 14% | ASS Ticl |
| | | | <u>126</u> | routine (10,2atm) | | No (Bailout RS>35% CVR<2,2) | 61 | 48% | 19% | (Stent-ASS Ticl) |
| DESTINI | 49%/iAP RD=3,1 L=12,7 | 750 | <u>370</u> # | | | 37%PS 33%NIR ACS AVE (14,5atm) | 370 | 100% | 9% | ASS Ticl |
| | | | <u>365</u> | Optim bei subOpt (12,6atm) | | No (Bailout RS>35% CFR<2,0) | 208 | 57% | 17% | ASS (Stent- Ticl) |
| DEBATE II Opt | 35%/iAP RD=2,7 L<25 1Ls | | | | | Optimal Ergebnis (RS<35% CFR>2,5) | <u>77</u> | 100% | 8% | # |
| | | | <u>523</u> | Suboptimal Ergebnis (RS<50% CFR<2,5) | | No (Bailout RS>35% CFR<2,0) | 0 | 0% | 23% | # |
| DEBATE II Prov | 35%/iAP RD=2,7 L<25 1Ls | | | | | Stents (#) | <u>112</u> | 100% | 7% | # |
| | | | <u>97</u> | routine | | No | 0 | 0% | 24% | # |
| | | | <u>523</u> | Ziel: RS<35% CFR>2,5 | | Stents (#) | 97 | 100% | 9% | # |
| | | | | | | No (Bailout RS>35% CFR<2,5) | 333 | 64% | 13% | # |

Legende: N-R / N - Anzahl der randomisierten / teilnehmenden; N-St / %-St - Anzahl / % gestentet; RS - mittlere Residualstenose; sAP / iAP - stabile / instabile Angina Pectoris; RD - mittlere Referenzdiameter; L - mittlere Läsionslänge (mm); RCA / LAD - Läsionen nur im Bereich dieser Gefäße; 1Ls - einzelne Läsionen; Okkl - Okklusionen; PT - mittlere Schmerzdauer (min); # - keine Angaben; Optim. - Optimierung der Ergebnisse; Opt / sOpt - optimal / suboptimal; Redukt.-Reduktion der Ergebnisse; in (unterstrichene Daten) - Nenner für Kalkulationen; Warf - Warfarin; Dypir - Dypiridamol; Phenp - Phenprocoumon; Hep - Heparin; Ticl - Ticlopidin; Abci - Abciximab; n20' / n30' Angio - nach 20 / 30 Minuten Angiographie;

I C.5.3 Studienergebnisse nach Indikationsbereichen und Technologiemodifikationen

I C.5.3.1 Stenting vs. PTCA bei de novo Läsionen in großen Koronargefäßen

I C.5.3.1.1 Beschreibung der Einzelstudien

Die ersten RCTs, die BENESTENT- und die STRESS-Studien, wurden 1994 publiziert und untersuchten strikt nach klinischen und angiographischen Kriterien ausgewählter Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit des koronaren Stenting im Vergleich zur konventionellen PTCA. Stenting wurde in diesen Studien mit Antikoagulationsregimen begleitet.

BENESTENT (Serruys et al. 1994, Macaya et al. 1995, Kiemeneij et al. 2001)

In der **BENESTENT** Studie wurden in den Jahren 1991-1993 in 28 europäischen Zentren 262 Patienten für ein Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 258 für die Standard-Ballonangioplastie. Die Studie schloss Patienten mit ausschließlich stabiler Angina pectoris und einzelnen de novo Läsionen von einer Länge <15mm in nativen Koronargefäßen mit einem RD >3mm ein. Begleittherapie war Dipyridamol in den beiden Studienarmen, außerdem Warfarin beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika. Vier Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Bei 95% gestenteten im Stenting-Arm und 4% im PTCA-Arm (Bailout: TIMI <2 oder TIMI-Reduktion um mehr als 1 Grad nach Optimierung der Ergebnisse) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=22% vs. RS=33%; $p < 0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 7 Monaten (Vollständigkeit jeweils 92% und 93%) erzielte Stenting eine signifikant kleinere Restenose (DS=38% vs. DS=43% $p < 0,01$; RR=22% vs. RR=32%; $p < 0,05$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 7 Monaten (Vollständigkeit 100%) eine signifikante Reduktion der Re-PTCA-Rate (14% vs. 23%; $p < 0,01$) und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/CVA/CABG/Re-PTCA: 20% vs. 30%; $p < 0,05$) auf. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; CVA; MI; CABG).

Bei der klinischen Untersuchung nach 12 Monaten (Vollständigkeit fast 100%) wurde beim Stenting eine signifikante Reduktion der Re-PTCA-Rate (18% vs. 27%; $p < 0,05$) und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/CVA/CABG/Re-PTCA: 23% vs. 32%; $p < 0,05$) weiter bestätigt. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen in der funktionalen Klasse der Angina pectoris, im anginafreien Überleben (82% vs. 86%) und in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; CVA; MI; CABG).

Beim Follow-up nach 5 Jahren (Vollständigkeit 99-100%) erwies sich wiederholt eine signifikante Reduktion der Re-PTCA-Rate beim Stenting (17% vs. 27%; $p < 0,01$), aber kein signifikanter Unterschied im ereignisfreien Überleben (keine D/MI/CVA/CABG/Re-PTCA: 60% vs. 66%), im Status der Angina pectoris und in der Rate der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; CVA; MI; CABG).

STRESS (Fischman et al. 1994, George et al. 1998)

In der **STRESS** Studie wurden in den Jahren 1991-1993 in 20 Zentren weltweit 207 Patienten für ein elektives Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 203 für die Standard-Ballonangioplastie (Ziel: $RS < 30\%$ -visuell). Die Studie schloss Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris (etwa die Hälfte) und mit einzelnen de novo Läsionen von einer Länge $< 15\text{mm}$ in nativen Koronargefäßen mit einem $RD > 3\text{mm}$ ein. Begleittherapie war Warfarin und Dipyridamol beim Stenting. In der Stent-Gruppe gab es signifikant mehr Männer sowie Patienten mit längeren und exzentrischen Läsionen. Drei Patienten wurden aus der Studie nach der Randomisierung ausgeschlossen.

Bei 96% gestenteten im Stenting-Arm und 7% im PTCA-Arm (Bailout: $TIMI < 3$ oder $RS > 50\%$ mit myokardialer Ischämie nach Optimierung der Ergebnisse) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung ($RS = 19\%$ vs. $RS = 35\%$; $p < 0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 86% und 79%) erzielte Stenting eine signifikant kleinere Restenose ($DS = 42\%$ vs. $DS = 49\%$ $p < 0,001$; $RR = 32\%$ vs. $RR = 42\%$; $p < 0,05$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit 100%) eine nicht signifikante Reduktion der Ischämie-bedingten TLR-Rate (10% vs. 15%) und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/TLR: 20% vs. 24%) auf. Es gab auch eine nicht signifikante Verbesserung beim anginafreien Überleben (79% vs. 71%) und keinen signifikanten Unterschied in den Raten der einzelnen untersuchten klinischen Ereignisse (D; CVA; MI; CABG; Re-PTCA).

Bei der klinischen Untersuchung nach 12 Monaten (Vollständigkeit 94%) wurde beim Stenting eine nicht signifikante Reduktion der Ischämie-bedingten TLR-Rate (12% vs. 17%) und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/TLR: 21% vs. 26%) weiter beobachtet. Es erwies sich kein signifikanter Unterschied im anginafreien Überleben (84% vs. 84%) und in der Rate der einzelnen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG; Re-PTCA). Die meisten klinische Ereignisse traten vor Ablauf von 8 Monaten nach der Intervention ein.

Zwei weitere RCTs untersuchten Stenting im Vergleich zur konventionellen PTCA in isolierten RCA- (Eeckhout et al. 1996) bzw. LAD-Stenosen (Versaci et al. 1997). Diese Studien schlossen relativ kleine Patientengruppen ein.

Studie von Eeckhout et al. 1996

In der Studie von **Eeckhout et al. 1996** wurden im Zeitraum von Juli 1992 bis März 1994 in einem Zentrum in der Schweiz 42 Patienten für ein Stenting mit Wiktor Stents randomisiert und 42 für die konventionelle Ballonangioplastie (Ziel: optimale Ergebnisse). Begleittherapie war Dipyridamol beim Stenting. Die Studie schloss Patienten mit überwiegend stabiler Angina pectoris und ausschliesslich de novo RCA-Läsionen von einer Länge <20mm in Koronargefäßen mit einem RD >3mm ein. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 95% gestenteten im Stenting-Arm und 7% im PTCA-Arm (lebensbedrohliche Dissektionen) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=25% vs. RS=32%; $p < 0,05$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit 95%) erzielten beide Therapiegruppen eine ähnliche Restenose (DS=51% vs. DS=48%; RR=38% vs. RR=35%).

Klinisch zeigten sich nach 6 Monaten (Vollständigkeit 100%) zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in den Raten der einzelnen untersuchten Ereignisse (D; CVA; MI; CABG; Re-PTCA), der kombinierten Endpunkte sowie im anginafreien Überleben (83% vs. 85%).

Studie von Versaci et al. 1997

In der Studie von **Versaci et al. 1997** wurden im Zeitraum von März 1992 bis Juli 1995 in einem italienischen Zentrum 60 Patienten für ein Stenting mit unterschiedlichen Typen von Palmaz-Schatz Stents randomisiert und 60 für die Standard-Angioplastie. Die Studie schloss Patienten mit überwiegend stabiler Angina pectoris und ausschliesslich de novo LAD-Läsionen von einer Länge <15mm in Koronargefäßen mit einem RD >3mm ein. Begleittherapie war Warfarin beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika. Vier Patienten wurden aus der Studie nach Randomisierung ausgeschlossen.

Bei 95% gestenteten im Stenting-Arm und 3% im PTCA-Arm (TIMI=1, RS >50%) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=17% vs. RS=34%; $p < 0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 12 Monaten (Vollständigkeit jeweils 85% und 79%) erzielte Stenting eine signifikant kleinere Restenose (DS=34% vs. DS=45% $p < 0,01$; RR=19% vs. RR=40%; $p < 0,05$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 12 Monaten (Vollständigkeit 100%) eine signifikante Verbesserung beim ereignisfreien Überleben (keine D/MI/AP: 87% vs. 70%; $p < 0,05$) auf und eine nicht signifikante Reduktion der Rate der rekurrenten Angina pectoris (10% vs. 25%; $p = 0,05$). Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der einzelnen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI).

Die zugrundeliegenden Populationen in zwei weiteren RCTs, die START und BENESTENT II Studien, waren etwas weniger selektiert, die verwendeten Entfaltungsdrücke beim Stenting etwas höher und die Indikationen zur Stentimplantation nach der Ballondilatation etwas breiter. Diese Studien widerspiegeln auch den Übergang von Antikoagulationstherapie zur antithrombotischen Regimen als Begleitmedikation beim Stenting.

START (Masotti et al. 1997, Betriu et al. 1999)

In der **START** Studie wurden in den Jahren 1992-1995 in 5 Spanischen Zentren 229 Patienten für ein Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert (nach dem ersten Set vom Angiogramm) und 223 für die Standard-Ballonangioplastie. Die Studie schloss Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris (etwa 70%) und mit de novo Läsionen von einer Länge <15mm in Koronargefäßen mit einem RD >3mm ein. Begleittherapie beim Stenting war Warfarin und Dipyridamol bei den 100 ersten Patienten (etwa 40%) und Ticlopidin bei den weiteren. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei über 95% gestenteten im Stenting-Arm und 11% im PTCA-Arm (meistens Bailout: Dissektionen und drohende Gefäß-Verschlüsse) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=12% vs. RS=27%; $p < 0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 87% und 89%) erzielte Stenting eine signifikant kleinere Restenose (DS=36% vs. DS=46% $p < 0,001$; RR=22% vs. RR=37%; $p < 0,01$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 95% und 98%) eine signifikante Reduktion der Re-PTCA- (9% vs. 17%; $p < 0,02$), der TVR-Rate (9% vs. 19%; $p < 0,01$) und Verbesserung beim anginafreien Überleben (81% vs. 73%; $p < 0,05$) auf. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG) und beim ereignisfreien Überleben (keine D/MI/TVR: 86% vs. 78%).

Bei der klinischen Untersuchung nach 4 Jahren (Vollständigkeit jeweils 98% und 95%) wurde beim Stenting eine signifikante Reduktion der Re-PTCA- (11% vs. 21%; $p < 0,002$) und der TVR-Rate (12% vs. 25%; $p < 0,001$) weiter bestätigt. Es zeigte sich auch eine signifikant niedrigere Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/TVR: 30% vs. 17%; $p < 0,002$). Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in der Rate der Angina-Pectoris-Anfälle (23% vs. 26%) und in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

Die meisten klinischen Ereignisse in dieser Studie traten in der Zeit bis 6 Monate auf; die per-Protokoll vorgeschriebene Angiographie führte nicht zu einer Erhöhung der Revaskularisationsrate; und die unterschiedliche Begleitmedikation beim Stenting beeinflusste nicht die Raten der untersuchten klinischen Ereignisse, mit Ausnahme der Rate an Blutungskomplikationen.

BENESTENT II (Serruys et al. 1998, Ruygrok et al. 1999)

In der **BENESTENT II** Studie wurden in den Jahren 1995-1996 in 50 Zentren weltweit 414 Patienten für ein Stenting mit heparinbeschichteten Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 413 für die Standard-Ballonangioplastie. Die Studie schloss Patienten mit stabiler oder instabiler (etwa 40%) Angina pectoris und de novo Läsionen von einer Länge <20mm in nativen Koronargefäßen mit einem RD >3mm ein. Begleittherapie beim Stenting war Ticlopidin. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika. Vier Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Außerdem wurde in dieser Studie eine Subrandomisierung der Patienten 1 zu 1 für angiographischen und klinischen vs. nur für klinischen Follow-up vorgenommen.

Bei 98% gestenteten im Stenting-Arm und 13% im PTCA-Arm (Bailout: RS >50%, Dissektionen, TIMI <2 oder TIMI-Reduktion um mehr als 1 Grad nach Optimierung der Ergebnisse) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=16% vs. RS=29%; $p < 0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit 43%; 92% der für eine Angiographie geeigneten und dafür randomisierten Patienten) erzielte Stenting eine signifikant kleinere Restenose (DS=35% vs. DS=43% $p < 0,01$; RR=16% vs. RR=31%; $p < 0,001$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit unklar) eine Reduktion der Re-PTCA-Rate (6% vs. 14%), der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/TVR: 13% vs. 19%; $p < 0,05$) auf sowie eine Verbesserung in der funktionalen Klasse der Angina pectoris und beim anginafreien Überleben (77% vs. 70%). Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

Bei der klinischen Untersuchung nach 12 Monaten (Vollständigkeit unklar) wurde beim Stenting eine Reduktion der Re-PTCA-Rate (11% vs. 17%) und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/TVR: 16% vs. 22%; $p < 0,05$) weiter beobachtet. Es gab weiter keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

Außerdem wurde bei Stent-Patienten mit angiographischem Follow-up in dieser Studie eine höhere Rate der Revaskularisationen und der kombinierten Endpunkte als bei Stent-Patienten mit ausschliesslich klinischem Follow-up beobachtet. Diese Raten bei Stent-Patienten mit angiographischem Follow-up waren ähnlich mit den entsprechenden Raten bei den PTCA-Patienten.

In einer Studie, EPISTENT, wurde die Strategie des Routine-Stenting mit der Platelet Glykoprotein-IIb/IIIa Blockade (Abciximab) als Begleittherapie im Vergleich zu PTCA mit derselben Begleittherapie und Stenting ohne diese Begleittherapie verglichen.

EPISTENT (EPISTENT Investigators 1998, Lincoff et al. 1999, Topol et al. 1999, Marso et al. 1999)

In der **EPISTENT** Studie wurden in den Jahren 1996-1997 in 63 Zentren in USA und Kanada 794 Patienten für ein Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents und Abciximab randomisiert, 796 für die Standard-Ballonangioplastie mit Abciximab und 809 für ein Stenting mit Placebo (diese Gruppe wird nicht weiter analysiert). Die Studie schloss KHK-Patienten mit geeigneten Läsionen für eine Angioplastie oder Stentimplantation ein: Lange, komplizierte und Bypass-Läsionen sowie Läsionen in kleinen Koronargefäßen wurden nicht ausgeschlossen (mittlerer RD=2,8mm). Die Stent-Gruppe bestand aus signifikant mehr Hypertonikern. Außerdem nahmen die ersten 899 Patienten an einer angiographischen Substudie teil.

Bei 97% gestenteten im Stenting-Arm und 19% im PTCA-Arm (Bailout: Gefäßverschlüsse; suboptimale Ergebnisse: RS>50%) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=16% vs. RS=31%; eigene Kalkulation; $p<0,001$ nach MLD). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 30% und 24%; 79% der für eine Angiographie geeigneten an der angiographischen Substudie teilnehmenden Patienten) erzielte Stenting eine signifikant kleinere Restenose (DS=42% vs. DS=48%, eigene Kalkulation; $p<0,001$ nach MLD).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit 98%) eine signifikante Reduktion der Re-PTCA- (8% vs. 14%; $p<0,001$), der TVR- (9% vs. 15%; $p<0,001$) Raten, der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/TVR: 13% vs. 21%; $p<0,001$) und außerdem der Mortalitätsrate (0,5% vs. 1,8%; $p<0,05$) auf. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (MI; CABG).

Eine signifikante Reduktion der TVR-Raten (8% vs. 18%; 9% vs. 15%, beide $p<0,05$) und der Rate der kombinierten Ereignisse (13% vs. 23%; 13% vs. 20%, beide $p<0,05$) nach 6 Monaten beim Stenting zeigte sich auch bei der getrennten Analyse der Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

Bei der klinischen Untersuchung nach 12 Monaten (Vollständigkeit 99%) erwies sich beim Stenting wiederholt eine signifikante (eigene Kalkulationen, da p-Werte fehlen) Reduktion der Re-PTCA- (14% vs. 18%; $p<0,05$), der TVR- (15% vs. 20%; $p<0,05$) Raten und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/TVR: 20% vs. 25%; $p<0,05$). Die Mortalitätsrate in den Studiengruppen war nicht mehr signifikant unterschiedlich (1,0% vs. 2,1%; NS) und es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (MI; CABG).

Zwei weitere Studien stellen Strategien der PTCA mit einer breiteren Anwendung der Stentimplantation nach den Ballondilatationsergebnissen vor, obwohl die genannten Kriterien für ein befundabhängiges Stenting kaum unterschiedlich von den Kriterien in den vorherigen Studien waren.

WIN (Bilodeau et al. 1998)

In der bislang nur in Abstrakt-Form publizierten **WIN** Studie wurden seit 1995 in 26 Zentren in Nord Amerika 299 Patienten für ein Stenting mit Wallstents randomisiert und 287 für die Standard-Ballonangioplastie. Die Studie schloss Patienten mit stabiler und instabiler (83%) Angina pectoris und mit einzelnen de novo bzw. restenotischen (etwa 18%) Läsionen von einer Länge <22mm bei RD=3-4mm bzw. von einer Länge <35mm bei RD>4mm (65% mit B2/C) in nativen Koronargefäßen ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 96% gestenteten im Stenting-Arm und 36% im PTCA-Arm (Bailout: Dissektionen mit TIMI<3; RS>50%; 8 Patienten erhielten ein kosmetisches Stent) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=19% vs. RS=26%; p<0,05). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit 72% und 65%) erzielten beide Therapiegruppen eine ähnliche Restenose (DS=45% vs. DS=46%; RR=39% vs. RR=39%).

Klinisch zeigten sich nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 96% und 95%) zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in den Raten der einzelnen untersuchten Ereignisse (D; CVA; MI; CABG; Re-PTCA), in der TVR-Rate und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/CVA/MI/TVR).

WIDEST (Fluck et al. 2000)

In der **WIDEST** Studie wurden in den Jahren 1995-1997 in 9 Zentren in Großbritannien 154 Patienten für ein Stenting mit Wiktor GX Stents randomisiert und 146 für die konventionelle Ballonangioplastie (Ziel: bestmögliche Ergebnisse) mit befundabhängigem Stenting (Dissektionen, Gefäßverschlüsse sowie suboptimale Ergebnisse nach Diskretion des Operateurs). Die Studie schloss Patienten mit Angina pectoris und mit einzelnen de novo Läsionen von einer Länge kleiner als 1 Stent in nativen Koronargefäßen mit einem RD=3,0-4,5mm ein. Begleittherapie war Warfarin beim Stenting, das im Laufe der Studie durch Ticlopidin ersetzt wurde. In der Stent-Gruppe gab es mehr Raucher sowie Patienten mit CCS Klassen 0-II.

Bei 98% gestenteten im Stenting-Arm und 30% im PTCA-Arm (meistens Dissektionen) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=19% vs. RS=30%; p<0,001). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit 73% und 69%) erzielten beide Therapiegruppen eine ähnliche Restenose (DS=39% vs. DS=38%; RR=22% vs. RR=17%).

Klinisch zeigten sich nach 12 Monaten (Vollständigkeit unklar) zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in den Raten der einzelnen untersuchten Ereignisse (D; MI; CABG; Re-PTCA), im Status der Angina pectoris (anginafreies Überleben: 66% vs. 77%) sowie im ereignisfreien Überleben (keine D/MI/CABG/Re-PTCA).

Studie von Knight et al. 1999

In einer Studie, **Knight et al. 1999**, ging es um die Entscheidung für eine Stentimplantation bei suboptimalen Ballondilatationsergebnissen.

Es wurden in den Jahren 1995-1996 in einem Zentrum in London nach suboptimaler Ballondilatation ($15\% < RS < 50\%$) 39 Patienten für ein Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 38 für keine weitere Interventionen. Die Studie schloss Patienten mit Angina pectoris (CCS I-IV) und de novo Läsionen in nativen Koronargefäßen mit einem $RD > 2,5\text{mm}$ ein. Begleittherapie war Warfarin und Dipyridamol beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 95% gestenteten erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung ($RS=7\%$ vs. $RS=36\%$; $p < 0,05$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 95% und 100%) erzielte Stenting eine kleinere Restenose ($DS=36\%$ vs. $DS=48\%$; $p > 0,04$; $RR=12\%$ vs. $RR=37\%$; $p < 0,04$).

Es kam nur zu einem klinischen Ereignis im Follow-up nach 6 Monaten (Vollständigkeit 100%). Außerdem bekamen etwa 35% der an dieser Studie teilnehmenden Patienten einen Stent als Bailout Prozedur ($RS > 50\%$) vor der Randomisierung; etwa 11% erzielten optimale ($RS < 5\%$) Ballondilatationsergebnisse. Diese Therapiegruppen erzielten im Follow-up etwas niedrigere Restenosen ($DS=31\%$ und $DS=30\%$; $RR=14\%$, beide) als die beiden randomisierten Studien-Gruppen.

Außerdem ergab die Analyse der Wahrscheinlichkeit für eine mittelfristige Restenose nach Ballondilatation eine $RS < 20\%$ als Residualstenose, bei welcher stent-ähnliche Ergebnisse für eine mittelfristige Restenose zu erwarten sind. Ballondilatationsergebnisse mit einer $RS < 20\%$ wurden daher als optimale Ergebnisse definiert.

In zwei weiteren Studien wurde beim Stenting routinemäßig eine Hochdruck-Stentimplantation verwendet.

AS Trial (Witkowski et al. 2000)

Im **AS Trial** wurde im Jahre 1996 in 9 polnischen Zentren 200 Patienten für ein Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 200 für die Standard-Angioplastie.

Begleittherapie war Ticlopidin in beiden Studienarmen. Die Studie schloss Patienten mit Angina pectoris (CCS I-IV Klassen) und mit einzelnen de novo Läsionen von einer Länge <15mm in nativen Koronargefäßen mit einem RD >2,5mm ein. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika. Insgesamt 12 Patienten wurden aus der Analyse nach der Randomisierung ausgeschlossen.

Bei 97% gestenteten im Stenting-Arm und 10% im PTCA-Arm (Bailout: Gefäßverschlüsse mit RS >50%, TIMI <3 und Ischämie; suboptimale Ergebnisse) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=3% vs. RS=15%; $p < 0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit 98%) erzielte Stenting eine kleinere Restenose (DS=27% vs. DS=33% $p < 0,05$; RR=18% vs. RR=25%; $p = 0,055$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 und nach 12 Monaten (Vollständigkeit 100%) eine nicht signifikante Reduktion der TLR-Rate (15% vs. 21%; 17% vs. 23%) und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/CVA/TLR: 17% vs. 23%; 19% vs. 25%) auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Raten der einzelnen untersuchten klinischen Ereignisse (D; CVA; MI; CABG; Re-PTCA). Die meisten Ereignisse traten in den ersten 6 Monaten auf.

Beim Follow-up nach 2 Jahren (Vollständigkeit 100%) zeigte sich beim Stenting eine signifikante Reduktion der TLR-Rate (17% vs. 26%; $p < 0,05$) und der Rate der kombinierten Ereignisse (20% vs. 28%; $p < 0,05$). Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der einzelnen untersuchten klinischen Ereignisse (D; CVA; MI; CABG). Außerdem erwies sich in einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse der akute Lumengewinn als einziger starker Prädiktor der kombinierten Ereignisse nach zwei Jahren.

OPUS-I (Weaver et al. 2000)

In der **OPUS-1** Studie wurden in 44 Zentren in USA und Kanada (Zeitraum unbekannt) 230 Patienten für Routine-Stenting (Hochdruck-Stentimplantation; Ziel: RS <10%-visuell oder bei QCA, Palmaz-Schatz Stents empfohlen) randomisiert und 249 für eine Ballonangioplastie (Standart; Ziel: RS <20%-visuell bzw. RS <30% bei QCA; Stenting empfohlen bei suboptimalen Ergebnissen). Die Studie schloss Patienten mit stabiler bzw. instabiler (etwa 70%) Angina pectoris und mit einzelnen de novo bzw. restenotischen (etwa 4%) Läsionen von einer Länge <20mm in nativen Koronargefäßen mit einem RD >3mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 99% gestenteten im Stenting-Arm (77% mit Palmaz-Schatz-Stents) und 37% im PTCA-Arm (meistens Dissektionen) wurden keine genaue angiographische Daten berichtet. Es gab keine angiographische Untersuchung im Follow-up dieser Studie.

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit fast 100%) eine signifikante Reduktion der Re-PTCA- (3% vs. 10%; $p < 0,05$), der TVR- (5% vs. 13%; $p < 0,01$) Raten und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/CABG/Re-PTCA: 6% vs. 15%; $p < 0,01$) auf. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG) und im Status der Angina pectoris, ermittelt durch die „Seattle angina questionnaire scores“ (85 vs. 86).

I C.5.3.1.2 Informationssynthese

Abgesehen von mehreren möglichen Verzerrungen der Ergebnisse (s. Methodik im Diskussionsteil), werden alle Studienergebnisse als valide für die eigenen Populationen und Therapiemodifikationen angesehen (interne Validität). Die einzelnen Studienergebnisse werden in Abb. I-15-18 dargestellt.

Es wurde in unserer Analyse von einem alle Studien einbeziehenden Modell in diesem Indikationsbereich abgesehen, da die untersuchten Studien sehr unterschiedliche Technologiemodifikationen, Studiendesigns und Differenzen in der Aggressivität (bzw. Qualität) der Gefäßdehnungen aufwiesen, sowie ziemlich unterschiedliche Populationen einbezogen.

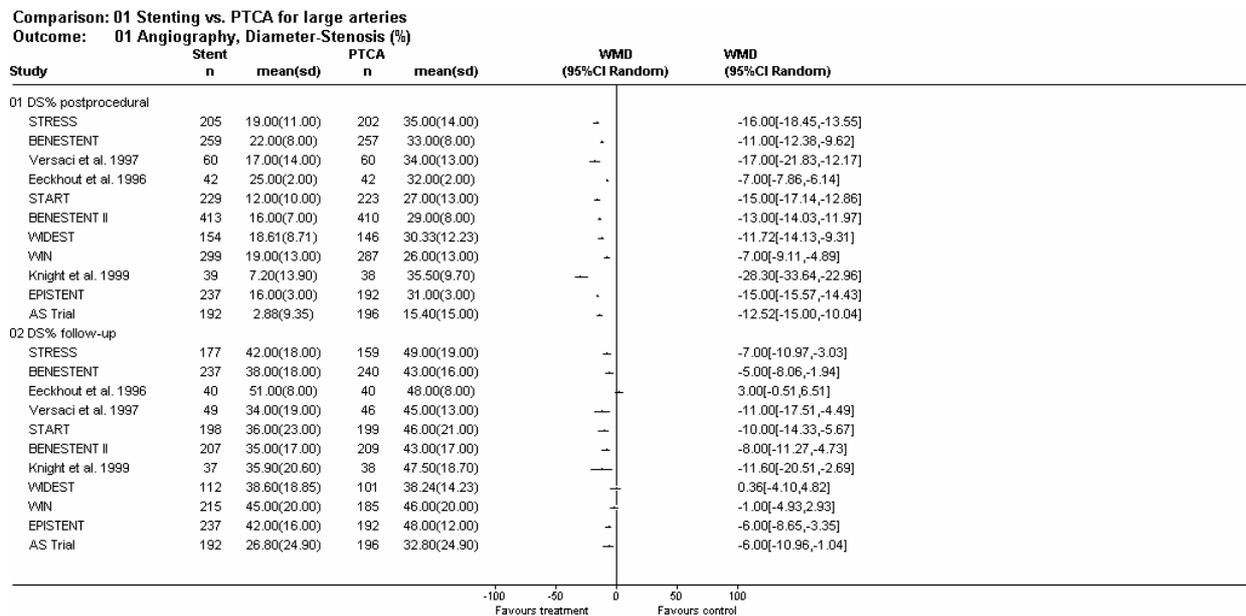


Abb. I-15. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien für de novo Läsionen in großen Koronargefäßen

Eine Studie befaßte sich mit der Entscheidung Stenting vs. keine weitere Intervention bei suboptimalen ($15\% < RS < 50\%$) Ballondilatationsergebnissen und zeigte eine Verbesserung der angiographischen Restenose beim Stenting nach 6 Monaten (Knight et al. 1999). Außerdem wurden in dieser Studie Ballondilatationsergebnisse mit einer RS ausschliesslich unter 20% als stentähnlich bewertet.

Alle andere Studien verglichen Strategien des Routine-Stenting vs. Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting (Entscheidungszeitpunkt vor Ballondilatation). Die in diesen Studien erreichten angiographischen postprozeduralen Residual-Stenosen und die angiographischen Ergebnisse im Follow-up waren sehr unterschiedlich.

Comparison: 01 Stenting vs. PTCA for large arteries

Outcome: 06 Mean clinical outcomes / ~6 months, cumulative /

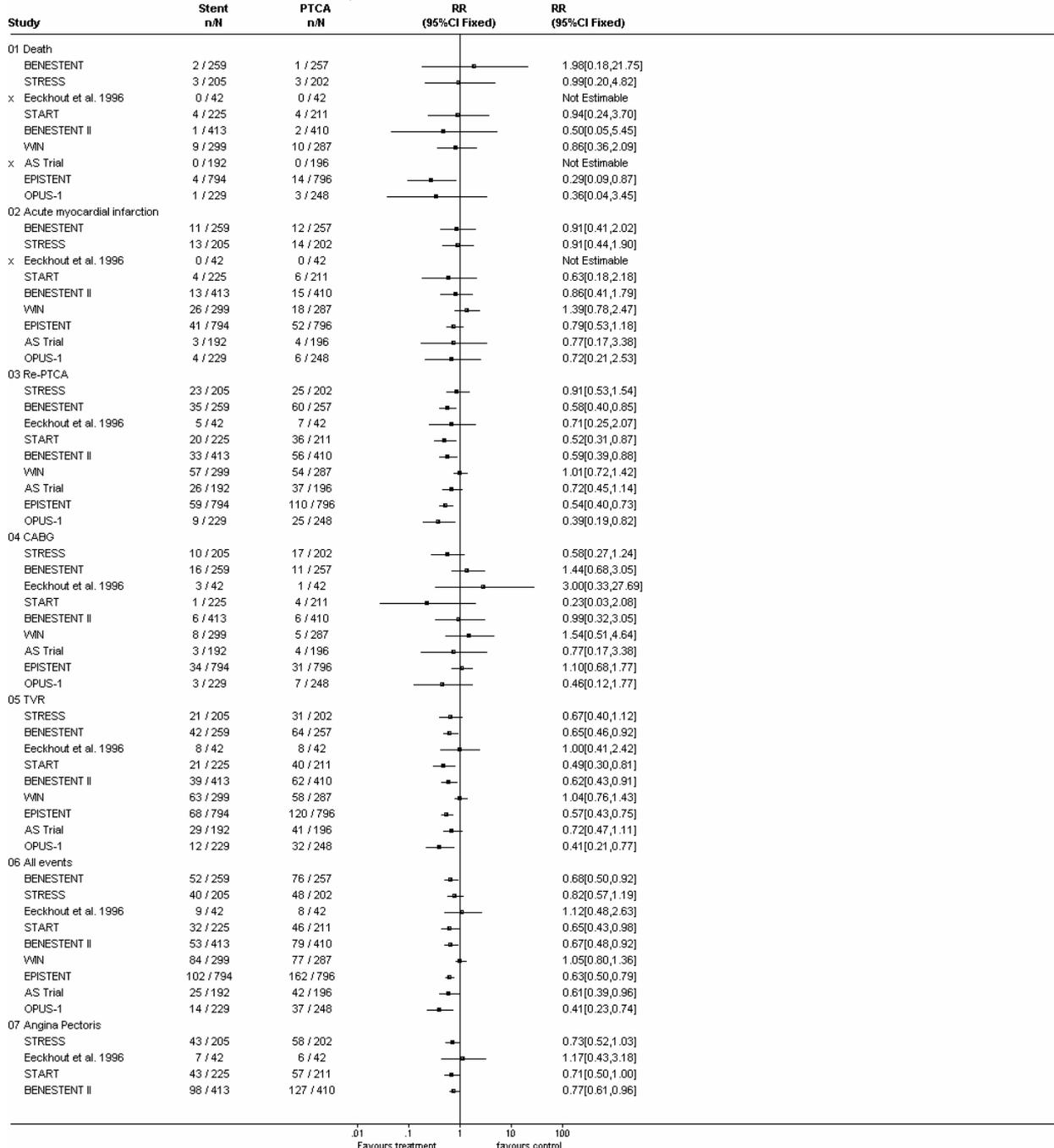


Abb. I-16. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für de novo Läsionen in großen Koronargefäßen. Follow-up 6 Monate

Eine Studie verfolgte eine deutlich aggressivere Stenting-Strategie und erreichte eine postprozedurale RS unter 10% (RS=3%; AS Trial), die anderen wiesen dagegen Residual-Stenosen zwischen 12% und 26% auf. Diese Studie verfolgte auch die ag-

gressivere PTCA-Strategie und war die einzige, die eine postprozedurale RS unter 20% erzielte (RS=15%) während die restlichen Studien Residual-Stenosen zwischen 26% und 35% zeigten. Für eine Studie gab es keine Daten zur mittleren RS nach Interventionen (OPUS-1). In der Stent-Gruppe wurde eine Residualstenose unter 10% angestrebt. Eine zufriedenstellende Ballondilatation wurde bei RS<30% angiographisch oder bei RS<20% visuell definiert und 37% der Patienten wurden gestentet.

Comparison: 01 Stenting vs. PTCA for large arteries

Outcome: 07 Mean clinical outcomes / ~1 year, cumulative /

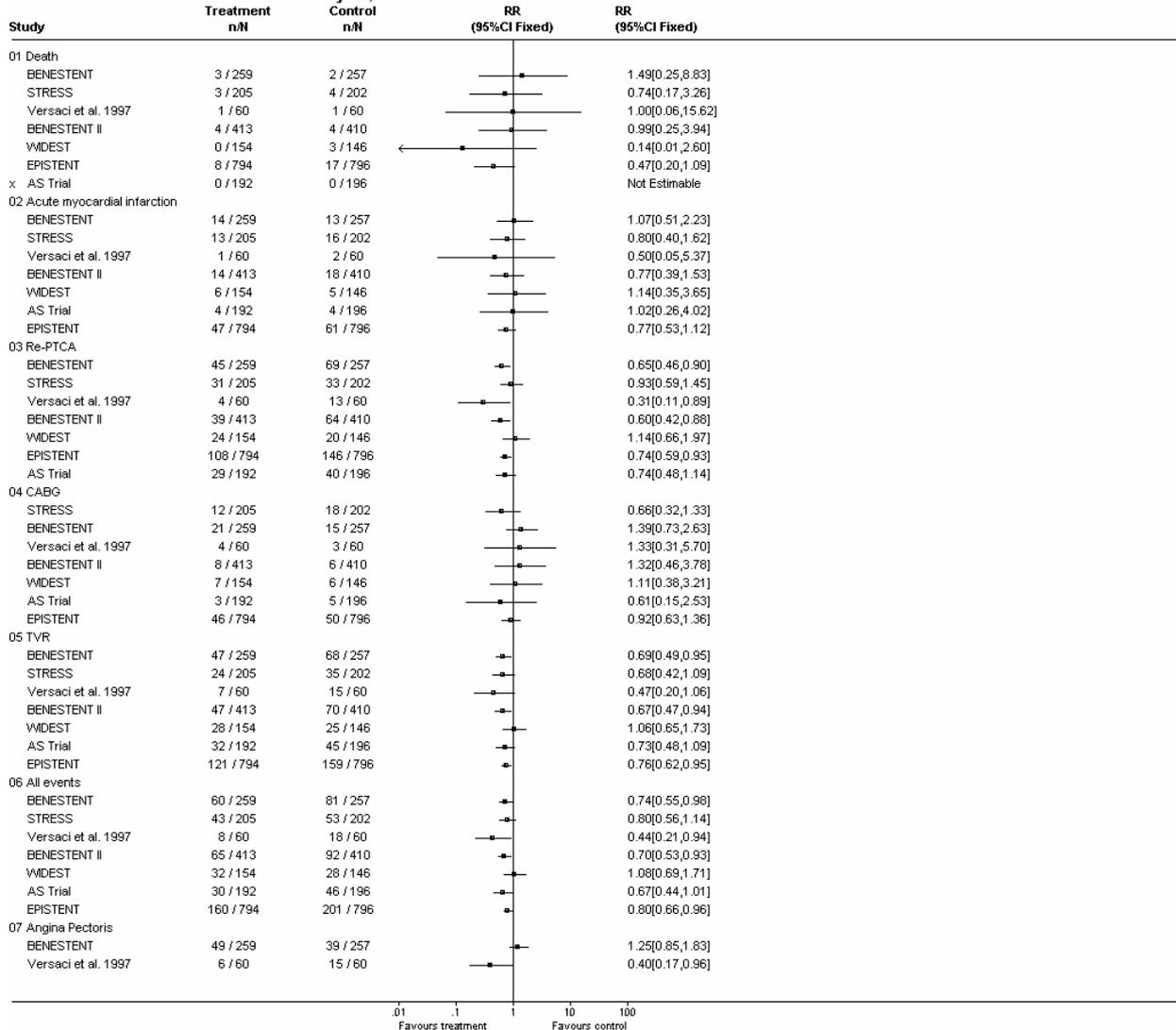


Abb. I-17. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für de novo Läsionen in großen Koronargefäßen. Follow-up 12 Monate.

Sieben Studien (BENESTENT, STRESS, Versaci et al. 1997, START, BENESTENT II, AS-Trial, EPISTENT) zeigten im angiographischen Follow-up eine kleinere Restenose (nach MLD bzw. DS bzw. RR) beim Stenting. Diese Studien wiesen auch eine (nicht immer signifikante) Reduktion der Re-PTCA-, TVR-Raten und der Rate der kombinierten Ereignisse beim Stenting auf. Die Meta-Analyse (sogenannte „best-case“ Meta-Analyse) dieser Studien zeigte mittelfristig eine signifikante Reduktion

der obengenannten Endpunkte aber keine signifikante Reduktion der weiteren untersuchten einzelnen klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

Daten zur Angina pectoris wurden nur in fünf dieser Studien (BENESTENT, STRESS, Versaci et al. 1997, START, BENESTENT II) berichtet. Es konnte nur im 6-monatigen Follow-up eine signifikante Verbesserung des anginösen Status beim Stenting festgestellt werden. Langfristige (4-5 Jahre) klinische Daten gab es nur für zwei Studien (BENESTENT und START), die wiederum eine signifikante Reduktion der kumulierten Re-PTCA-, TVR-Raten und der Rate der kombinierten Ereignisse aber keine signifikante Reduktion der weiteren untersuchten einzelnen klinischen Ereignisse beim Stenting aufwiesen.

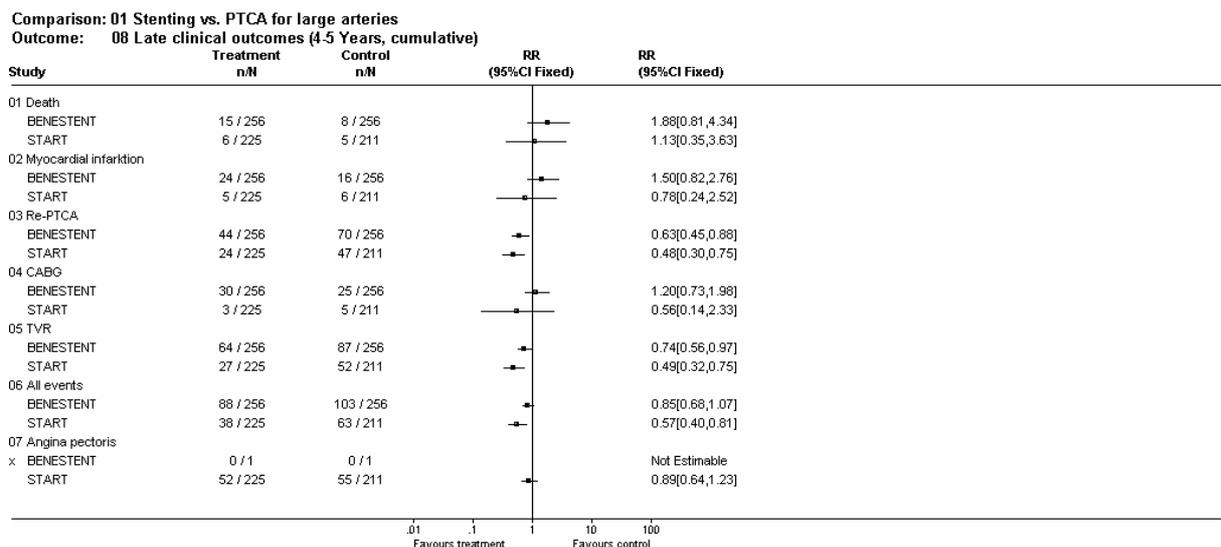


Abb. I-18. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für de novo Läsionen in großen Koronargefäßen. Follow-up 4-5 Jahre.

(0/1 in Spalte "n/N" bedeutet "keine Daten").

In drei Studien (Eeckhout et al. 1996, WIN, WIDEST) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen im Follow-up bei der angiographischen Restenose. Es konnte auch keine signifikante Reduktion der Rate der einzelnen klinischen Ereignisse bzw. der kombinierten Endpunkte in einem der beiden Studienarme festgestellt werden. Die Effektschätzer für die Re-PTCA-, TVR-Raten und für die Raten der kombinierten Endpunkte lagen etwa bei eins. Auch die Meta-Analyse dieser Studien (sogenannte „worst-case“ Meta-Analyse) zeigte statistisch indifferente Ergebnisse für alle untersuchten klinische Endpunkte. Der Status der Angina pectoris war ebenfalls kaum unterschiedlich in den Studienarmen (Daten nur für zwei Studien, Eeckhout et al. 1996 und WIDEST).

Diese drei Studien zeigten im Vergleich zu den obengenannten Studien etwas geringere Unterschiede in der postprozeduralen RS zwischen den beiden Studienarmen (7-12% vs. 11-17%). In einer Studie lag die RS beim Stenting mit 25% vergleichsweise sehr hoch (Eeckhout et al. 1996), und in zwei anderen betrug die Crossover-Raten 36% und 30% (WIN, WIDEST). Außerdem verwendeten all diese Studien

andere Stenttypen wie Wiktor- (Eeckhout et al. 1996), Wiktor GX- (WIDEST) bzw. Wallstents (WIN) im Vergleich zu Palmaz-Schatz-Stents in den obengenannten Studien.

Die Meta-Analyse von vier Studien (BENESTENT, STRESS, START, BENESTENT II, Studien mit relativ ähnlichen Bezugspopulationen und Interventionsstrategien) liefert Effektschätzer für wenig aggressive Interventionsstrategien bei relativ selektierten KHK Patienten.

Modell: Entscheidung vor Ballondilatation; Selektierte KHK-Patienten, RD>3mm, Läsionslänge<15mm; Überwiegend Palmaz-Schatz-Stents, RS=17% Stenting bei 96% gestenteten vs. RS=31% PTCA mit 10% Bailout-Stenting; Begleitmedikation beim Stenting: Warfarin oder Ticlopidin: Follow-up nach 12 Monaten:

Re-PTCA: Stenting 10% vs. PTCA 17%; RR=0,60 (95%CI: 0,47-0,75).

TVR: Stenting 12% vs. PTCA 20%; RR=0,63 (95%CI: 0,52-0,77).

Kombinierte Endpunkte: Stenting 18% vs. PTCA 25%; RR=0,72 (95%CI: 0,62-0,85).

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

Die Meta-Analyse von BENESTENT und START Studien ergibt Effektschätzer für solche Interventionsstrategien (RS=17% Stenting bei über 95% gestenteten vs. RS=30% PTCA mit 8% Bailout-Stenting) im Follow-up nach 4-5 Jahren.

Re-PTCA: Stenting 14% vs. PTCA 25%; RR=0,57 (95%CI: 0,44-0,75).

TVR: Stenting 19% vs. PTCA 30%; RR=0,62 (95%CI: 0,41-0,92).

Kombinierte Endpunkte: Stenting 26% vs. PTCA 36%; RR=0,71 (95%CI: 0,48-1,07).

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

Die EPISTENT-Studie liefert ebenfalls Effektschätzer für als wenig aggressiv zu bezeichnende Interventionsstrategien, jedoch bei einem wenig selektierten Patientenspektrum und mit Abciximab als Begleittherapie:

Modell: Entscheidung vor Ballondilatation; unselektierte KHK-Patienten; Palmaz-Schatz-Stents; RS=16% Stenting bei 97% gestenteten vs. RS=31% PTCA mit 19% Crossover-Rate bei Bailout- und RS>50%-Situationen. Begleittherapie: Abciximab. Follow-up nach 12 Monaten:

Re-PTCA: Stenting 14% vs. PTCA 18%; RR=0,74 (95%CI: 0,59-0,93).

TVR: Stenting 15% vs. PTCA 20%; RR=0,76 (95%CI: 0,62-0,95).

Kombinierte Endpunkte: Stenting 20% vs. PTCA 25%; RR=0,80 (95%CI: 0,66-0,96).

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

Außerdem zeigte diese Studie nach 6 Monaten eine signifikante Reduktion der Mortalitätsrate beim Stenting sowie eine signifikante Reduktion der TVR-Rate in der Subgruppe von Diabetikern.

Die Meta-Analyse von WIN und WIDEST Studien ergibt Effektschätzer für wenig aggressive Interventionsstrategien des Stenting und der PTCA, allerdings mit etwas breiterer Anwendung bei der PTCA des befundabhängigen Stenting.

Modell: Entscheidung vor Ballondilatation; wenig selektierte KHK-Patienten; Wiktor-GX bzw. Wallstents; RS=19% Stenting bei 97% gestenteten vs. RS=27% PTCA mit 34% Crossover-Rate bei Bailout- und suboptimalen Ergebnissen. Begleittherapie beim Stenting: überwiegend Ticlopidin. Follow-up nach 6-12 Monaten:

Re-PTCA: Stenting 18% vs. PTCA 17%; RR=1,05 (95%CI: 0,79-1,39).

TVR: Stenting 20% vs. PTCA 19%; RR=1,06 (95%CI: 0,80-1,37).

Kombinierte Endpunkte: Stenting 26% vs. PTCA 24%; RR=1,06 (95%CI: 0,84-1,33).

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

Die Meta-Analyse von OPUS-I-Studie und AS-Trial liefert die Effektschätzer für eine aggressive Stenting-Strategie mit routinemäßiger Hochdruckstentimplantation bei selektierten KHK Patienten vs. aggressive Strategie der PTCA.

Modell: Entscheidung vor Ballondilatation; Selektierte KHK-Patienten (einzelne Läsionen, Länge<15-20mm, RD>2,5-3,0mm); RS<10% Stenting bei 98% gestenteten mit überwiegend Palmaz-Schatz-Stents; RS<20% bei der PTCA mit 25% befundabhängigem Stenting bei Bailout und suboptimalen Ergebnissen; Begleitmedikation beim Stenting: Ticlopidin. Follow-up nach 6 Monaten:

Re-PTCA: Stenting 8% vs. PTCA 14%; RR=0,57 (95%CI: 0,32-1,02);

TVR: Stenting 10% vs. PTCA 16%; RR=0,57 (95%CI: 0,33-0,99).

Kombinierte Endpunkte Stenting 11% vs. PTCA 18%; RR=0,57 (95%CI: 0,33-0,99).

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

I C.5.3.2 Stenting vs. PTCA bei de novo Läsionen in kleinen Koronargefäßen

I C.5.3.2.1 Beschreibung der Einzelstudien

STRESS II (Savage et al. 1998)

Der erste RCT, die **STRESS II** Studie bestand teilweise aus den Patienten der STRESS Studie, die bei der angiographischen Untersuchung der betroffenen Koronargefäße einen RD<3mm aufwiesen.

In dieser Studie wurden in den Jahren 1991-1993 in 20 Zentren weltweit 163 Patienten für ein elektives Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 168 für die Standard-Balloonangioplastie (Ziel: RS<30%-visuell). Die Studie schloss Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris (etwa 70%) und mit einzelnen de novo Läsionen von einer Länge<15mm in nativen Koronargefäßen mit einem RD<3mm bei angiographischer Untersuchung ein. Begleittherapie war Warfarin und Dipyridamol

beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei Kriterien zum Stenting nach Ballondilatation wie in der STRESS-Studie (Bailout: TIMI<2 oder TIMI-Reduktion um mehr als 1 Grad nach Optimierung der Ergebnisse), aber unklarem Anteil der gestenteten Patienten in den beiden Studienarmen erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=17% vs. RS=34%; $p<0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 85% und 72%) erzielte Stenting eine signifikant kleinere Restenose (DS=44% vs. DS=54% $p<0,001$; RR=34% vs. RR=55%; $p<0,001$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 12 Monaten (Vollständigkeit unklar) eine Reduktion der Re-PTCA-Rate (17% vs. 21%; nicht signifikant), der TLR-Rate (16% vs. 27%; $p<0,05$) und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/CABG/Re-PTCA: 22% vs. 33%; $p<0,05$) auf. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

ISAR-SMART (Kastrati et al. 2000)

In der **ISAR-SMART** Studie wurden in 3 Zentren in Deutschland (Zeitraum unbekannt) 204 Patienten für ein Stenting mit MULTI-LINK-Stents randomisiert (nach der Passage der Zielläsion mit einem Führungsdraht) und 200 für die Standard-Ballonangioplastie (Ziel: RS<30%, TIMI=3). Die Studie schloss Patienten mit stabiler oder instabiler (etwa 40%) Angina pectoris und mit verschiedenen Läsionen (75% mit B2/C) in nativen Koronargefäßen mit einem RD=2,0-2,8mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin in beiden Studienarmen. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 96% gestenteten im Stenting-Arm und 17% im PTCA-Arm (Dissektionen oder TIMI<3) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=7% vs. RS=19%; $p<0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 84% und 82%) erzielten beide Therapiegruppen eine ähnliche Restenose (DS=42% vs. DS=45%; RR=36% vs. RR=37%).

Klinisch zeigten sich nach 7 Monaten (Vollständigkeit 100%) zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in den Raten der einzelnen untersuchten Ereignisse (D; CVA; MI; CABG; Re-PTCA), der TVR-Raten (20% vs. 17%) und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/CVA/MI/TVR: 23% vs. 19%).

Studie von Park et al. 2000

In der Studie von **Park et al. 2000** wurden in den Jahren 1997-1998 in einem koreanischen Zentrum 60 Patienten für ein elektives Stenting mit 7-cell NIR-Stents randomisiert und 60 für die Ballonangioplastie (Ziel: RS<30%). Die Studie schloss Patien-

ten mit stabiler oder instabiler (etwa 20%) Angina pectoris und mit de novo Läsionen von einer Länge <15mm in nativen Koronargefäßen mit einem RD <3mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 100% gestenteten im Stenting-Arm und 20% im PTCA-Arm (Bailout, RS >30%) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=4% vs. RS=14%; $p < 0,01$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 93% und 92%) erzielten beide Therapiegruppen eine ähnliche Restenose (DS=48% vs. DS=38%; RR=36% vs. RR=31%).

Klinisch zeigten sich nach 16 Monaten (Vollständigkeit 100%) zwischen den beiden Studienarmen keine signifikanten Unterschiede in der TVR-Rate (5% vs. 8%). Es kam zu keinen weiteren untersuchten klinischen Ereignissen (D; MI).

BESMART (König et al. 2001)

In der **BESMART** Studie wurden in den Jahren 1997-1999 in 21 französischen Zentren 192 Patienten für ein Stenting mit Bestent-Small-Stents randomisiert und 189 für die Standard-Ballonangioplastie (Ziel: RS <30%-visuell). Die Studie schloss Patienten mit stabiler oder instabiler (fast 50%) Angina pectoris und mit maximal zwei de novo Läsionen von einer Länge <15mm in nativen Koronargefäßen mit einem RD <3mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. In der Stent-Gruppe gab es signifikant mehr Hypertoniker, Diabetiker sowie Patienten mit 1-Gefäß-Erkrankung. Acht weitere Patienten wurden rekrutiert, aber aus der Analyse ausgeschlossen.

Bei 97% gestenteten im Stenting-Arm und 23% im PTCA-Arm (Bailout oder RS >50%) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=16% vs. RS=29%; $p < 0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit 85%) erzielte Stenting eine signifikant kleinere Restenose (DS=38% vs. DS=50% $p < 0,001$; RR=21% vs. RR=47%; $p < 0,001$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 92% und 88%) eine Reduktion der Re-PTCA-Rate (13% vs. 23%), der TLR-Rate (13% vs. 25%; $p < 0,01$) und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/CABG/Re-PTCA: 14% vs. 27%; $p < 0,01$) auf. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

SISCA (Moer et al. 2001)

In der **SISCA** Studie wurden in den Jahren 1998-1999 in 5 skandinavischen Zentren 74 Patienten für ein Stenting mit heparinbeschichteten Bestent Stents randomisiert und 71 für die Standard-Ballonangioplastie. Die Studie schloss Patienten mit stabiler oder instabiler (24%) Angina pectoris und mit de novo Läsionen von einer Län-

ge<15mm in nativen Koronargefäßen mit einem RD=2,1-3,0mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin bzw. Clopidigrel beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 96% gestenteten im Stenting-Arm und 14% im PTCA-Arm (Bailout oder RS>50%) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=11% vs. RS=25%; p<0,001). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit 97%) erzielte Stenting eine signifikant kleinere Restenose (DS=30% vs. DS=35% p<0,05; RR=10% vs. RR=19%, NS).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit 100%) eine Reduktion der Raten der Revaskularisationen (10% vs. 23%; p<0,05), der kombinierten Ereignisse (D/MI/CABG/Re-PTCA: 5% vs. 24%; p<0,05) sowie eine Verbesserung in der funktionalen Klasse der Angina pectoris auf (CCS<II: 92% vs. 79%, p<0,05). Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

C.5.3.2.2 Informationssynthese

Abgesehen von mehreren möglichen Verzerrungen der Ergebnisse (s. Methodik im Diskussionsteil), werden alle Studienergebnisse als valide für die eigenen Populationen und Therapiemodifikationen angesehen (interne Validität). Die einzelnen Studienergebnisse werden in Abb. I-19-20 dargestellt.

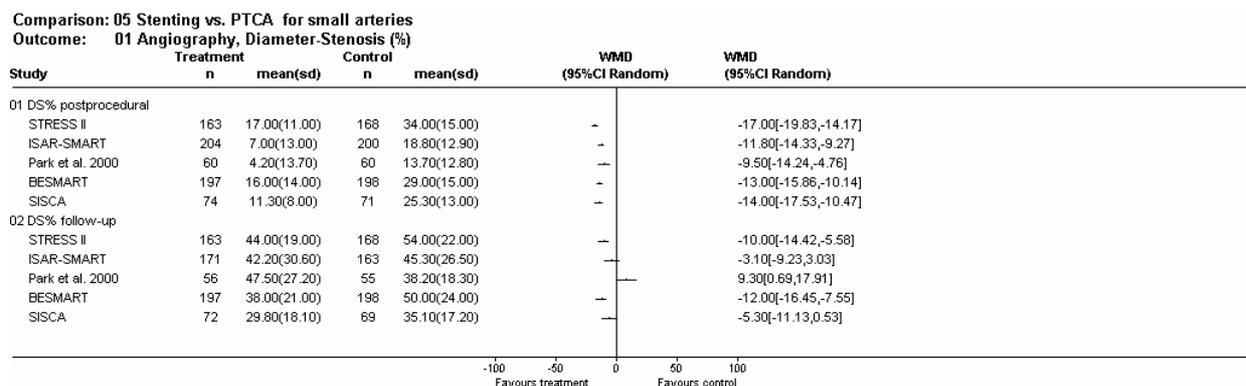


Abb. I-19. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien für de novo Läsionen in kleinen Koronargefäßen

Zwei Studien (STRESS II, BESMART) wiesen ähnliche wenig aggressive Strategien in beiden Studienarmen (RS=16-17% Stenting vs. RS=29-34% PTCA) auf. Diese Studien zeigten eine signifikant kleinere Restenose im angiographischen Follow-up beim Stenting und eine (nicht immer signifikante) Reduktion der Re-PTCA-, TVR-Raten und der Rate der kombinierten Endpunkte. Eine weitere Studie (SISCA) verfolgte etwas aggressivere Interventionsstrategie (RS=11% Stenting vs. RS=25% PTCA). Diese Studie zeigte ähnliche Ergebnisse sowie eine Verbesserung in der

funktionalen Klasse der Angina pectoris beim Stenting nach 6 Monaten. Eine Meta-Analyse dieser Studien liefert die Effektschätzer für wenig aggressive Interventionsstrategien bei selektierten KHK-Patienten:

Modell: Entscheidung vor Ballondilatation; Selektierte KHK Patienten, RD<3mm, Läsionslänge<15mm; Palmaz-Schatz bzw. Bestent bzw. Bestent Small Stents, RS=17% Stenting bei 96% gestenteten vs. RS=31% PTCA mit ≈15% Crossover-Rate bei Bailout und RS>50%-Situationen; Begleittherapie beim Stenting: Warfarin und Ticlopidin. Follow-up nach 9 Monaten:

Re-PTCA-Rate: Stenting 14% vs. PTCA 22%; RR=0,61 (95%CI: 0,44-0,84);

TVR-Rate: Stenting 14% vs. PTCA 25%; RR=0,54 (95%CI: 0,40-0,73)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 16% vs. PTCA 29%; RR=0,57 (95%CI: 0,44-0,75).

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

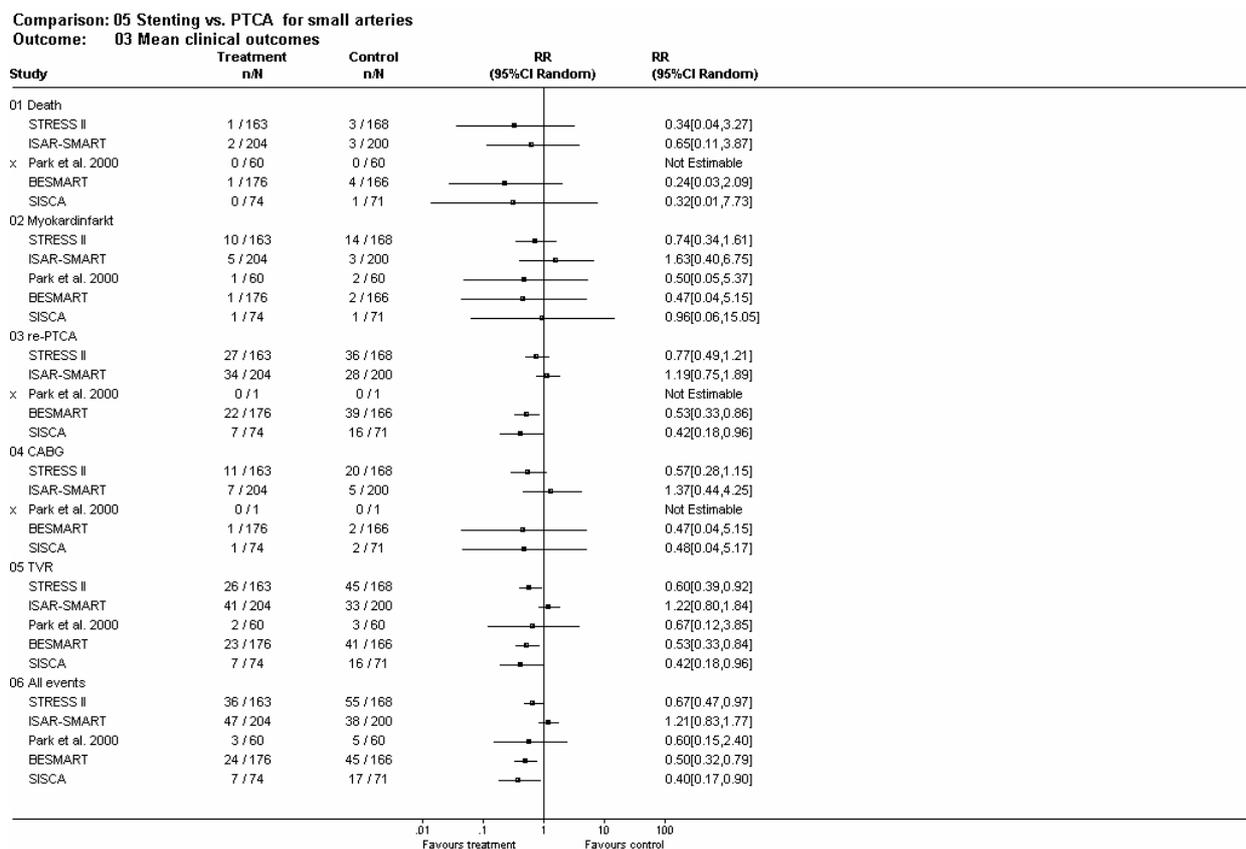


Abb. I-20. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für de novo Läsionen in kleinen Koronargefäßen. Follow-up 6-16 Monate.

(0/1 in Spalte "n/N" bedeutet "keine Daten").

Zwei weitere Studien (ISAR-SMART, Park et al. 2000) verfolgten deutlich aggressivere Interventionsstrategien (RS=4-7% Stenting vs. RS=14-19% PTCA). In der Studie von Park et al. 2000 wurde das befundabhängige Stenting in der PTCA-Gruppe bei RS>30% angewandt. Anhand der mittleren RS in der ISAR-SMART Studie sind

nur einzelne Patienten mit einer RS>30% zu vermuten, abgesehen vom großen Anteil sehr komplizierter eingeschlossener Läsionen (75% B2/C-Läsionen).

In beiden Studien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen in den angiographischen Ergebnissen nach Follow-up. Es gab auch keine Reduktion aller klinischen Ereignisse in einem der beiden Studienarme. Auch die Meta-Analyse dieser Studien zeigte keine signifikante Reduktion aller untersuchten klinischen Ereignisse.

Modell: Entscheidung nach Passage der Zielläsion mit einem Führungsdraht. Wenig selektierte KHK Patienten mit Läsionen in kleinen Koronargefäßen (mittlerer RD=2,4mm); Multi-Link bzw. 7-cell NIR Stents, RS=6% Stenting bei 97% gestenteten vs. RS=18% PTCA mit 17% befundabhängigem Stenting bei Bailout und suboptimalen Ergebnissen; Begleittherapie beim Stenting: Ticlopidin. Follow-up nach 7-16 Monaten.

TVR-Rate: Stenting 16% vs. PTCA 14%; RR=1,18 (95%CI: 0,79-1,77)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 19% vs. PTCA 17%; RR=1,15 (95%CI: 0,80-1,67).

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

Diese zwei Studien zeigten im Vergleich zu den beiden obengenannten Studien auch etwas geringere Unterschiede in der postprozeduralen RS zwischen den beiden Studienarmen (10-12% vs. 13-17%). Außerdem verwendeten alle Studien unterschiedliche Stenttypen.

Die Meta-Analyse aller fünf Studien mit sehr unterschiedlichen Aggressivitäten der Strategien liefert Effektschätzer für relativ aggressive Interventionsstrategien bei selektierten KHK-Patienten. Diese Meta-Analyse zeigte eine nicht signifikante Reduktion der Re-PTCA-, der TLR-Raten und der Rate der kombinierten Ereignisse.

Modell: Entscheidung vor Ballondilatation, Selektierte KHK Patienten, RD<3mm, Läsionslänge<15mm; verschiedene Stents, RS=12% Stenting vs. RS=26% PTCA mit etwa 19% Crossover-Rate bei Bailout und RS>50% Situationen; Begleittherapie beim Stenting: überwiegend Ticlopidin. Follow-up nach 6-16 Monate.

TVR-Rate: Stenting 15% vs. PTCA 21%; RR=0,67 (95%CI: 0,44-1,02)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 17% vs. PTCA 21%; RR=0,67 (95%CI: 0,44-1,02).

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

I C.5.3.3 Stenting vs. PTCA bei Restenosen nach Angioplastie

REST (Erbel et al. 1998)

In dem bislang einzigen zu diesem Thema publizierten RCT, der **REST** Studie, wurden in den Jahren 1991-1996 in insgesamt 18 europäischen und asiatischen Zentren 191 Patienten für ein Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 192 für die

Standard-Ballonangioplastie (Ziel: RS<30%). Die Studie schloss Patienten mit stabiler und instabiler (etwa 20%) Angina pectoris und einzelnen ausschliesslich restenotischen Läsionen von einer Länge<10mm in nativen Koronargefäßen mit mittleren RD=3mm ein. Begleittherapie war Phenprocoumon beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika. 29 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen (nicht auswertbare Angiogramme).

Bei 99% gestenteten im Stenting-Arm und 7% im PTCA-Arm (Bailout nach Optimierung der Ergebnisse) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=6% vs. RS=30%; $p<0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 7 Monaten (Vollständigkeit jeweils 88% und 90%) erzielte Stenting eine signifikant kleinere Restenose (DS=30% vs. DS=47%, $p<0,001$; RR=18% vs. RR=32%; $p<0,05$).

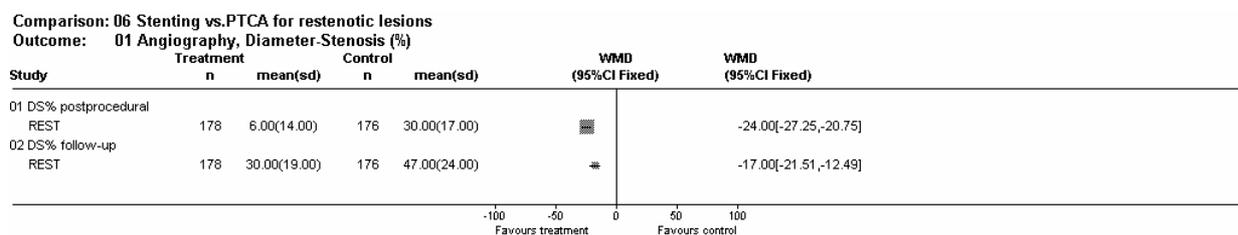


Abb. I-21. Mittelwertdifferenz für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in der Studie für restenotische Koronarläsionen.

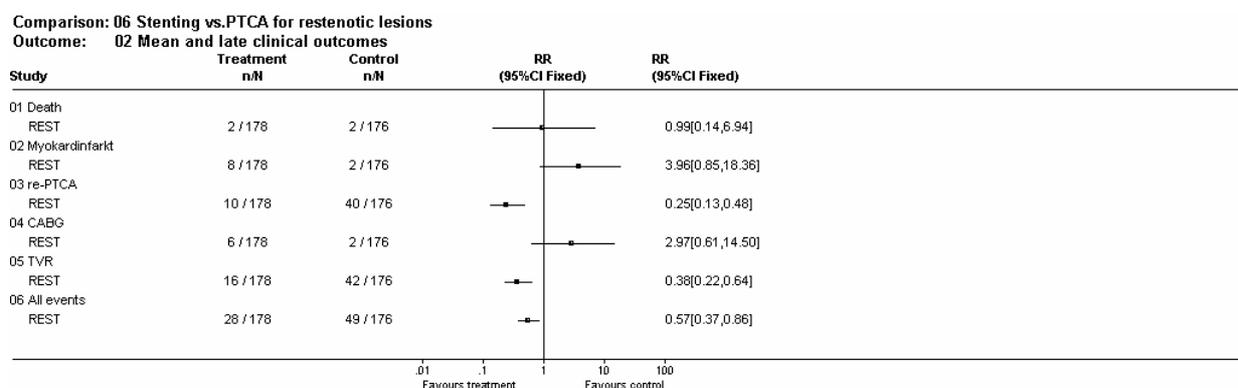


Abb. I-22. Relative Risiken für klinische Outcomes in der Studie für restenotische Koronarläsionen. Follow-up 6 Monate.

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit unklar) eine Reduktion der TLR-Rate (9% vs. 24%; $p<0,001$) und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/TVR: 16% vs. 28%; $p<0,05$) auf. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der einzelnen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

Die Studienergebnisse wurden als valide angesehen. Die errechnete Effektschätzer:
TVR-Rate: Stenting 9% vs. PTCA 24%; RR=0,38 (95%CI: 0,22-0,64)
Kombinierte Endpunkte: Stenting 16% vs. PTCA 28%; RR=0,57 (95%CI: 0,37-0,86).
Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

I C.5.3.4 Stenting vs. PTCA bei Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen

SAVED (Savage et al. 1997)

In dem bislang einzigen zu diesem Thema publizierten RCT, der **SAVED** Studie, wurden in den Jahren 1993-1995 in insgesamt 12 Zentren in den USA 110 Patienten für ein Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 110 für die Standard-Ballonangioplastie. Die Studie schloss Patienten mit stabiler und instabiler (etwa 80%) Angina pectoris und mit einzelnen de novo Läsionen von einer Länge < 30mm in ausschliesslich Vena-Saphena-Bypässen mit einem RD=3-5mm ein. Begleittherapie war Warfarin und Dipyridamol beim Stenting. In der Stent-Gruppe gab es signifikant weniger Diabetiker. Fünf Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Bei 97% gestenteten im Stenting-Arm und 7% im PTCA-Arm (Bailout: Gefäßverschlüsse) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=12% vs. RS=32%; $p < 0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 7 Monaten (Vollständigkeit insgesamt 77%) erzielte Stenting eine kleinere Restenose (DS=46% vs. DS=51%, $p < 0,05$; RR=37% vs. RR=46%; NS).

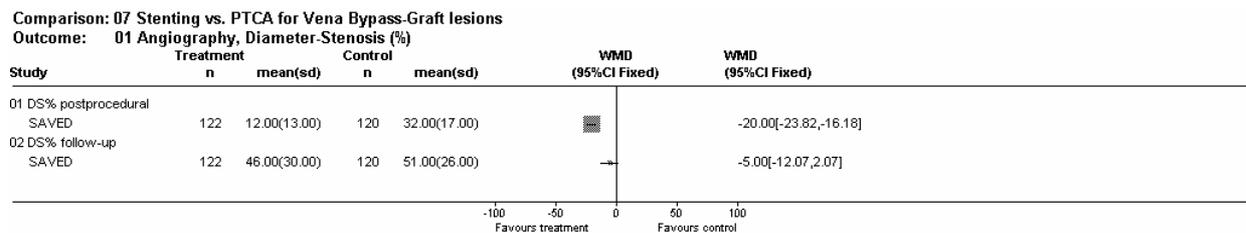


Abb. I-23. Mittelwertdifferenz für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in der Studie für Vena-Saphena-Bypass Stenosen.

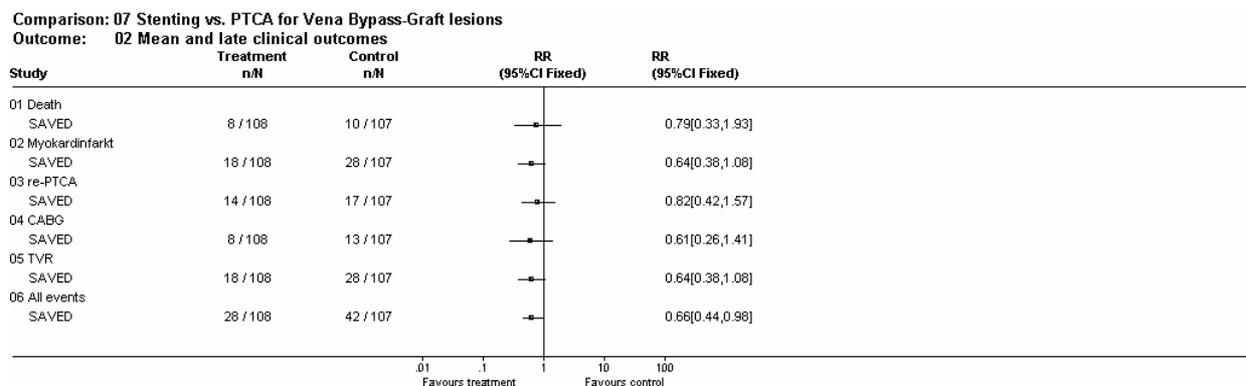


Abb. I-24. Relative Risiken für klinische Outcomes in der Studie für Vena-Saphena-Bypass Stenosen. Follow-up 8 Monaten.

Klinisch wies Stenting-Arm nach 8 Monaten (Vollständigkeit unklar) eine nicht signifikante Reduktion der Re-PTCA- (13% vs. 16%), der TLR-Rate (17% vs. 26%) und eine signifikante Reduktion der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/TVR: 26%

vs. 39%; $p < 0,05$) auf. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

Die Studienergebnisse wurden als valide angesehen. Die errechnete Effektschätzer: TVR-Rate: Stenting 17% vs. PTCA 26%; $RR=0,64$ (95%CI: 0,38-1,08)
Kombinierte Endpunkte: Stenting 26% vs. PTCA 39%; $RR=0,66$ (95%CI: 0,44-0,98).
Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

I C.5.3.5 Stenting vs. PTCA bei chronischen Verschlüssen

I C.5.3.5.1 Beschreibung der Einzelstudien

In sechs Studien ging es um die Entscheidung für ein Stenting vs. keine weitere Intervention nach erfolgreichen Ballondilatationsergebnissen bzw. nach erfolgreichen Rekanalisationen.

GISSOC (Rubartelli et al. 1998)

In der **GISSOC** Studie wurden in den Jahren 1992-1995 in 8 italienischen Zentren nach erfolgreicher ($RS < 50\%$, $TIMI=2/3$) Rekanalisation 56 Patienten für ein Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 54 für keine weitere Intervention. Die Studie schloss Patienten mit stabiler und instabiler (etwa 10%) Angina pectoris mit chronischen (über 30 Tage zurückliegenden) Läsionen von einer Länge $< 13\text{mm}$ in verschlossenen ($TIMI=0/1$) Koronargefäßen mit einem $RD > 3\text{mm}$ ein. Begleittherapie war Warfarin beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika. Ein Patient wurde aus der Analyse nach der Randomisierung ausgeschlossen.

Bei 100% gestenteten erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung ($RS=18\%$ vs. $RS=35\%$; $p < 0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 9 Monaten (Vollständigkeit jeweils 89% und 87%) erzielte Stenting eine kleinere Restenose ($DS=45\%$ vs. $DS=64\%$; $p < 0,001$; $RR=32\%$ vs. $RR=68\%$; $p < 0,001$, $ROkR=8\%$ vs. $ROkR=34\%$, $p < 0,01$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 9 Monaten (Vollständigkeit unklar) eine Reduktion der Re-PTCA- (5% vs. 18%, NS), der TVR-Raten (5% vs. 22%; $p < 0,05$) und der Rate der rekurrenten Angina pectoris (14% vs. 46%, $p < 0,01$) auf. Es kam nur zu einzelnen anderen untersuchten klinischen Ereignissen (D; MI; CABG).

SICCO (Sirnes et al. 1996, Sirnes et al. 1998)

In der **SICCO** Studie wurden in den Jahren 1994-1995 in 4 skandinavischen Zentren nach erfolgreicher ($RS < 50\%$) Ballondilatation 58 Patienten für ein Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 59 für keine weitere Intervention. Die Studie schloss KHK Patienten mit chronischen (über 2 Wochen zurückliegenden) Läsionen

in nativen verschlossenen (TIMI=0/1) Koronargefäßen mit einem RD>2,5mm ein. Begleittherapie war Warfarin bzw. Dipyridamol beim Stenting. Als geeignet für die Studie erwiesen sich etwa 20% (117/590) aller Patienten nach erfolgreicher Dilatation. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 98% gestenteten erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=19% vs. RS=34%; $p<0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 97%) erzielte Stenting eine kleinere Restenose (DS=45% vs. DS=66%; $p<0,001$; RR=32% vs. RR=74%; $p<0,001$, ROKR=12% vs. ROKR=26%, NS).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 8 und 33 Monaten (Vollständigkeit 100%; 94% ab 28 Monate) eine signifikante Reduktion der Re-PTCA- (19% vs. 39% und 21% vs. 51%; $p<0,05$), der TVR-Raten (21% vs. 39% und 24% vs. 53%; $p<0,05$) und der Rate der kombinierten Endpunkte (21% vs. 46% und 24% vs. 59%; $p<0,05$) auf. Der Status der Angina pectoris zeigte eine Verbesserung beim Stenting nach 6 Monate (anginafreies Überleben 43% vs. 76%) und keine Unterschiede nach 33 Monate (anginafreies Überleben 59% vs. 61%). Es kam nur zu einzelnen anderen untersuchten klinischen Ereignissen (D; MI; CABG).

SPACTO (Höher et al. 1999)

In der **SPACTO** Studie wurden in den Jahren 1994-1997 in zwei deutschen Zentren nach erfolgreicher Rekanalisation 42 Patienten für ein Stenting mit Wiktor GX Stents randomisiert und 43 für keine weitere Intervention. Die Studie schloss KHK Patienten mit chronischen (über 28 Tage zurückliegenden) Läsionen in total verschlossenen (TIMI=0) Koronargefäßen mit einem RD>2,7mm ein. Begleittherapie war Phenprocoumon bzw. Ticlopidin (57%) beim Stenting. Als geeignet für die Studie erwiesen sich 47% (105/223) aller untersuchten Patienten. Zwanzig geeignete Patienten (19%) lehnten die Teilnahme an der Studie ab. Die Stent-Gruppe bestand aus signifikant weniger Männern und wies im Durchschnitt größere Gefäßdurchmesser auf.

Bei 100% gestenteten im Stenting-Arm und 16% im PTCA-Arm (Bailout und Deterioration der Ergebnisse) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=15% vs. RS=29%; $p<0,01$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit 79%) erzielte Stenting eine signifikant kleinere Restenose (DS=44% vs. DS=63% $p<0,01$; RR=32% vs. RR=64%; $p=0,01$; ROKR=3% vs. ROKR=24%, $p=0,01$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit 95% und 93%) eine nicht signifikante Reduktion der Re-PTCA-Rate (25% vs. 40%) und eine signifikante Reduktion der Rate der kombinierten Endpunkte (30% vs. 55%, $p<0,05$) sowie eine nicht signifikante Reduktion der Rate der Angina pectoris (10% vs. 23%). Es kam nur zu einzelnen weiteren klinischen Ereignissen (D; MI; CABG).

Studie von Hancock et al. 1998

In der Studie von **Hancock et al. 1998** wurden in den Jahren 1994-1995 in einem Zentrum in London nach erfolgreicher (RS<50%, TIMI=3) Ballondilatation 30 Patienten für ein Stenting mit überwiegend Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 30 für keine weitere Intervention. Die Studie schloss KHK Patienten mit chronischen (über 3 Tage zurückliegenden) Läsionen in nativen verschlossenen (TIMI=0/1) Koronargefäßen mit einem RD>3mm ein. Begleittherapie war Warfarin beim Stenting. Als geeignet für die Studie erwiesen sich 49% (91/187) aller Patienten mit Gefäßverschlüssen. Einunddreißig der geeigneten Patienten (34%) wurden für die Teilnahme an der Studie nicht randomisiert. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 100% gestenteten erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=-1% vs. RS=20%; $p<0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 97% und 93%) erzielte Stenting eine kleinere Restenose (DS=35% vs. DS=59%; $p<0,01$; RR=28% vs. RR=57%; $p<0,01$, ROKR=7% vs. ROKR=29%, $p<0,05$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit 100%) eine nicht signifikante Reduktion der Re-PTCA-Rate (10% vs. 17%) und der Rate der kombinierten Endpunkte (13% vs. 30%) auf. Es kam nur zu einzelnen anderen untersuchten klinischen Ereignissen (D; MI; CABG).

SARECCO (Sievert et al. 1999)

In der **SARECCO** Studie wurden in den Jahren 1995-1997 in drei deutschen Zentren nach erfolgreicher (RS<50%) Ballondilatation 55 Patienten für ein Stenting mit verschiedenen Stents randomisiert und 55 für keine weitere Intervention. Die Studie schloss KHK Patienten mit chronischen (über 1 Woche zurückliegenden) Läsionen in nativen verschlossenen (TIMI unklar) Koronargefäßen mit einem RD>2,5mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 98% gestenteten erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=3% vs. RS=21%; $p<0,01$). In der angiographischen Untersuchung nach 4 Monaten (Vollständigkeit jeweils 93% und 95%) erzielte Stenting eine kleinere Restenose (DS=34% vs. DS=56%; $p<0,01$; RR=26% vs. RR=62%; $p<0,05$, ROKR=2% vs. ROKR=14%, $p<0,05$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 4 Monaten (Vollständigkeit 100%) beim Stenting eine Reduktion der TVR-Rate (24% vs. 55%) auf. Es gab nur einen Herzinfarkt pro Studiengruppe und keine anderen klinischen Ereignisse (D; CABG). Nach zwei Jah-

ren (Vollständigkeit unklar) zeigte sich beim Stenting eine signifikante Verbesserung beim ereignisfreien Überleben (keine D MI; TVR: 52% vs. 25%, $p < 0,05$).

STOP (Lotan et al. 2000)

In der **STOP** Studie wurden in den Jahren 1996-1997 in elf israelischen Zentren nach erfolgreicher Ballondilatation (RS<30% direkt postprozedural mit Verlust nach 10 Minuten unter 50% des anfänglichen Lumengewinnes) 48 Patienten für ein Stenting mit AVE Microstent Stents randomisiert und 48 für keine weitere Intervention. Die Studie schloss KHK Patienten mit chronischen (über 10 Tage zurückliegenden) Läsionen in nativen verschlossenen (TIMI=0/1) Koronargefäßen mit einem RD>2,75mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. Als geeignet für die Studie erwiesen sich 23% (96/420) aller Patienten mit Gefäßverschlüssen. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 100% gestenteten erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=3% vs. RS=18%; $p < 0,01$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 79% und 65%) erzielte Stenting eine kleinere Restenose (DS=54% vs. DS=72%; $p < 0,05$; RR=55% vs. RR=71%; $p < 0,05$, ROkR=8% vs. ROkR=14%, NS).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit unklar) eine nicht signifikante Reduktion der TLR-Rate (25% vs. 42%) und der Rate der kombinierten Endpunkte (D/MI/TVR/AP: 40% vs. 61%) auf. Es gab eine nicht signifikante Reduktion der Rate der rekurrenten Angina pectoris (15% vs. 17%) und es kam nur zu einzelnen anderen untersuchten klinischen Ereignissen (D; MI; CABG).

In einem RCT, in der **TOSCA** Studie, ging es im Unterschied zu den anderen um die Entscheidung Stenting vs. PTCA vor einer Ballondilatation.

TOSCA (Buller et al. 1999, Buller et al. 2000)

In diesem RCT wurden in den Jahren 1996-1997 in 18 kanadischen Zentren 202 Patienten für ein Stenting mit heparinbeschichteten Palmaz-Schatz-Stents randomisiert (nach der Passage der Zielläsionen mit einem Führungsdraht) und 208 für die Standard-Ballonangioplastie. Die Studie schloss KHK Patienten mit chronischen (über 3 Tage zurückliegenden) Läsionen von einer mittlerer Länge=30mm in nativen verschlossenen (TIMI=0/1) Koronargefäßen mit einem RD>3mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin bei 93% Stenting- und bei 57% PTCA-Patienten. Als geeignet für die Studie erwiesen sich 66% (738/1118) aller untersuchten Patienten, dabei wurden allerdings 328 der geeigneten Patienten (29%) für die Teilnahme an der Studie nicht rekrutiert. Bei 9% (101/1118) der Patienten war die Passage der Zielläsion mit einem Führungsdraht nicht erfolgreich. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 95% gestenteten im Stenting-Arm und 10% im PTCA-Arm (Dissektionen oder RS>70% nach Optimierung der Ergebnisse) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=27% vs. RS=38%; $p<0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 95% und 97%) erzielte Stenting eine signifikant kleinere Restenose (DS=53% vs. DS=61% $p<0,001$; RR=55% vs. RR=70%; $p<0,01$; ROkR=8% vs. ROkR=14%).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit unklar) eine Reduktion der TVR-Rate (8% vs. 15%, $p<0,05$) und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/TVR: 16% vs. 23%, NS; hier MI: Herzinfarkte mit CK-MB>5-fach-Normalwert) auf. Außerdem zeigte sich beim Stenting eine signifikante Zunahme aller Herzinfarkte (12% vs. 4%, $p<0,01$; CK-MB>Normalwert). Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; CABG).

Bei der klinischen Untersuchung nach 1-3 Jahren („time-to-event“ Analyse; Vollständigkeit: 1 Jahr-100%; 3 Jahre-82%) wurde beim Stenting eine signifikante Reduktion der TVR-Rate (23% vs. 31%; $p<0,05$) wieder bestätigt. Es blieb weiter die signifikante Zunahme der Rate aller Herzinfarkte (14% vs. 7%; $p<0,05$; CK-MB>Normalwert) bestehen, aber es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; CABG).

I C.5.3.5.2 Informationssynthese

Abgesehen von mehreren möglichen Verzerrungen der Ergebnisse (s. Methodik im Diskussionsteil), werden alle Studienergebnisse als valide für die eigenen Populationen und Therapiemodifikationen angesehen (interne Validität). Die einzelnen Studienergebnisse werden in Abb. I-25-27 dargestellt.

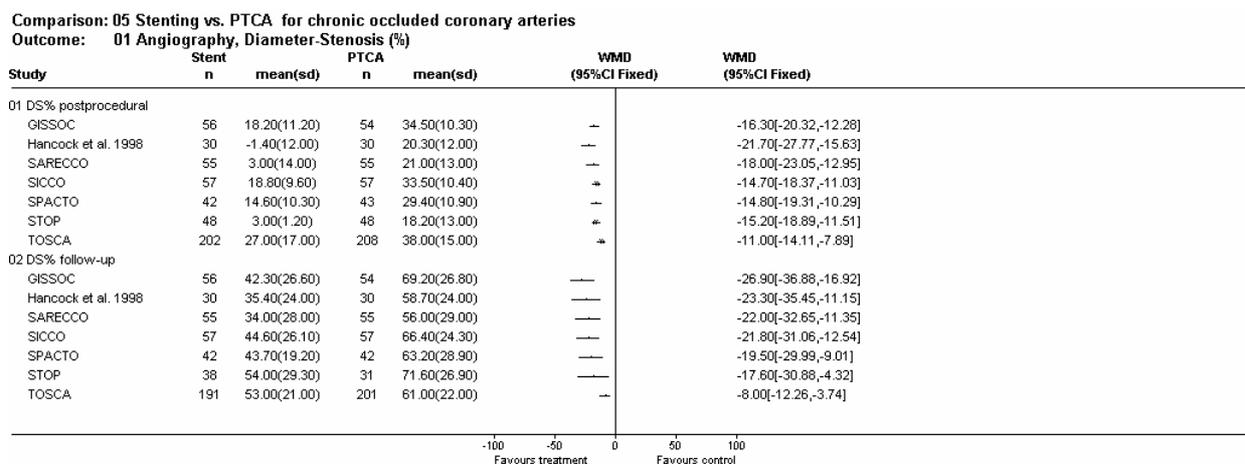


Abb. I-25. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien für chronisch verschlossene Koronargefäße

In sechs Studien (GISSOC, SICCO, SPACTO, Hancock et al. 1998, SARECCO, STOP) ging es um die Entscheidung für ein Stenting vs. Ausbleiben weiterer Inter-

ventionen nach erfolgreicher Ballondilatation bzw. nach Rekanalisation. Zwei Studien wiesen wenig aggressive Strategien der Ballondilatation und des Stenting auf (RS=18-19% Stenting vs. RS=34-35% PTCA; GISSOC, SICCO), eine Studie eine etwas aggressivere (RS=15% Stenting vs. RS=29% PTCA; SPACTO) und drei Studien verfolgten deutlich aggressivere Interventionsstrategien der beiden Prozeduren (RS=-1+3% Stenting vs. RS=18-21% PTCA; Hancock et al. 1998, SARECCO, STOP). Alle sechs Studien wiesen beim Stenting eine kleinere Restenose im Follow-up auf. Sie zeigten auch eine (nicht immer signifikante) Reduktion der Re-PTCA-, der TVR-Raten, der Rate der kombinierten Endpunkte und mittelfristig der Rate der Angina-Pectoris-Anfälle beim Stenting.

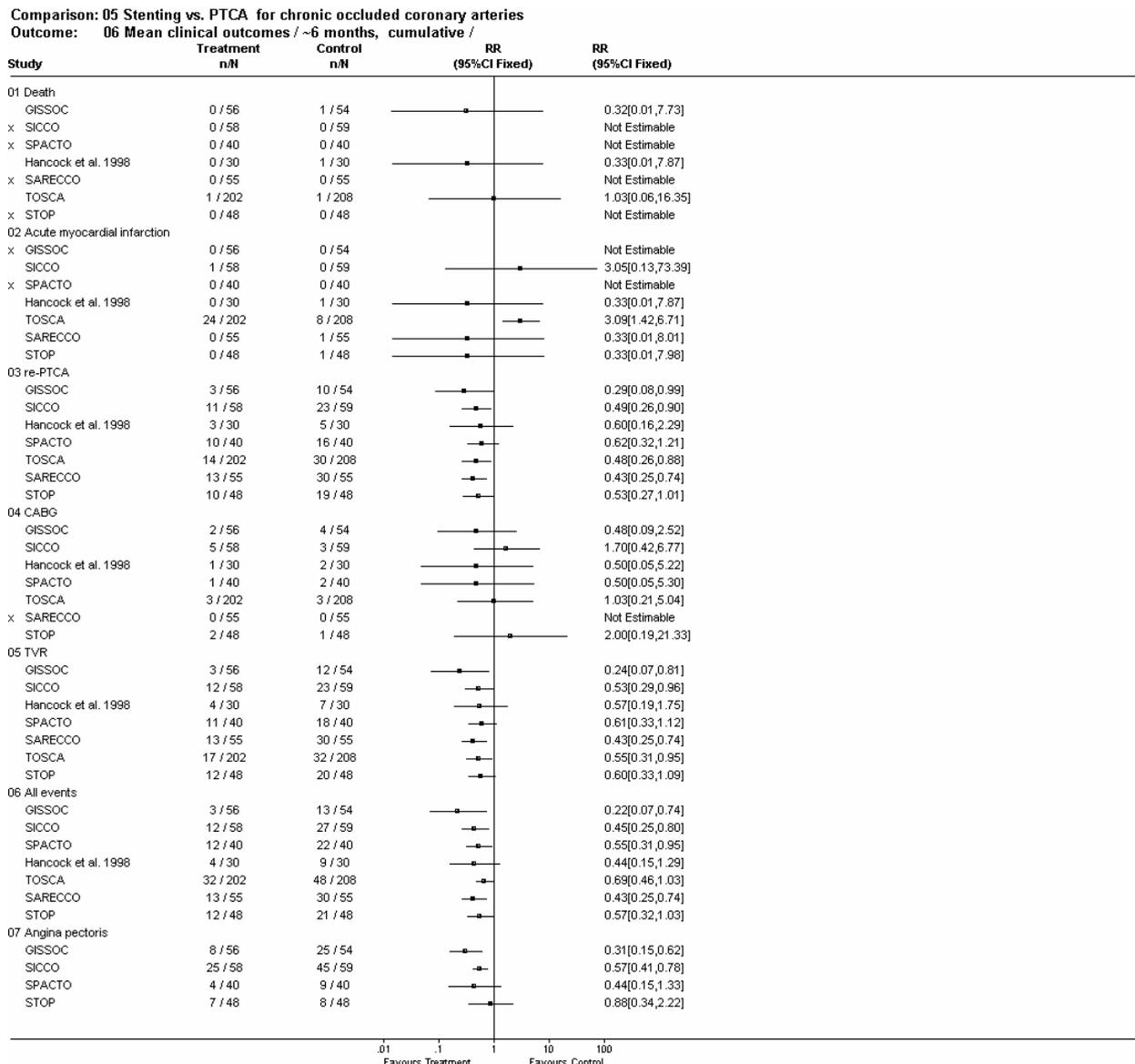


Abb. I-26. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für chronisch ver- schlossene KoronargefäÙe. Follow-up 4-9 Monate.

Meta-Analyse der drei Studien mit wenig aggressiven Interventionsstrategien: Modell: Entscheidung nach erfolgreicher RS<50% Ballondilatation (<70% Bezugspo-

pulation); Palmaz-Schatz-Stents bzw. Wiktor-GX Stents, RS=18% Stenting vs. RS=33% PTCA; Begleittherapie: Warfarin beim Stenting. Follow-up nach 8 Monaten.

Re-PTCA: Stenting 16% vs. PTCA 32%; RR=0,44 (95%CI: 0,25-0,76);

TVR: Stenting 17% vs. PTCA 35%; RR=0,43 (95%CI: 0,21-0,86)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 18% vs. PTCA 41%; RR=0,39 (95%CI: 0,21-0,70);

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

Meta-Analyse der drei Studien mit aggressiveren Interventionsstrategien: Modell: Entscheidung nach erfolgreicher RS<30-50% Ballondilatation (<60% Bezugspopulation); verschiedene Stents, RS=2% Stenting vs. RS=20% PTCA; Begleittherapie Warfarin bzw. Ticlopidin. Follow-up nach 4-9 Monaten:

Re-PTCA: Stenting 20% vs. PTCA 41%; RR=0,48 (95%CI: 0,32-0,71);

TVR: Stenting 22% vs. PTCA 43%; RR=0,51 (95%CI: 0,35-0,74)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 22% vs. PTCA 45%; RR=0,49 (95%CI: 0,34-0,70).

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

Die Meta-Analyse aller sechs Studien für die Entscheidung Stenting vs. keine weitere Intervention nach erfolgreicher Ballondilatation bei Patienten mit chronisch verschlossenen Koronargefäßen:

Modell: Entscheidung nach erfolgreicher Dilatation; verschiedene Stents, RS=10% Stenting vs. RS=27% PTCA mit 3% Crossover-Rate bei Bailout Situationen; Begleitmedikation beim Stenting: Warfarin und Ticlopidin. Follow-up nach 7 Monaten.

Re-PTCA: Stenting 17% vs. PTCA 36%; RR=0,49 (95%CI: 0,36-0,65);

TVR: Stenting 19% vs. PTCA 38%; RR=0,50 (95%CI: 0,38-0,66);

Kombinierte Endpunkte: Stenting 19% vs. PTCA 42%; RR=0,46 (95%CI: 0,35-0,60).

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

Die TOSCA Studie liefert die Effektschätzer für die Entscheidung Stenting vs. PTCA vor Ballondilatation (nach der Passage der Zielläsionen mit einem Führungsdraht) bei einem relativ breiten Spektrum an KHK-Patienten mit chronisch verschlossenen Koronargefäßen (Follow-up nach 6 Monaten):

Re-PTCA: Stenting 7% vs. PTCA 14%; RR=0,48 (95%CI: 0,26-0,88);

TVR: Stenting 8% vs. PTCA 15%; RR=0,55 (95%CI: 0,31-0,95)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 16% vs. PTCA 23%; RR=0,69 (95%CI: 0,46-1,03).

Es gab eine signifikante Zunahme für alle Herzinfarkte (CK-MB>Normalwert) aber keine signifikanten Ergebnisse für große Herzinfarkte (CK-MB>5-fach-Normalwert), für kombinierte Endpunkte (D/MI/TVR) sowie für andere untersuchte klinische Ereignisse (D; CABG).

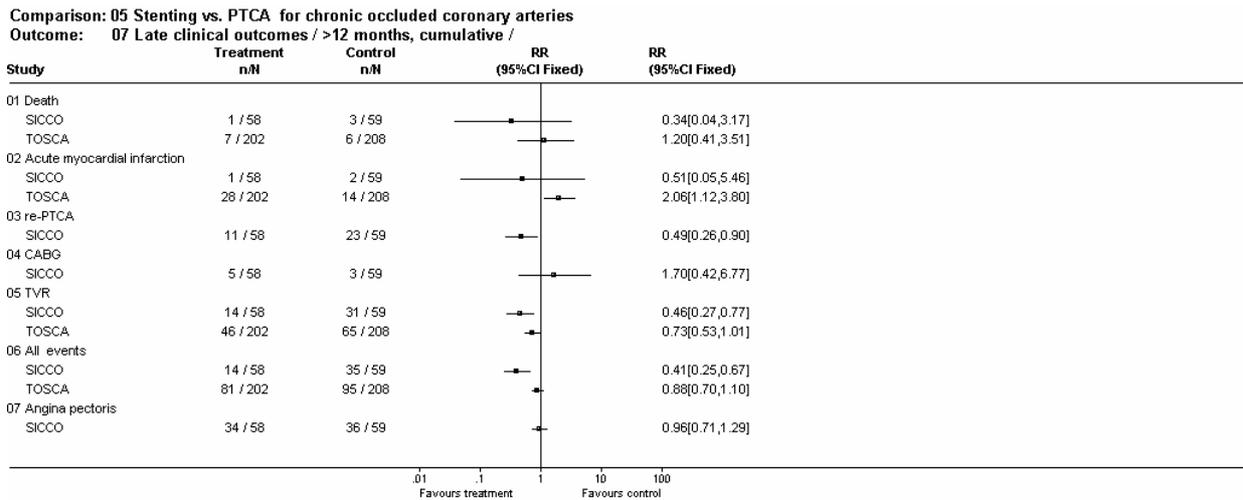


Abb. I-27. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für chronisch verschlossene Koronargefäße. Follow-up über 12 Monate.

Die Meta-Analyse von SICCO und TOSCA Studien ergibt Effektschätzer für wenig aggressive Interventionsstrategien (RS=25% Stenting bei 96% gestenteten vs. RS=37% PTCA mit 6% Bailout-Stenting) im Follow-up nach 2-3 Jahren. Entscheidung zum Teil nach erfolgreicher Ballondilatation (RS<50%); Follow-up unvollständig.

TVR: Stenting 23% vs. PTCA 36%; RR=0,61 (95%CI: 0,39-0,94).

Kombinierte Endpunkte: Stenting 37% vs. PTCA 49%; RR=0,62 (95%CI: 0,29-1,31).

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

I C.5.3.6 Stenting vs. PTCA bei akutem Myokardinfarkt

I C.5.3.6.1 Beschreibung der Einzelstudien

In einem RCT, in der **FRESCO** Studie, ging es um die Entscheidung für ein Stenting vs. keine weitere Intervention nach erfolgreichen Ballondilatationsergebnissen.

FRESCO (Antoniucci et al. 1998, Antoniucci et al. 2000)

Es wurden in den Jahren 1996-1997 in einem italienischen Zentrum nach erfolgreicher (RS<30%; TIMI=3) Ballondilatation 75 Patienten für ein Stenting mit überwiegend (88%) Gianturco-Roubin-Stents randomisiert und 75 für keine weitere Intervention. Die Studie schloss AMI-Patienten bis zu 24 Stunden nach Symptomeintritt (mittlere Schmerzdauer PT=172min, 9% in Killip-Klasse IV) mit Läsionen in Koronargefäßen mit einem RD>2,5mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. Als geeignet für die Studie erwiesen sich etwa 67% (150/223) aller für eine PTCA geeigneten AMI-Patienten. In der Stent-Gruppe gab es signifikant mehr Patienten mit einem Vorderwand-Herzinfarkt.

Bei 100% gestenteten erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=-4% vs. RS=5%; $p<0,01$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 91% und 75%) erzielte Stenting eine kleinere Restenose (DS=26% vs. DS=37%, eigene Kalkulation; $p<0,05$ nach MLD; RR=17% vs. RR=43%; $p<0,001$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit 100%) eine signifikante Reduktion der Re-PTCA-(7% vs. 23%, $p<0,01$), der TVR-Raten (7% vs. 25%, $p<0,01$), der Rate der rekurrenten Angina pectoris (9% vs. 28%, $p<0,05$) und eine Verbesserung beim ereignisfreien Überleben (keine D/MI/TVR: 87% vs. 68%; $p<0,01$) auf. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

Bei der klinischen Untersuchung nach 12 Monaten (Vollständigkeit unklar) wurde beim Stenting eine signifikante Reduktion der Re-PTCA- (7% vs. 21%; $p<0,01$), der TVR-Rate (7% vs. 21%, $p<0,01$) und die Verbesserung beim ereignisfreien Überleben (keine D/MI/TVR: 87% vs. 65%; $p<0,01$) weiter bestätigt. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

In allen anderen Studien ging es um die Entscheidung Stenting vs. PTCA; Der Zeitpunkt der Randomisierung lag vor der Ballondilatation.

GRAMI (Rodriguez et al. 1998)

In der **GRAMI** Studie wurden im Jahr 1996 in 8 südamerikanischen Zentren 52 Patienten für ein Stenting mit Gianturco-Roubin-II Stents randomisiert (nach Passage der Zielläsion mit einem Führungsraht) und 52 für die konventionelle Ballonangioplastie. Die Studie schloss AMI-Patienten bis zu 24 Stunden nach Symptomeintritt (mittlere Schmerzdauer nicht angegeben, 16% in Killip-Klasse III-IV) mit Läsionen in Koronargefäßen mit einem RD>2,5mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. Als geeignet für die Studie erwiesen sich etwa 90% (104/116) aller untersuchten AMI-Patienten. In der Stent-Gruppe gab es signifikant mehr Hypertoniker.

Bei 100% gestenteten im Stenting-Arm und 25% im PTCA-Arm (Dissektionen, TI-MI<2, RS>30%) erreichte die Stenting-Gruppe eine größere angiographische Gefäßdehnung (RS=10% vs. RS=23%, eigene Kalkulation; signifikant bei der Analyse nach erhaltener Therapie). Es gab kein angiographisches Follow-up in dieser Studie.

Klinisch wies Stenting-Arm nach 12 Monaten (Vollständigkeit 100%) eine nicht signifikante Reduktion der TVR-Rate (14% vs. 21%) und eine Verbesserung beim ereignisfreien Überleben (keine D/MI/TVR: 83% vs. 65%; $p<0,01$) auf. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

ESCOBAR (Suryapranata et al. 1998, Suryapranata et al. 2001)

In der **ESCOBAR** (bzw. Zwolle) Studie wurden in den Jahren 1995-1997 in einem niederländischen Zentrum 112 Patienten für ein Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert (nach Reperfusion mit einem Führungsdraht oder Ballon) und 115 für die Ballonangioplastie. Die Studie schloss AMI-Patienten bis zu 24 Stunden nach Symptomeintritt (mittlere Schmerzdauer PT=214min, 3% in Killip-Klasse IV) mit Läsionen in nativen Koronargefäßen mit einem RD>3mm ein. Begleittherapie war Warfarin (20%) bzw. Ticlopidin (80%) beim Stenting. Als geeignet für die Studie erwiesen sich etwa 45% (227/498) aller untersuchten AMI-Patienten. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 98% gestenteten im Stenting-Arm und 13% im PTCA-Arm (TIMI<2 oder TIMI-Reduktion um mehr als 1 Grad nach Optimierung der Ergebnisse) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=18% vs. RS=29%, $p<0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 90% und 84%) erzielte Stenting eine kleinere Restenose (DS=33% vs. DS=47%, $p<0,001$; RR=12% vs. RR=34%; $p<0,001$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit 100%) eine signifikante Reduktion der TVR-Rate (4% vs. 17%, $p<0,01$), der Rate der kombinierten Endpunkte (D/MI/TVR: 5% vs. 20%; $p<0,01$) auf, sowie eine signifikante Reduktion der Myokardinfarktrate (1% vs. 7%, $p<0,05$). Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D).

Beim Follow-up nach 2 Jahren (Vollständigkeit unklar) zeigte Stenting wiederholt eine signifikante Reduktion der Herzinfarkt-(1% vs. 9%, $p=0,01$), der TVR-Raten (13% vs. 34%; $p<0,001$), der Rate der kombinierten Endpunkte (D/MI/TVR: 16% vs. 38%, $p<0,001$) und außerdem der Re-PTCA-(7% vs. 18%, $p<0,05$) und der CABG-Raten (6% vs. 16%, $p<0,05$) im Einzelnen. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D).

PASTA (Saito et al. 1999)

In der **PASTA** Studie wurden im Jahr 1996 in 6 japanischen Zentren 70 Patienten für ein Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert (nach dem ersten Set vom Angiogramm) und 72 für die Ballonangioplastie. Die Studie schloss AMI-Patienten bis zu 12 Stunden nach Symptomeintritt (mittlere Schmerzdauer PT=3,8 Stunden, 5% in Killip-Klasse IV) mit Läsionen in Koronargefäßen (80% TIMI=0) mit einem RD>2,5mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. Als geeignet für die Studie erwiesen sich etwa 68% (142/208) aller untersuchten AMI-Patienten. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika. Sechs Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Bei 97% gestenteten im Stenting-Arm und 10% im PTCA-Arm (TIMI<3 nach Optimierung der Ergebnisse) erreichte die Stentimplantation (angiographische Analysen nach erhaltener Therapie) eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=10% vs. RS=19%; $p<0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 75% und 44%) erzielte Stentimplantation eine kleinere Restenose (DS=10% vs. DS=31%, $p<0,001$; RR=17% vs. RR=38%, $p<0,05$; ROKR=3% vs. ROKR=17%, $p<0,05$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 und 12 Monaten (Vollständigkeit unklar) eine signifikante Reduktion der Rate der kombinierten Endpunkte (D/MI/TVR: 21% vs. 46%; $p<0,001$ und 22% vs. 49%, $p<0,01$; D/MI: 5% vs. 13%, NS; 5% vs. 15%, $p<0,05$; jeweils nach 6 und 12 Monaten) auf. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D).

PSAAMI (Scheller et al. 2001, persönliche Korrespondenz)

In der **PSAAMI** Studie wurden in den Jahren 1996-1998 in einem deutschen Zentrum 44 Patienten für ein Stenting mit Tensum III Stents randomisiert (Ziel: RS<15%, TIMI=3; Randomisierung nach Katheterisation) und 44 für die Ballonangioplastie (Ziel: RS<30%, TIMI=3). Die Studie schloss AMI-Patienten bis zu 24 Stunden nach Symptomeintritt (mittlere Schmerzdauer PT=9,7 Stunden, 14% in Killip-Klasse IV) mit Läsionen in Koronargefäßen (TIMI=0-2) mit einem RD>3mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting und Abciximab (etwa 50% in jeder Gruppe). Als geeignet für die Studie erwiesen sich etwa 63% (88/140) aller untersuchten AMI-Patienten. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 98% gestenteten im Stenting-Arm und 27% im PTCA-Arm (meistens Dissektionen) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=9% vs. RS=24%, kalkuliert; $p<0,01$ nach MLD). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 84% und 75%) erzielte Stenting eine kleinere Restenose (DS=37% vs. DS=56%, eigene Kalkulationen; $p<0,01$ nach MLDs; RR=24% vs. RR=61%; $p<0,05$; ROKR=3% vs. ROKR=12%, NS).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 24 Monaten (Vollständigkeit unklar) eine signifikante Reduktion der TVR-Rate (16% vs. 34%, $p<0,05$) und der Rate der kombinierten Endpunkte (D/MI/TVR: 23% vs. 43%; $p<0,05$) auf. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI).

STENT-PAMI (Grines et al. 1999)

In der **STENT-PAMI** Studie wurden in den Jahren 1996-1997 in 62 Zentren weltweit 452 Patienten für ein Stenting mit heparinbeschichteten Palmaz-Schatz-Stents randomisiert (nach Reperfusion mit bzw. ohne Ballon) und 448 für die Ballonangioplastie. Die Studie schloss AMI-Patienten bis zu 12 Stunden nach Symptomeintritt

(mittlere Schmerzdauer PT=227min; keine Patienten in Killip-Klasse IV) mit Läsionen von einer Länge <30 in nativen Koronargefäßen mit einem RD=3,0-4,5mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin (etwa 90%) in den beiden Gruppen. Randomisiert für die Studienteilnahme wurden etwa 62% (900/1458) aller untersuchten AMI-Patienten. Die Stent-Gruppe war signifikant älter.

Bei 98% gestenteten im Stenting-Arm und 15% im PTCA-Arm (Bailout suboptimale Ergebnisse) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=11% vs. RS=25%, $p<0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 7 Monaten (Vollständigkeit insgesamt 77%) erzielte Stenting eine kleinere Restenose (DS=36% vs. DS=45%, $p<0,001$; RR=20% vs. RR=34%; $p<0,001$; ROkR=5% vs. ROkR=9%, $p<0,05$).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 Monaten (Vollständigkeit unklar) eine signifikante Reduktion der Ischämie-bedingten TVR-Rate (8% vs. 17%), der Rate der kombinierten Ereignisse (D/CVA/MI/TVR: 13% vs. 20%) auf und zusätzlich eine Reduktion der Häufigkeit von Angina pectoris (11% vs. 17%, $p<0,05$). Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; CVA; MI).

Bei der klinischen Untersuchung nach 12 Monaten der ausschliesslich nordamerikanischen Patienten dieser Studie (Stenting: 254 Patienten; PTCA: 255 Patienten; Rinfret et al. 2001) wurde beim Stenting eine signifikante Reduktion der Re-PTCA-Rate (8% vs. 20%; $p<0,001$) und der Ischämie-bedingten TVR-Rate (12% vs. 24%; $p<0,001$) weiter bestätigt. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; CVA; MI; CABG) und in dem Status der Angina pectoris („Seattle angina questionnaire“).

STENTIM-2 (Maillard et al. 2000)

In der **STENTIM-2** Studie wurden in den Jahren 1997-1998 in 17 Zentren in Frankreich und Niederlanden 104 Patienten für ein systematisches Stenting mit Wiktor GX Stents randomisiert (nach Katheterisation) und 112 für die Standard-Ballonangioplastie. Die Studie schloss AMI-Patienten bis zu 12 Stunden nach Symptomeintritt (mittlere Schmerzdauer PT=226min; keine Patienten in Killip-Klasse IV) mit Läsionen in nativen Koronargefäßen (TIMI=0-2) mit einem RD>3mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika. Fünf Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Bei 97% gestenteten im Stenting-Arm und 36% im PTCA-Arm (Bailout, RS>50%, TIMI=3) erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=19% vs. RS=29%, $p<0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 90%) erzielte Stenting eine kleinere

Restenose (DS=43% vs. DS=47%, NS; RR=25% vs. RR=40%; $p < 0,05$; ROkR=7% vs. ROkR=6%, NS).

Klinisch wies Stenting-Arm nach 6 und 12 Monaten (Vollständigkeit unklar) jeweils eine nicht signifikante Reduktion der Re-PTCA- (16% vs. 26% und 17% vs. 27%), der TVR-Raten (17% vs. 26% und 18% vs. 28%), der Häufigkeit von Angina pectoris (13% vs. 19% und 13% vs. 20%) auf sowie eine nicht signifikante Verbesserung im ereignisfreien Überleben (keine D/MI/TVR: 81% vs. 73% und 80% vs. 72%). Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

I C.5.3.6.2 Informationssynthese

Abgesehen von mehreren möglichen Verzerrungen der Ergebnisse (s. Methodik im Diskussionsteil), werden alle Studienergebnisse als valide für die eigenen Populationen und Therapiemodifikationen angesehen (interne Validität). Die einzelnen Studienergebnisse werden in Abb. I-28-31 dargestellt.

In einer Studie (FRESCO) lag der Randomisierungszeitpunkt nach der erfolgreichen (RS<30%, TIMI=3) Ballondilatation. Die Interventionsstrategien der beiden Prozeduren waren sehr aggressiv (RS=-4% Stenting vs. RS=5% PTCA). Diese Studie liefert die Effektschätzer für die Entscheidung Stenting vs. keine weitere Intervention nach erfolgreicher Ballondilatation (RS<30%, TIMI=3) bei selektierten AMI-Patienten:

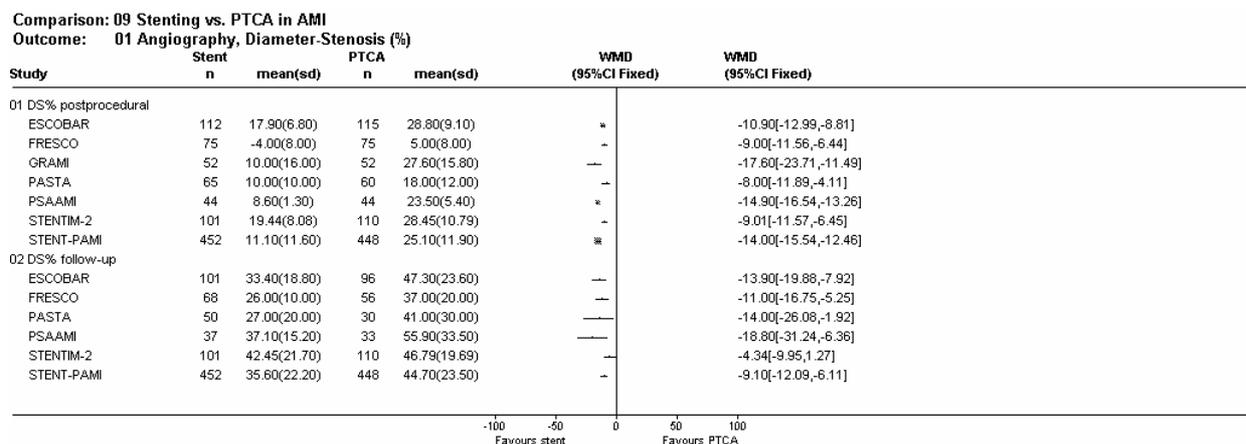


Abb. I-28. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen für Patienten nach akutem Myokardinfarkt

Modell: Entscheidung nach erfolgreicher RS<30% Ballondilatation (68% Bezugspopulation); Gianturco-Roubin-Stents; RS=-4% Stenting vs. RS=5% PTCA; Begleittherapie: Ticlopidin beim Stenting. Follow-up nach 12 Monaten.

Re-PTCA: 7% vs. PTCA 21%; RR=0,31 (95%CI: 0,12-0,81).

TVR: 8% vs. PTCA 27%; RR=0,30 (95%CI: 0,13-0,70).

Kombinierte Endpunkte: 13% vs. PTCA 35%; RR=0,38 (95%CI: 0,20-0,74).
Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

Bei sechs weiteren Studien lag die Randomisierung in verschiedenen Zeitpunkten vor der Ballondilatation: vor Katheterisation (PSAAMI), nach dem ersten Set vom Angiogramm (PASTA), vor bzw. nach Passage der Zielläsion mit einem Führungsdraht (STENTIM-2 und GRAMI entsprechend) sowie nach der Reperfusion der Zielgefäße mit bzw. ohne Ballon (ESCOBAR, STENT-PAMI). Das befundabhängige Stenting wurde in allen Studien bei Bailout-Situationen eingesetzt, in einigen außerdem bei nicht ausreichenden Ballondilatationsergebnissen (Kriterien werden nicht eindeutig in allen Studien genannt).

Im Stenting-Arm wiesen zwei Studien wenig aggressive Interventionsstrategien (RS=18-19%, ESCOBAR, STENTIM-2) auf und vier weitere verfolgten eher aggressivere (RS=9-11%; GRAMI, PASTA, PSAAMI, STENT-PAMI). Im PTCA-Arm wiesen fünf von sechs Studien (GRAMI, ESCOBAR, PSAAMI, STENT-PAMI, STENTIM-2) wenig aggressive Dilatationsstrategien auf (RS=24-29%), trotz der bisweilen hohen Crossover-Raten (bis zu 36% in der STENTIM-2 Studie) und lediglich eine Studie verfolgte eine eher aggressivere Strategie (RS=19%, PSAAMI).

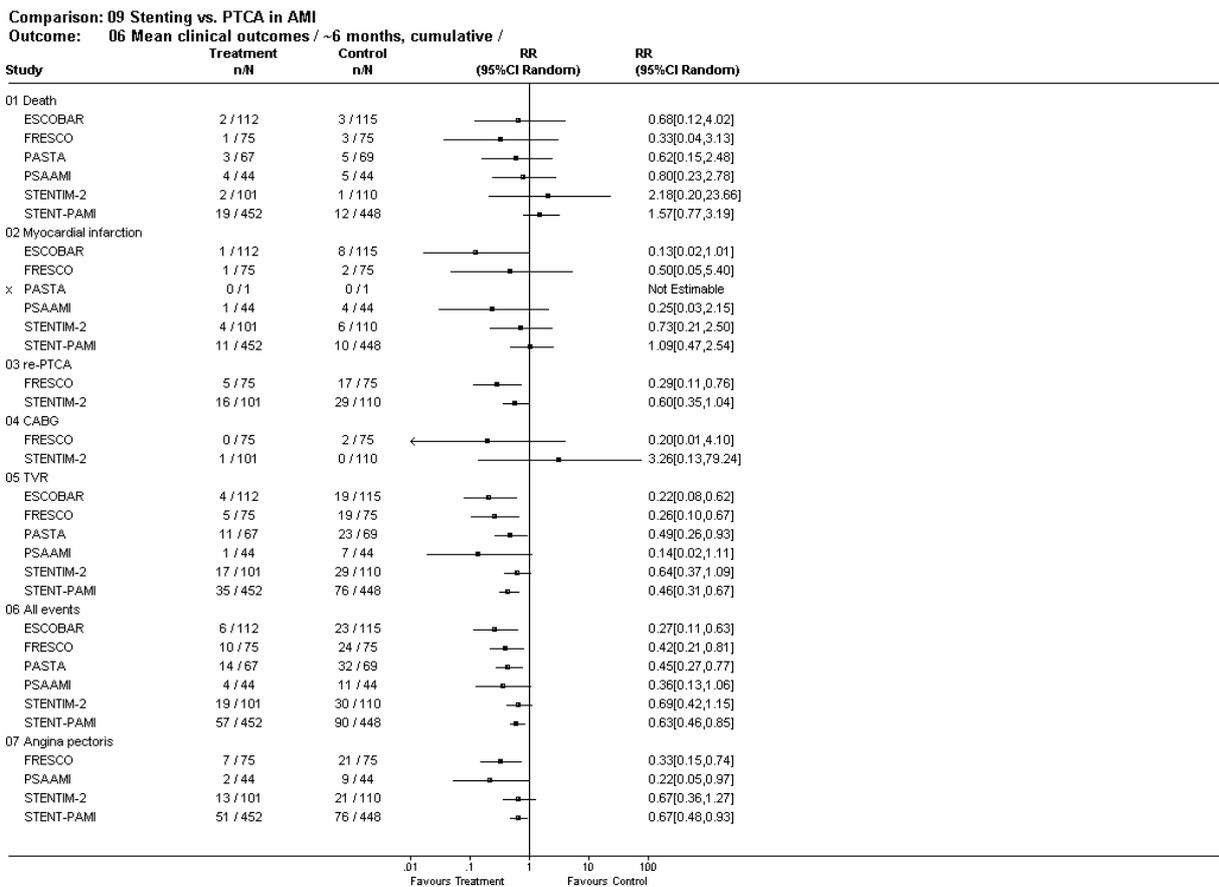


Abb. I-29. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für Patienten nach akutem Myokardinfarkt. Follow-up nach 6 Monaten.

(0/1 in Spalte "n/N" bedeutet "keine Daten").

Alle Studien mit angiographischem Follow-up wiesen eine kleinere Restenose beim Stenting im Follow-up auf. Sie zeigten auch eine (nicht immer signifikante) Reduktion der Re-PTCA-, der TVR-Raten und der Rate der kombinierten Endpunkte beim Routine-Stenting. Außerdem zeigte eine Studie (ESCOBAR) beim Stenting eine signifikante Reduktion der Herzinfarkt- und der CABG-Raten nach zwei Jahren. Daten zum Status der Angina pectoris gab es nur in vier Studien. Es konnte nur im 6-monatigen Follow-up eine signifikante Verbesserung des anginösen Status beim Stenting festgestellt werden.

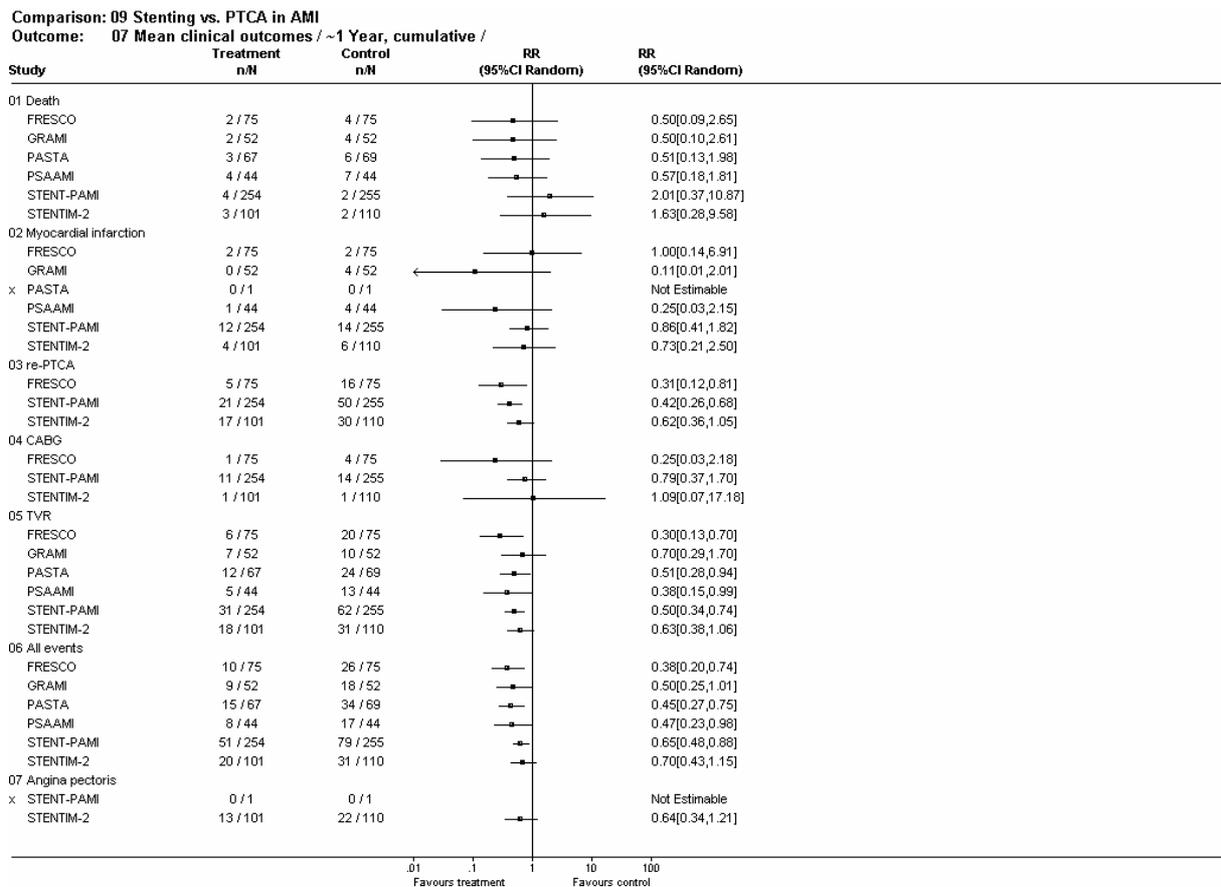


Abb. I-30. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für Patienten nach akutem Myokardinfarkt. Follow-up nach 12 Monaten.

(0/1 in Spalte "n/N" bedeutet "keine Daten").

Die Meta-Analyse von sechs Studien (GRAMI, ESCOBAR, PASTA, PSAAMI, STENT-PAMI, STENTIM-2) liefert die Effektschätzer für die Entscheidung Stenting vs. PTCA vor der Ballondilatation bei selektierten AMI-Patienten: Diese Meta-Analyse zeigt eine Reduktion der TVR-Rate und der Rate der kombinierten Ereignisse beim Routine-Stenting nach 12 Monaten auf.

Modell: Entscheidung vor Ballondilatation; verschiedene Stents, RS=13% Stenting bei 98% gestenteten vs. RS=26% PTCA mit 18% Crossover-Rate bei Bailout und

RS>50% Situationen, Begleitmedikation beim Stenting: überwiegend Ticlopidin. Follow-up nach 12 Monaten:

Re-PTCA: Datenlage nicht ausreichend (nur 3 Studien);

TVR-Rate: Stenting 10% vs. PTCA 21%; RR=0,49 (95%CI: 0,38-0,63)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 14% vs. PTCA 25%; RR=0,55 (95%CI: 0,45-0,68)

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI; CABG).

Die Meta-Analyse von ESCOBAR und PSAAMI Studien ergibt Effektschätzer für wenig aggressive Interventionsstrategien (RS=15% Stenting bei 96% gestenteten vs. RS=28% PTCA mit 17% Bailout-Stenting) im Follow-up nach 2 Jahren. Follow-up unvollständig.

Re-PTCA und CABG: Daten nur aus einer Studie

TVR: Stenting 14% vs. PTCA 34%; RR=0,42 (95%CI: 0,27-0,65).

Kombinierte Endpunkte: Stenting 18% vs. PTCA 40%; RR=0,46 (95%CI: 0,31-0,67).

Keine signifikanten Ergebnisse für andere klinische Ereignisse (D; MI).

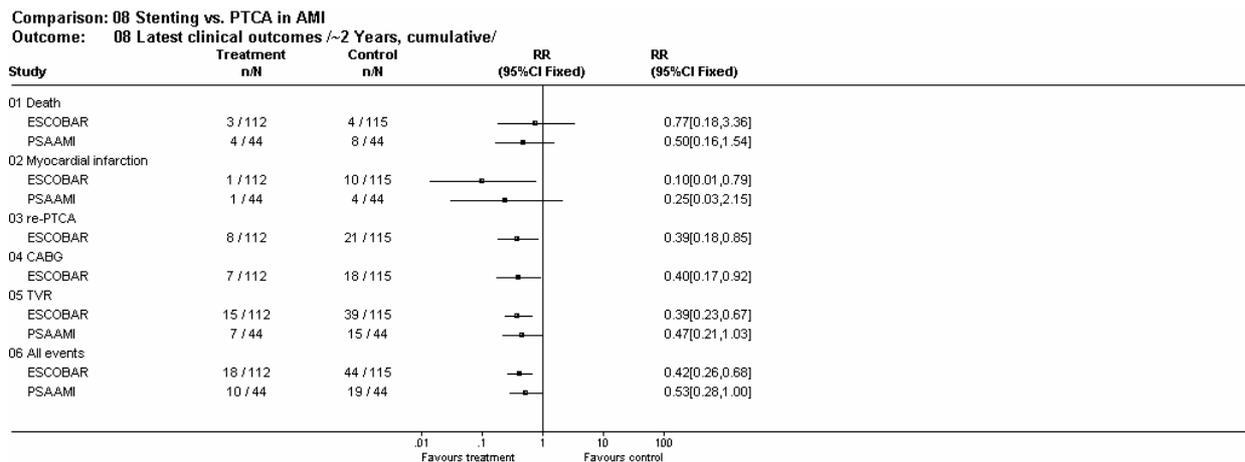


Abb. I-31. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für Stenting bei akutem Myokardinfarkt. Follow-up 2 Jahre.

I C.5.3.7 Routine-Stenting vs. PTCA mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting

I C.5.3.7.1 Beschreibung der Einzelstudien

In zwei Studien wurden zeitlich versetzte angiographische Kriterien der optimalen Ballondilatation (sogenannte „early recoil“ bzw. „early loss“ Kriterien) bei der Entscheidung für Stenting nach einer Ballondilatation verwendet, dabei lag der Randomisierungszeitpunkt in einer Studie vor einer Ballondilatation und in den zweiten Studie nach der erfolgreichen (RS<30%) Ballondilatation.

OCBAS (Rodriguez et al. 1998)

In der **OCBAS** Studie wurden in den Jahren 1995-1996 in 8 Zentren Südamerikas nach erfolgreicher (RS<30%) Ballondilatation 57 Patienten für ein Routine-Stenting mit verschiedenen Stents randomisiert und 59 für keine weitere Intervention mit Stentimplantation bei zeitlich versetzten suboptimalen Ballondilatationsergebnissen (Verengung der Gefäße um mehr als 0,3mm oder Zunahme der Durchmesser-Stenose um mehr als 10% bei Angiographie nach etwa 30 Minuten). Die Studie schloss KHK-Patienten (etwa 80% Patienten mit instabiler Angina pectoris und 9% mit AMI) mit de novo Läsionen von einer Länge<20mm in nativen Koronargefäßen mit einem RD>2,5mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. Als geeignet für die Studie erwiesen sich etwa 13% (120/953) aller untersuchten AMI-Patienten. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika.

Bei 100% gestenteten im Stenting-Arm (51% mit Gianturco-Roubin-II-Stents, 32% mit Palmaz-Schatz-Stents) und 14% im PTCA-Arm erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=13% vs. RS=22%; p<0,001). In der angiographischen Untersuchung nach etwa 8 Monaten (Vollständigkeit jeweils 98% und 95%) erzielten beide Therapiegruppen eine ähnliche Restenose (DS=29% vs. DS=30%, NS; RR=19% vs. RR=16%, NS).

Klinisch zeigten sich nach 12 Monaten (Vollständigkeit 100%) zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in den Raten der einzelnen untersuchten Ereignisse (D; MI; Re-PTCA CABG) und im ereignisfreien Überleben (keine D/MI/TVR/AP: 81% vs. 83%).

BOSS (Dangas et al. 2000)

In der **BOSS** Studie wurden in 6 Zentren in den USA (Zeitraum unklar) 31 Patienten für ein Routine-Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 66 für die Ballonangioplastie mit Stentimplantation bei unmittelbaren (Dissektionen, RS>30%) oder bei zeitlich versetzten (Verengung der Gefäße um mehr als 0,3mm oder RS>30% bei Angiographie nach 5-20 Minuten) suboptimalen Ballondilatationsergebnissen. Die Studie schloss Patienten mit stabiler bzw. instabiler (48%) Angina pectoris und mit einzelnen de novo Läsionen von einer Länge<15mm in nativen Koronargefäßen mit einem RD>3mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. In der Stent-Gruppe gab es signifikant weniger Patienten mit Läsionen im LAD-Bereich.

Bei 94% gestenteten im Stenting-Arm und 36% im PTCA-Arm erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=13% vs. RS=22%; p<0,01). In der angiographischen Untersuchung nach etwa 7 Monaten (Vollständigkeit jeweils 55% und 64%) erzielten beide Therapiegruppen eine ähnliche Restenose (DS=53% vs. DS=50%, NS; RR=47% vs. RR=38%, NS).

Klinisch zeigten sich nach 8 Monaten (Vollständigkeit 100%) ähnliche TVR-Raten (19% vs. 21%, NS) in beiden Studiengruppen. Es kam zu keinen weiteren untersuchten klinischen Ereignissen (D; MI; CABG).

I C.5.3.7.2 Informationssynthese

Abgesehen von mehreren möglichen Verzerrungen der Ergebnisse (s. Methodik im Diskussionsteil), werden alle Studienergebnisse als valide für die eigenen Populationen und Therapiemodifikationen angesehen (interne Validität). Die einzelnen Studienergebnisse werden in Abb. I-32-33 dargestellt.

Beide Studien verfolgten relativ aggressive Strategien (RS=13% Stenting vs. RS=22% PTCA in den beiden Studien). Dabei betrug die Crossover-Rate 36% in der BOSS-Studie und 14% in der OCBAS nach optimaler Ballondilatation (42% Bezugspopulation mit suboptimalen Ergebnissen).

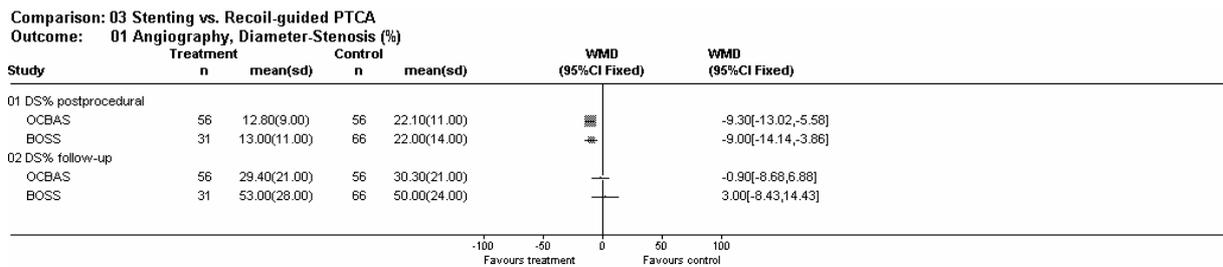


Abb. I-32. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting

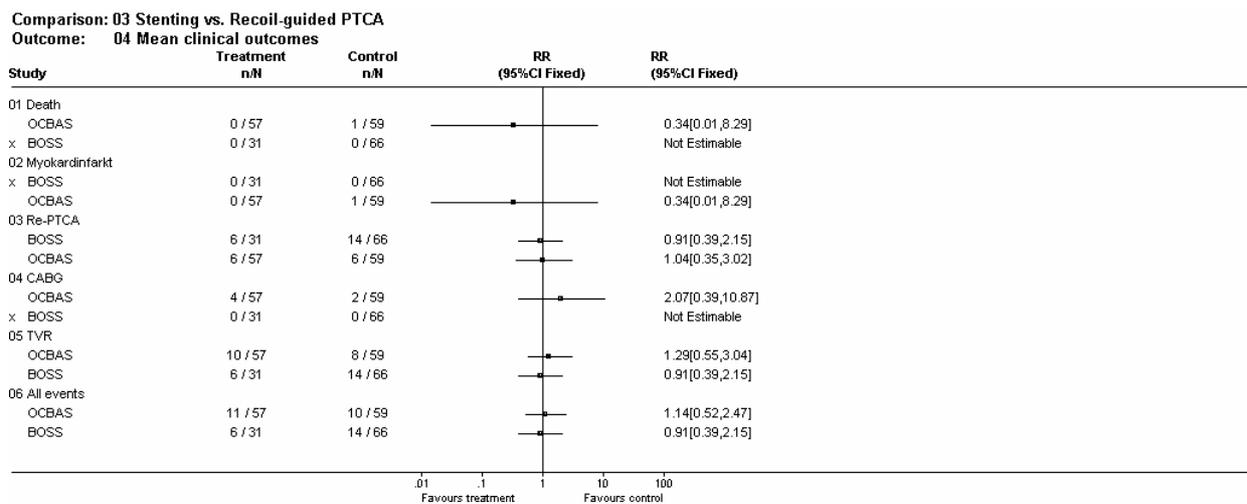


Abb. I-33. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting. Follow-up 6-12 Monaten.

(0/1 in Spalte "n/N" bedeutet "keine Daten").

Beide Studien sowie die Meta-Analyse dieser Studien (PTCA mit insgesamt etwa 40% gestenteten) zeigten keine signifikanten Unterschiede beim Follow-up in der angiographischen Restenose zwischen den Studienarmen. Es gab auch keine signifikante Reduktion der klinischen Ereignisse in einem der beiden Studienarme.

TVR-Rate: Stenting 18% vs. PTCA 18%; RR=1,09 (95%CI: 0,59-1,99)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 19% vs. PTCA 19%; RR=1,03 (95%CI: 0,58-1,83).

I C.5.3.8 Routine-Stenting vs. PTCA mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting

I C.5.3.8.1 Beschreibung der Einzelstudien

In drei Studien wurden bei PTCA neben angiographischen (RS>35%) Kriterien bei der Identifizierung von suboptimaler Ballondilatation und einem Crossover zum befundabhängigen Stenting auch zusätzliche Doppler Kriterien zur koronaren Flussreserve (CVR bzw. CFR „coronary flow velocity reserve“) angewendet, eine sogenannte Doppler-geführte Ballonangioplastie.

FROST (Lafont et al. 2000)

In der **FROST** Studie wurden in den Jahren 1996-1998 in 17 Zentren in Frankreich 127 Patienten für ein Routine-Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents randomisiert und 126 für die Ballonangioplastie mit Stentimplantation bei angiographisch bzw. sonographisch suboptimalen (RS>35%, CVR<2,2) Ballondilatationsergebnissen. Die Studie schloss Patienten mit stabiler bzw. instabiler (64%) Angina pectoris mit einzelnen de novo Läsionen von einer Länge<15mm in nativen Koronargefäßen mit einem RD>2,7mm ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika. Zwei Patienten wurden aus der Analyse nach Randomisierung ausgeschlossen.

Bei 100% gestenteten im Stenting-Arm und 48% im PTCA-Arm erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=14% vs. RS=19%; p<0,001). In der angiographischen Untersuchung nach 6 Monaten (Vollständigkeit jeweils 94%) erzielten beide Therapiegruppen eine ähnliche Restenose (DS=34% vs. DS=36%, NS; RR=21% vs. RR=27%, NS).

Klinisch zeigten sich nach 6 Monaten (Vollständigkeit 100%) ähnliche TVR-Raten (14% vs. 15%, NS) in beiden Studiengruppen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI)

DESTINI (Di Mario et al. 2000)

In der **DESTINI** Studie wurden in den Jahren 1996-1998 in 55 Zentren weltweit 370 Patienten (386 Läsionen) für ein Routine-Stenting mit verschiedenen Stents rando-

misiert (nach dem ersten Set vom Angiogramm) und 365 (384 Läsionen) für die Ballonangioplastie mit Stentimplantation bei angiographisch bzw. sonographisch suboptimalen ($RS > 35\%$, $CVR < 2,0$) Ballondilatationsergebnissen. Die Studie schloss Patienten mit stabiler bzw. instabiler (etwa 50%) Angina pectoris mit de novo Läsionen (58% mit B2/C) in nativen Koronargefäßen (mittlerer $RD = 3,1\text{mm}$) ein. Begleittherapie war Ticlopidin beim Stenting. In der Stent-Gruppe gab es signifikant mehr Hypertoniker und Patienten mit Hypercholesterinämie. Fünfzehn weitere Patienten wurden rekrutiert aber aus der Analyse ausgeschlossen.

Bei 100% gestenteten im Stenting-Arm (37% mit Palmaz-Schatz-Stents, 33% mit NIR-Stents) und 57% im PTCA-Arm erreichte die Stenting-Gruppe eine größere angiographische Gefäßdehnung ($RS = 9\%$ vs. $RS = 17\%$, eigene Kalkulation). Es gab kein angiographisches Follow-up in dieser Studie.

Klinisch zeigten sich nach 12 Monaten (Vollständigkeit unklar) ähnliche Re-PTCA- (12% vs. 14%, NS), TLR-Raten (15% vs. 16%, NS) und Raten der kombinierten Endpunkte (D/MI/TLR: 18% vs. 19%, NS) in beiden Studiengruppen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

DEBATE II (Serruys et al. 2000)

In einem RCT, in der **DEBATE II** Studie, gab es zwei Randomisierungen. Für diese Studie wurden zwei Entscheidungsstrategien verfolgt: Stenting vs. keine weitere Intervention nach angiographisch und sonographisch optimalen (**DEBATE II Opt**) bzw. suboptimalen (**DEBATE II sOpt**) Ballondilatationsergebnissen und zusätzlich noch eine weitere Strategie modelliert: Stenting vs. Ballondilatation mit Stenting bei Bailout sowie bei angiographisch bzw. sonographisch suboptimalen Ergebnissen (**DEBATE II Prov**).

Es wurden in 32 Zentren weltweit (Zeitraum unklar) zuerst 97 Patienten für ein Stenting mit verschiedenen Stents (nicht definiert) randomisiert und 523 für die Ballonangioplastie mit Bailout-Stentimplantation (Dissektionen, $RS > 50\%$, $TIMI = 0/1$ oder $TIMI$ -Reduktion um mehr als 1 Grad nach Optimierung der Ergebnisse). Patienten ohne Bailout-Stenting nach der Ballondilatation mit angiographisch und sonographisch optimalen ($RS < 35\%$ und $CFR > 2,5$) bzw. suboptimalen ($RS > 35\%$ oder $CFR < 2,5$) Ballondilatationsergebnissen wurden weiter subrandomisiert für ein Stenting vs. keine weitere Intervention. Es wurden 77 Patienten für ein Stenting subrandomisiert vs. 107 für keine weitere Intervention bei optimalen Ballondilatationsergebnissen (**DEBATE II Opt**) und 112 Patienten für ein Stenting vs. 86 für keine weitere Intervention bei suboptimaler Ballondilatation (**DEBATE II sOpt**).

Die Entscheidungsstrategie: Stenting vs. Ballondilatation mit Stenting bei Bailout sowie angiographisch bzw. sonographisch suboptimalen Ergebnissen (**DEBATE II Prov**) wurde modelliert: Routine-Stenting vs. $25,2\% \cdot \text{Bailout-Stenting} +$

38,7%*Suboptimal-Stenting + 36,0%*Optimale-Ballonangioplastie. (Diese Wahrscheinlichkeiten wurden aus den Wahrscheinlichkeiten für die jeweiligen Ballondilatationsergebnisse multipliziert mit den Wahrscheinlichkeiten für die entsprechenden klinischen Ereignisse für die jeweiligen Ballondilatationsergebnisse berechnet.)

Die Studie schloss Patienten mit stabiler bzw. instabiler (etwa 35%) Angina pectoris mit einzelnen de novo Läsionen von einer Länge < 25mm (61% mit B2/C) in nativen Koronargefäßen (mittlerer RD=2,7mm) ein. Die Begleittherapie ist nicht definiert. Geeignete Patienten repräsentieren nach Meinung der Autoren etwa 70% aller PTCA-behandelnden Patienten. Beide anfängliche Studiengruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangscharakteristika. Zwölf Patienten ohne Bailout-Stenting nach der Ballondilatation wurden nicht weiter subrandomisiert.

Bei 100% gestenteten im Stenting-Arm in allen Substudien und 64% im PTCA-Arm in der DEBATE II Prov. Substudie erreichte die Stenting-Gruppe eine größere angiographische Gefäßdehnung (RS=8% vs. RS=23%, DEBATE II Opt; RS=7% vs. RS=24%, DEBATE II sOpt; RS=9% vs. RS=13%, DEBATE II Prov, eigene Kalkulation; Alle Unterschiede nach unseren Berechnungen signifikant). Es gab kein angiographisches Follow-up in dieser Studie.

Klinisch zeigte Stenting nach 12 Monaten in den DEBATE II Opt und DEBATE II sOpt Substudien (Vollständigkeit unklar) eine Reduktion der Re-PTCA-Raten (4% vs. 12%; 5% vs. 21%, Signifikanz nicht angegeben) und der Raten der kombinierten Ereignisse (D/MI/TLR: 7% vs. 16%, NS; 11% vs. 27%, $p < 0,01$) entsprechend. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

In der DEBATE II Prov Substudie zeigten sich nach 12 Monaten (Vollständigkeit ebenfalls unklar) ähnliche Re-PTCA-Raten (7% vs. 10%, NS) und Raten der kombinierten Endpunkte (D/MI/TLR: 13% vs. 16%, NS) in beiden Studiengruppen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG)

I C.5.3.8.2 Informationssynthese

Abgesehen von mehreren möglichen Verzerrungen der Ergebnisse (s. Methodik im Diskussionsteil), werden alle Studienergebnisse als valide für die eigenen Populationen und Therapiemodifikationen angesehen (interne Validität). Die einzelnen Studienergebnisse werden in Abb. I-34-35 dargestellt.

All diese Studien (FROST, DESTINI, DEBATE II Prov) verglichen Strategien des Routine-Stenting vs. Doppler-geführte Ballonangioplastie (Ballondilatation mit Stenting bei Bailout sowie bei angiographisch bzw. sonographisch suboptimalen Ergebnissen). Alle Studien verfolgten in den beiden Studienarmen ziemlich ähnliche und aggressive Interventionsstrategien (RS=9-14% Stenting vs. RS=13-19% PTCA; Dif-

ferenz in RS=4-7%). Die Crossover-Rate in diesen Studien betrug jeweils 48%, 57% und 64%.

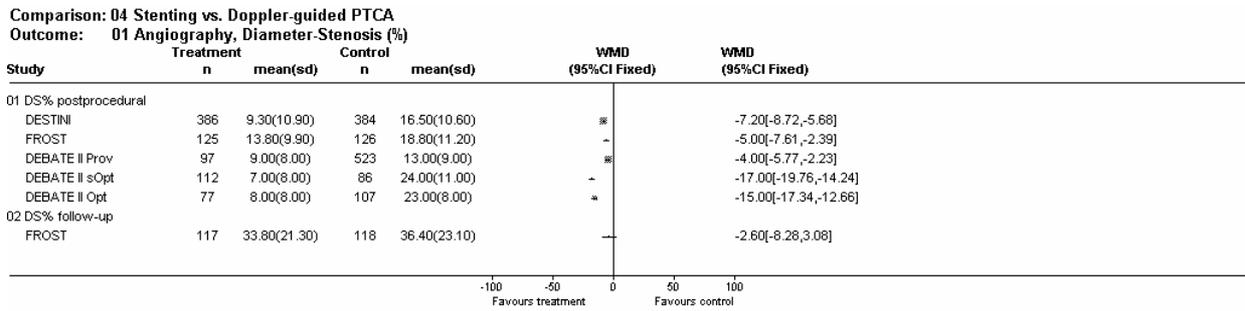


Abb. I-34. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting.

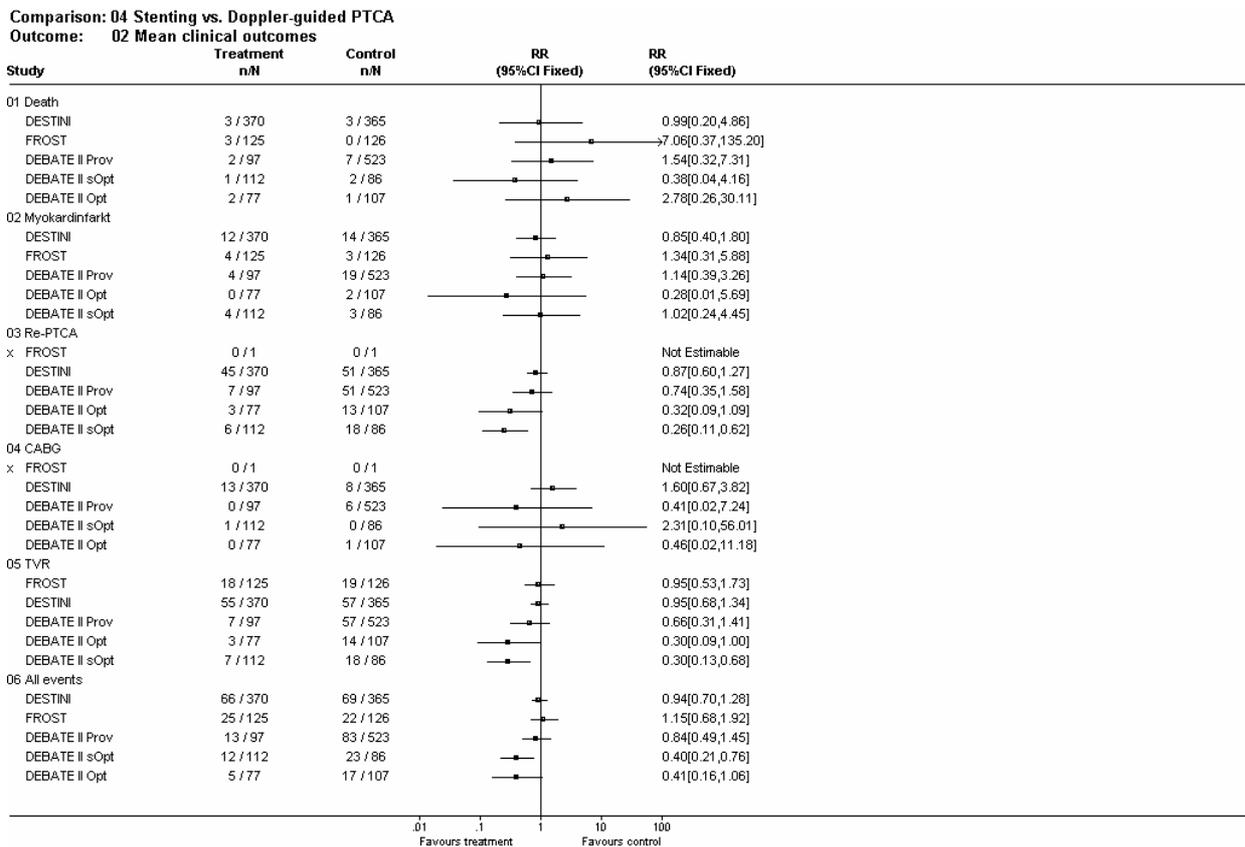


Abb. I-35. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting. Follow-up 6-12 Monaten.

(0/1 in Spalte "n/N" bedeutet "keine Daten").

Es gab keine signifikanten Unterschiede in diesen Studien zwischen den Studienarmen beim Follow-up in den untersuchten angiographischen (Daten nur für eine Studie) und klinischen Ergebnissen. Auch die Meta-Analyse dieser drei Studien zeigte keine signifikanten Unterschiede in allen untersuchten klinischen Ereignissen.

Modell: Entscheidung vor Ballondilatation. Verschiedene Stents. RS=10% Stenting vs. RS=16% PTCA mit etwa 58% Crossover bei Bailout sowie bei RS>35% bzw. CFR<2,0-2,5-Situationen; Begleittherapie beim Stenting: Ticlopidin:

TVR-Rate: Stenting 14% vs. PTCA 13%; RR=0,90 (95%CI: 0,68-1,18)

Kombinierte Endpunkte: Stenting 18% vs. PTCA 17%; RR=0,96 (95%CI: 0,76-1,22).

Beim Vergleich: Stenting vs. keine weitere Intervention nach erfolgreicher (RS<50%) Ballondilatation mit angiographisch und sonographisch optimalen (RS<35% und CFR>2,5; DEBATE II Opt) bzw. suboptimalen (RS>35% oder CFR<2,5; DEBATE II sOpt) Ballondilatationsergebnissen erreichte Stenting in den beiden Analysen eine Reduktion der Re-PTCA-Raten und der Raten der kombinierten Ereignisse. Allerdings zeigte Bailout-Stentimplantation in dieser Studie schlechtere Ergebnisse als Strategie des Routine-Stenting. Gruppen mit optimaler und suboptimaler Ballondilatation unterschieden sich untereinander lediglich nach Doppler-Kriterien: CFR=2,0 vs. CFR=3,1.

I C.6 Diskussion

Insgesamt konnten für diese Übersicht Daten aus 38 RCTs in 52 Publikationen ausgewertet werden. Für die 6 untersuchten Indikationsbereiche und zwei Technologiemodifikationen mit besonderen Kriterien bei PTCA für befundabhängiges Stenting liegen damit Erfahrungen mit 12.103 randomisierten Patienten vor, das Follow-up umfasst eine Spannweite von bis zu 5 Jahren. Die meisten Patienten wurden in Multizenter-Studien randomisiert, an denen auch zahlreiche deutsche Zentren beteiligt waren. Allerdings wurden die vorliegenden RCTs überwiegend in akademischen Zentren und Katheterlabors mit hohem Patientenaufkommen durchgeführt.

I C.6.1 Allgemeine Aspekte

I C.6.1.1 Methodik (Berichtsqualität, Studiendesign, Präzision, interne Validität)

Die zum Teil mangelnde Berichtsqualität erschwert die Interpretation und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse (s. Studienübersicht).

I C.6.1.1.1 Studiendesign und Präzision der Studien

In vielen Studien wurde die Randomisierung nach vorher definierten Kriterien der Ballondilatation vorgenommen. Dabei wurden u.a. die sonst in der PTCA-Gruppe im Falle einer Intervention wegen Dissektionen oder suboptimalen Ergebnissen überwiegend gestenteten Patienten aus der Analyse ausgeschlossen. Damit wurde das Ziel verfolgt, die Ergebnisse der Stentimplantation und der Ballondilatation direkt zu vergleichen und die Anzahl der untersuchten Patienten erheblich zu reduzieren. Anhand dieser Studienergebnisse werden Rückschlüsse zum Vergleich der Strategien des Routine-Stenting vs. Ballondilatation mit entsprechend den angewandten Kriterien befundabhängigem Stenting gezogen: z.B. falls herausgestellt wird, dass Stenting nach erfolgreicher Ballondilatation wirksamer als keine weitere Intervention ist, sollte man bei allen Patienten Stents routinemäßig einsetzen, ohne Ergebnisse der Ballondilatation abzuwarten.

Erfolgt jedoch die Randomisierung nach Ballondilatation und noch vor Optimierung der Ergebnisse, werden die Studienergebnisse seitens der Anhänger der Ballondilatation angreifbar, falls erst nach Optimierung randomisiert wird, von Seite der Anhänger des Stenting: im ersten Fall wird nicht versucht, optimale Ergebnisse durch Ballondilatation zu erreichen, im zweiten Fall dagegen kann eine Optimierung der Ballondilatation zu zusätzlichen Verletzungen der Intima führen, die beim Routine-Stenting sonst nicht auftreten. Daher ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien mit Randomisierung nach erfolgreicher Ballondilatation auf den Vergleich der Strategien des Routine-Stenting vs. PTCA mit befundabhängigem Stenting (bei nicht erfolgreichen Ergebnissen der Ballondilatation) nur unter der Annahme zulässig, dass die Ergebnisse der Stentimplantation nach erfolgreicher Ballondilatation und der

Interventionen nach nicht erfolgreicher Ballondilatation (meistens Stentimplantationen) insgesamt den Ergebnissen der Strategie des Routine-Stenting entsprechen. Die Effektschätzer für ökonomische Evaluationen würden in diesem Fall entweder nur für einen bestimmten Anteil der Patienten übertragbar oder müssten unter Berücksichtigung dieses Anteils entsprechend korrigiert werden.

Ähnliche Ziele verfolgen auch die Studien mit Randomisierung nach Passage der Zielläsion mit einem Führungsdraht. Hier werden sich aber die Strategien in den Gruppen von den Strategien bei Randomisierung vor Passage der Zielläsion weniger unterscheiden. Allerdings ist eine zumindest geringe Selektion der Patienten in diesen Studien praktisch unausweichlich. Daher könnten die in diesen Studien erzielten Stent-Effekte etwas größer als bei früheren Randomisierungen ausfallen. Studien mit Randomisierungen vor Ballondilatation erlauben keinen direkten Vergleich der Stentimplantation und der Ballondilatation, sondern den Vergleich der Strategien des Routine-Stenting vs. Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting

Die verschiedenen zugrundeliegenden Forschungshypothesen mit zum Teil unterschiedlicher statistischer Power (s. Studienübersicht) machen die Aussagen der einzelnen Studien nur eingeschränkt untereinander vergleichbar und sind vor allem bei der Interpretation von nicht signifikant unterschiedlichen Studienergebnissen von Bedeutung. Es kann daher bei Studien mit solchen „indifferenten“ Ergebnissen nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um falsch „indifferente“ Ergebnisse handelt.

Ein weiteres Problem von Studien mit multiplen Outcomes besteht auch darin, dass die Kalkulation der statistischen Trennschärfe in der Regel nur auf einen Endpunkt bezogen wird (z.B. auf den Nachweis reduzierter Restenoseraten), aber, bezogen auf andere Endpunkte (z.B. Mortalität und Herzinfarkte, die wesentlich seltener auftreten), nicht genügend statistische Trennschärfe (Power) besitzen. Die Präzision der Studien für die im Bericht untersuchten Ereignisse (Schärfe der Konfidenzintervalle) hängt von der Größe der Studienarme und von den Eintrittswahrscheinlichkeiten der in diesen Studien untersuchten Ereignisse ab.

I C.6.1.1.2 Übertragbarkeit auf Bezugspopulationen und Technologiemodifikationen (interne Validität)

Die Beschreibung des Rekrutierungsprozesses und Beteiligung der Patienten an der Studie (nach dem Schema des CONSORT-Statements, Moher et al. 2001) war in den meisten Studien nicht ausreichend. Der Anteil der eine Randomisierung ablehnende Patienten in diesen Studien war relativ hoch und einige Autoren beschwerten sich über die Schwierigkeiten bei der Rekrutierung. Es bleibt meistens daher unklar, wieweit die randomisierten Patienten der Bezugspopulation entsprechen. Sowohl die Patienten mit besseren als auch mit schlechteren klinischen Prognosen konnten die Randomisierung für die Studie ablehnen. Der Einfluss der zurückgetretenen bzw. aus der Analyse ausgeschlossenen Patienten auf die Studienergebnisse (Selektionsbias) ist wahrscheinlich gering, da deren Anteil (falls beschrieben) sehr klein und relativ ähnlich in beiden Studienarmen war.

Zwar wird die Art des Randomisierungsverfahrens von den meisten Autoren ausreichend beschrieben, inwiefern die Allokation in die jeweiligen Studiengruppen tatsächlich verdeckt erfolgte, konnten wir aber im nachhinein nicht überprüfen und gehen deshalb von einer vorhandenen Glaubwürdigkeit der Berichte aus. Erfolgte in den Studien keine verdeckte Zuordnung, dann kann die Gefahr eines Selektionsbiases sowohl durch eine selektierte Teilnahme der Patienten als auch durch eigene Präferenzen der Kardiologen bei der Therapieauswahl nicht ausgeschlossen werden.

In den meisten Studien waren beide Therapiegruppen hinsichtlich der Ausgangscharakteristika der Patienten und Läsionen relativ ausgeglichen. In einigen Studien gab es dagegen signifikante Unterschiede unter den Studiengruppen. In diesen Studien kann man einige Studienergebnisse diesen Unterschieden zuschreiben (Selektionsbias). Dasselbe gilt auch für die Studien, die nur eine kleine Anzahl der Ausgangscharakteristika zwischen den Therapiegruppen vergleichen bzw. präsentieren (z.B. vergleichen nicht alle Studien ihre Therapiegruppen nach Läsionstypen).

Die Unvollständigkeit der Follow-ups könnte die Ergebnisse der Studien verzerren (sogenannte „Attrition biases“ bzw. „exclusion biases“). Dies ist besonders beim angiographischen Follow-up wichtig, weil ein großer Anteil der Patienten in vielen Studien nicht untersucht wurde. Es ist wahrscheinlicher, dass eher gesündere als kränkere Probanden zu den sogenannten „Loss to Follow-up“ dieser Studien zählten. Dies würde tendenziell zur Unterschätzung des Effektes einer besseren Therapie führen.

Klinische aber auch angiographische Ergebnisse wurden nicht in allen Studien verblindet ausgewertet. Dies kann durch die Präferenzen der Untersuchenden zu einer Überschätzung der erfolgsversprechenden (meistens neuen) Therapie und folglich zu Verzerrungen in diesen Studien führen (Informationsbiases, sogenannte „Detection biases“). Das Problem wird auch durch ein Unsicherheitsgefühl bei den Patienten verstärkt, da das Wissen über ein implantiertes Stent zu einem höheren Sicherheitsgefühl führt, während die PTCA eine bestimmte Unsicherheit verursacht und folglich die Reinterventionsschwelle erniedrigen kann.

Alleine durch per-Protokoll vorgeschriebene angiographische Untersuchungen könnten die Revaskularisationsraten beeinflusst werden. In der BENESTENT-II Studie wurden in jeder Gruppe die Hälfte der Patienten in ein angiographisches und klinisches vs. nur klinisches Follow-up subrandomisiert. Damit sollte der Einfluss des spontanen Verhaltens der Kardiologen auf Therapieentscheidungen getestet werden, um möglichst realitätsnahe Ergebnisse zur vergleichenden Wirksamkeit der zwei Therapiestrategien zu erhalten. Es wurden in dieser Studie Reinterventionen bei Patienten mit angiographischem Follow-up viel häufiger durchgeführt als bei Patienten mit alleinigem klinischen Follow-up (2,5 mal häufiger beim Stenting, 1,5 mal häufiger bei der PTCA), woraus auf eine niedrigere Reinterventionsschwelle in der Stentgruppe mit angiographischem Follow-up geschlossen werden kann. Hier ist auch zu bemerken, dass die per-Protokoll vorgeschriebene Angiographie in der START-Studie nicht zu einer Erhöhung der Revaskularisationsraten führte.

Die Validität der in vorliegender Analyse durchgeführten Informationssynthese hängt in erster Linie von der Validität der einzelnen Studien ab. Außerdem wurden einige fehlende Endpunkte innerhalb der Studien von den anderen Ereignissen bei unserer Analyse abgeleitet. Es besteht auch die Möglichkeit einer geringen Verschiebung der realen Effektgrößen durch unsere Kalkulationen: z.B. Verengung von Konfidenzintervallen mit Verschiebung des Effektes in Richtung $RR=1$ bei Addition der Re-PTCA und CABG Ereignisse zur Schätzung der TVR-Rate, falls einer von diesen Parametern mit einer ähnlichen Eintrittswahrscheinlichkeit in beiden Studienarmen eintritt. Auch die Kombination von Ergebnissen der Studien mit etwas unterschiedlichen Studienpopulationen, Technologiemodifikationen, Randomisierungszeitpunkten, Endpunktdefinitionen und Zeitpunkten der follow-up Untersuchungen könnte die kombinierte Effektschätzer etwas (vermutlich geringfügig) verzerren.

Trotz mehrerer möglichen Verzerrungen der Ergebnisse, konnte ein Einfluß der einzelnen Faktoren nicht eindeutig nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurden alle Studienergebnisse als valide für die eigenen Populationen, Therapiemodifikationen und Entscheidungszeitpunkte (Randomisierungszeitpunkte) und Zeitpunkte des Follow-up angesehen (der wahre Wert befindet sich im Konfidenzintervall des Effektschätzers).

I C.6.1.2 Diskussion allgemeiner Studienergebnisse

I C.6.1.2.1 Angiographische Ergebnisse

Wir konzentrierten unsere Analyse der primären Wirksamkeit der Interventionen in erster Linie auf die Durchmesser-Stenose als am besten vergleichbaren (von den verfügbaren) Parameter der Gefäßdehnung über die verschiedenen Studien hinweg (diese Größe ist für die jeweiligen Referenz-Durchmesser adjustiert). Anzumerken ist hierbei, dass der Gewinn an Durchmesser-Stenose kein absoluter Schätzer der primären Wirksamkeit ist, da er nicht die komplizierte Gefäßanatomie und Durchblutungsfunktion der Gefäße berücksichtigt. Hier stellen die IVUS- und Doppler-Diagnostiken eine bessere Alternative dar; diese waren aber nur für einzelne Studien verfügbar.

Die Residualstenose ist abhängig von der Aggressivität der Ballondilatation per se, der Stentimplantation per se sowie von den Indikationen zum befundabhängigen Stenting und weniger abhängig von den Komplexität der Läsionen (z.B. in der ISAR-SMART Studie mit komplizierten, teils verschlossenen Läsionen wurde sogar im PTCA-Arm nur mit 17% Crossover eine mittlere Residualstenose unter 20% erreicht).

Es wurde in unserer Analyse ein Zusammenhang zwischen den Differenzen in mittleren postprozeduralen Durchmesserstenosen und den Differenzen in mittleren Follow-up-Durchmesserstenosen zwischen den Studienarmen festgestellt: D.h. die Follow-up-Ergebnisse in den Studien hingen vom Unterschied in den Dilatationstrategien zwischen den Studienarmen der jeweiligen Studie ab. Diese Analyse stellt eine Ver-

tiefung früherer Untersuchungen dar: Eine Untersuchung zeigte anhand von vier Studien (BENESTENT I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II, MUSIC Trial; Serruys et al. 1999) eine lineare Relation zwischen den mittleren postprozeduralen MLD und Restenose-Raten und eine weitere anhand folgender sieben Studien (ISAR-SMART, BESMART, Park et al. 2000, SISA, SISCA, RAP, CORDIS-MICA; Kastrati et al. 2001) eine lineare Relation zwischen den mittleren postprozeduralen Durchmesser-Stenosen im PTCA-Arm und den Differenzen der Restenose-Raten zwischen den Studienarmen.

Die bei der Angioplastie weitläufige Annahme zur Gefäßdehnung „bigger is better“ (Kuntz et al. 1992) äußerte sich auch in einem positiven Trend zwischen den mittleren postprozeduralen und mittleren Durchmesser-Stenosen im Follow-up in den jeweiligen Studienarmen. Dies bestätigten auch die Ergebnisse einiger Studien, die in einem schrittweisen linearen Regressionsmodell (STRESS, SARECCO) oder in einem logistischen Regressionsmodell (GISSOC, STOP) einen prädiktiven Wert der postprozeduralen MLD oder RS für MLD oder DS im Follow-up gezeigt haben.

Insgesamt wiesen die einzelnen Studien unterschiedliche aber relativ gute postprozedurale Gefäßdilataationen nach Intervention auf. Dagegen waren die angiographischen Ergebnisse im Follow-up mit mittleren Durchmesser-Stenosen 26-54% im Stent-Arm und 30-72% im PTCA-Arm insgesamt weniger zufriedenstellend. Diese Werte könnten aber durch die Selektion eher symptomatischer Patienten beim angiographischen Follow-up (s. I C.6.1.1.2) größer als die tatsächlichen ausfallen.

Die postprozedurale angiographische Gefäßdehnung in allen und die Gefäßdehnung im Follow-up in mehreren Studien war größer beim Routine-Stenting und eine noch größere angiographische Gefäßdehnung beim Stenting zeigen die Ergebnisse der Auswertung in den einzelnen Studien „nach wirklich erhaltener Therapie“. Das bedeutet, dass durch Stents stärker als durch eine Ballondilatation ohne Stents die Gefäße erweitert werden und die elastische Rückstellung der ausgedehnten Gefäße vermindert wird. Jedoch stellt die In-Stent-Restenose überwiegend ein Ergebnis der Neointimahyperplasie, der neointimalen Muskelzellenproliferation und einer übermäßigen extrazellulären Matrix-Produktion dar und ist schwerer als eine Restenose nach Ballondilatation zu behandeln (Löwe et al. 2002).

Allerdings gab es einige Studien, die keine signifikanten Unterschiede in den beiden Studiengruppen im Follow-up bezüglich der angiographischen Outcomes gezeigt haben. Die statistische Trennschärfe (Power) in allen Studien war ausreichend, um relevante angiographische Unterschiede festzustellen. Es geht eher darum, dass nicht alle Modifikationen der Technologie des Stenting zu besseren Ergebnissen der Gefäßdehnung führen, bzw. es gibt einige Strategien der Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting, mit welchen relativ ähnliche mittelfristige Ergebnisse zu erreichen sind. „Stent-ähnliche“ Ergebnisse in der PTCA-Gruppe wurden immer erreicht, wenn die Differenz in der postprozeduralen RS zwischen den Studienarmen unter 10% lag und konnten auch noch erzielt werden, wenn diese Differenz bis zu 12% betrug.

Die postprozedurale Durchmesser-Stenose (Residualstenose) wird oft als Zielgröße der Intervention verwendet und ist daher für ähnliche Bezugspopulationen als wichtiger sekundärer Indikator der Aggressivität bzw. der Qualität der Gefäßdehnung einsetzbar. Zu letzterem Schluss kommen auch andere Autoren (Kastrati et al. 2001). Es sollte aus diesem Grund überlegt werden, die Residualstenose als Parameter der Ergebnisqualität der Interventionen für ein Qualitätsmanagement in der klinischen Praxis anzuwenden.

I C.6.1.2.2 Klinische Ergebnisse

Die Studien zeigten unterschiedliche klinische Ergebnisse. Viele einzelne Studien, sowie die Ergebnisse der meisten durchgeführten Meta-Analysen wiesen eine signifikante Reduktion der Re-PTCA-, der TVR-Raten und der Rate der kombinierten Endpunkte beim routinemäßigen Einsatz von Stents im Vergleich zur Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting auf. Einige Studien zeigten indifferente Ergebnisse, aber keine einzige Studie hingegen eine signifikante Zunahme dieser Ereignis-Rate in der Stentgruppe. Das spricht dafür, dass die Technologie des Routine-Stenting im untersuchten Zeitraum klinisch eine wirksamere oder eine zumindest genauso wirksame Technologie wie Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting, bezogen auf die obengenannten Parameter, darstellt.

Diese Effekte können in erster Linie durch die primäre Wirksamkeit (Gefäßdehnung durch Stents) erklärt werden. Alle Studien mit angiographisch kleinerer Restenose im Follow-up, definiert als signifikant kleinere DS oder Restenose-Rate bzw. größerer MLD im Follow-up beim Stenting, sowie die „best-case“ Meta-Analyse zeigten eine (aufgrund nicht ausreichender statistischer Power nicht für alle einzelne Studien signifikante) Reduktion der Re-PTCA-, der TVR-Raten und der Rate der kombinierten Endpunkte. Obwohl diese Analysen ähnliche Mortalitäts-, Myokardinfarkts,- und CABG-Raten für beide Interventionen aufwiesen, könnte dies teilweise durch die höheren Revaskularisationsraten in dem ersten Jahr nach der PTCA erklärt werden. In den Studien ohne angiographisch kleinere Restenose (Definition s. oben) gab es mittelfristig nie eine signifikante Reduktion oder Zunahme aller obengenannten klinischen Endpunkte. Dies wird auch durch die Ergebnisse der „worst-case“ Meta-Analysen bestätigt: d.h. es gibt vermutlich keine weiteren Ursachen, außer einer Gefäßdehnung (bzw. Restenosierung), die mittelfristig das Risiko für die untersuchten klinischen Ereignisse erheblich beeinflussen könnten.

Allerdings wurde in einer Studie (EPISTENT) eine signifikante Reduktion der Todesfälle nach 6-Monaten beim Stenting beobachtet. In dieser Studie wurde eine Begleittherapie mit Abciximab, und zwar in beiden Studienarmen, durchgeführt. Diese Ergebnisse (die im 12-monatigen Follow-up nicht mehr signifikant waren) erfordern eine große Aufmerksamkeit und weitere Untersuchungen.

In einer Studie (ESCOBAR) kam es zu einer signifikanten Reduktion der Myokardinfarktrate und der CABG-Rate beim Stenting, was allerdings einfach durch einen Zufall erklärt werden könnte, und in einer Studie (TOSCA) zu einer signifikanten Erhöhung der Myokardinfarktrate. Das letzte Phänomen ist auf eine meistens periproze-

durale Erhöhung der spezifischen Herzinfarkt-Enzyme beim Stenting zurückzuführen, deren Natur allerdings unklar ist. Die Enzymerhöhung nach Stentimplantation besitzt wahrscheinlich eine geringe klinische Bedeutung (Buller et. al. 1999).

Viele Studien zeigten eine signifikante Verbesserung des Angina-Pectoris-Status im 6-monatigen Follow-up beim Stenting. Diese anfängliche Verbesserung wird später vermutlich ebenfalls durch die höheren Raten der Revaskularisationen bei der PTCA nivelliert. Der Status der Angina pectoris in den langfristigen Untersuchungen war zwischen den Gruppen kaum unterschiedlich.

Daten zu eventuellen Nachteilen eines Routine-Stenting im Langzeit-Verlauf über 5 Jahre (z.B. Einschränkungen bei späteren Bypass-Operationen, schlechtere Zugänglichkeit von überstenteten Seitenästen im Falle einer Progression der KHK in solche Gefäßabschnitte) liegen bislang nicht vor (Mitteilung von Herrn Dr. M. Höher).

I C.6.1.3 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Studienergebnisse

Die Effektgröße in den Studien ist von der jeweiligen Population, vom Randomisierungszeitpunkt, den Stenttypen und von der Aggressivität der Dilatationsstrategien (Aggressivität der Interventionen per se und den angewandten Kriterien zum befundabhängigem Stenting) abhängig. Je weniger selektierte Population in die Intervention einbezogen wird, je aggressiver dilatiert wird und je härter die Kriterien optimaler Ballondilatation werden, desto mehr Patienten werden in der PTCA-Gruppe gestentet und desto ähnlichere Ergebnisse (unter den betrachteten Annahmen, s. I C.6.1.1.1) sind in den beiden Studiengruppen zu erwarten.

I C.6.1.3.1 Population

Die detaillierte Beschreibung der Effektgrößen bei den jeweiligen Populationen wird in der Ergebnisdiskussion nach Indikationsbereichen besprochen. Allgemein gilt, je weniger selektierte Population in die Intervention einbezogen wird, desto höher die Wahrscheinlichkeit bei der Ballondilatation für Bailout-Situationen, folglich für Crossover zum Stenting und für stent-ähnliche Ergebnisse.

I C.6.1.3.2 Randomisierungszeitpunkt

Die Effektgröße in den Studien ist vom Randomisierungszeitpunkt der jeweiligen Studie abhängig. Zum Beispiel würde bei ähnlicher Population der Effekt von Stenting vs. keine weitere Intervention mit Randomisierung nach erfolgreicher Ballondilatation durch den Ausfall von sonst in der PTCA-Gruppe meistens gestenteten Patienten größer ausfallen als der Effekt von Routine-Stenting vs. Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting bei Randomisierung vor den Interventionen.

I C.6.1.3.3 Stenttypen

Inwiefern der Stenttyp einen Einfluss auf die Ergebnisse der Intervention hat, ist heutzutage nicht eindeutig entschieden. Es liegen aber schon einige RCTs vor, die verschiedene Stenttypen direkt miteinander vergleichen.

Zwei bereits 1994 bzw. 1995 publizierte RCTs vergleichen den PS-Stent jeweils mit dem Wiktor- und dem Strecker-Stent in Bailout-Situationen (Goy et al. 1995, Reifart et al. 1994). Beide Studien fanden keinen signifikanten Unterschied sowohl in den angiographischen wie in den klinischen akuten und Langzeitergebnissen.

Später wurden verschiedene Stents im elektiven Einsatz miteinander verglichen: PS vs. Micro Stent I (Menafoglio et al. 1998), PS vs. GR II (Lansky et al. 2000), BeStent vs. NIR-7 (Moer et al. 2000), PS vs. PARAGON (Holmes et al. 2000), PS vs. NIR (Baim et al. 2001), PS vs. MULTI-LINK (Baim et al. 2001), NIR vs. Wallstent (Nageh et al. 2001), PS vs. Micro Stent II (Heuser et al. 2001), MULTI-LINK vs. GFX (Yoshitomi et al. 2001), Gold-beschichteten vs. unbeschichteten Inflow Stents (Kastrati et al. 2000) und generell selbst-expandierenden vs. ballon-expandierenden Stents (Han et al. 2001) sowie Gefäßstützen mit dünnen vs. mit dicken Strukturen (Kastrati et al. 2001).

Es wurde ein Vorteil von MULTI-LINK gegenüber GFX, PS gegenüber GR II, unbeschichteten gegenüber Gold-beschichteten Inflow Stents und zusammenfassend von Gefäßstützen mit dünnen Strukturen gegenüber solchen mit dicken nachgewiesen. Die meisten Studien zeigten aber nur einen Trend in den Ergebnissen für einen der untersuchten Stenttypen. Allerdings könnte das Fehlen von Ergebnissunterschieden in einigen dieser Studien durch das Studiendesign erklärt werden (z.B. kleine Patientenzahl; Edelman und Rogers 1999).

Ein deutscher multizentrische RCT an 1.147 Patienten (Kastrati et al. 2000) vergleicht miteinander fünf verschiedene Stents (PS, NIR, MULTI-LINK, PURA-A und Inflow). Nach einem Jahr zeigte sich in dieser Studie ein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppe für Herzinfarktrate und für ereignisfreies Überleben.

Allerdings, ob die Studien ausschliesslich aufgrund von Eigenschaften der Stents schlechtere Ergebnisse als andere Studien lieferten, kann anhand der vorliegenden Daten nicht eindeutig belegt werden.

I C.6.1.3.4 Aggressivität des Stenting

Die Aggressivität der Stentimplantation nahm in den Studien zu, was in erster Linie die angewendeten Entfaltungsdrücke betraf. Jedoch ist die aggressivere Stentimplantation in letzter Zeit unter Frage gestellt worden (Hoffman et al. 1999): Zwei RCTs, die „high-pressure“ mit „low-pressure“ Stent-Implantation verglichen (>13atm vs. 6-12atm, Yang 1999; 15-20atm vs. 8-13atm, Dirschinger et al. 1999) konnten keine Vorteile der „high-pressure“ Stent-Implantation nachweisen. Allerdings sind Ergebnisse dieser Studien mit Vorsicht zu betrachten. Die erreichte Residualstenosen in

beiden Stent-Gruppen waren in diesen Studien sehr ähnlich (RS=16% vs. RS=17%; RS=5% vs. RS=7% entsprechend). Dagegen zeigten die in unserer Analyse eingeschlossenen Studien unterschiedlichere Residual-Stenosen je nach verwendeten Entfaltungsdrücken.

I C.6.1.3.5 Aggressivität der Ballondilatation

Die Aggressivität der Ballondilatation per se nahm ebenfalls in den Studien zu, was in erster Linie die angewendeten Dilatationsdrücke anbelangte. Es wurde in einigen Studien eine prolongierte Ballondilatation (s. Einführung) angewendet. Diese Art von Ballondilatation hat sich hinsichtlich des Erreichens einer besseren postprozeduralen Durchmesser-Stenose der konventionellen Ballondilatation als überlegen erwiesen (Cribier et al. 1995).

I C.6.1.3.6 Indikationen zu befundabhängigem Stenting

Die Aggressivität der PTCA in den Studien hing von den Indikationen zum befundabhängigen Stenting ab. Es sollte daher der Frage nachgegangen werden, bei welchen Indikationen zum Stenting nach der Ballondilatation (bei maximal erfolgreichen Interventionen) die Ergebnisse der PTCA nicht relevant unterschiedlich von den Ergebnissen des routinemäßigen Stenting für die Public-Health-Fragestellungen werden. Bislang wurden eindeutige Ergebnisse nur bei „early recoil“ und bei Doppler-Kriterien nachgewiesen.

Es wurden auch andere angiographische Kriterien wie RS<35%, RS<30%, RS<25% bei QCA, RS<10% bei visueller Einschätzung genannt (Übersicht in Cantor et al. 2000) sowie RS<20% (Knight et al. 1999). Allerdings führten Ballondilatationsergebnisse RS<35% bzw. RS<30% zu „stent-ähnlichen“ Restenose-Raten ausschliesslich in den Studien mit wenig aggressiven Strategien beim Stenting. Es scheint anhand unserer Analyse, dass gemessen an der zunehmenden Aggressivität des Stenting nur PTCA-Strategien mit Residual-Stenosen zumindest von unter 20-25% (bei QCA), einschliesslich Stenting bei suboptimalen Ballondilatationsergebnissen, „stent-ähnliche“ Ergebnisse erreichen können. Es wäre aber unkorrekt ausschliesslich über „ideale“ (Fluck et al. 2000) oder „passende“ (Cantor et al. 2000) Stent-Raten zu sprechen, da dies zu einer falschen Selektion der Patienten für eine Stentimplantation führen könnte.

I C.6.1.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den vorliegenden Studien soll in Hinblick auf zwei Aspekte diskutiert werden. Ein Aspekt ist die Übertragbarkeit auf andere als die in den RCTs berücksichtigten Patientenpopulationen und Technologiemodifikationen (Generalisierbarkeit/Extrapolation). Eine andere Frage ist die der Übertragbarkeit der überwiegend im Ausland durchgeführten Studien auf die Situation in Deutschland.

I C.6.1.4.1 Generalisierbarkeit/Extrapolation

Die Frage der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse soll gesondert diskutiert werden. RCTs stellen durch ihre, in der Regel strikten Protokolle, Idealumgebungen für die zu testenden Interventionen dar. Die tatsächliche Praxis berücksichtigt aber nur in begrenztem Maße die dadurch vorgegebenen Selektionskriterien für Patienten. Dies führt beispielsweise dazu, dass in der Praxis Patienten mit schlechterem Risikoprofil der Intervention unterzogen werden und die Ergebnisse möglicherweise schlechter ausfallen. Andererseits ist es auch möglich, dass im klinischen Alltag bei Patienten mit anderen Risikoprofilen auch bessere Ergebnisse erzielt werden können. Werden nur selektierte Patientengruppen in einem RCT berücksichtigt, dann könnten einige Nachteile entstehen. Erstens könnte die Extrapolation von Studienergebnissen auf die ausgeschlossenen Patientengruppen nicht angemessen sein. Zweitens besteht die Möglichkeit, dass effektive Maßnahmen Patienten vorenthalten werden, die von der Maßnahme profitieren würden, aber von der Studie ausgeschlossen waren (also bei fehlender Extrapolation).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse ist nicht in allen Studien eindeutig einzuschätzen: Die oft von den Autoren genannten Begriffe „geeignete (eligible) für Angioplastie bzw. für Stenting bzw. für CABG Patienten bzw. Läsionen“ rufen Unklarheiten bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse hervor. Eine solche Eignung der Patienten bzw. Läsionen zur Intervention kann sich örtlich, aber besonders auch zeitlich unterscheiden. Auch das Fehlen von Angaben zu den Besonderheiten der Technologien des Stenting (z.B. Stenttypen in DEBATE II), der PTCA (z.B. Kriterien zum befundabhängigen Stenting in WIDEST) und deren Begleittherapien (z.B. Begleitmedikation, ebenfalls in DEBATE II) erschwert die Übertragbarkeit der Ergebnisse.

Die einzelnen Studienergebnisse sind nur auf ihre Bezugspopulation, Technologiemodifikation, auf ihren Entscheidungszeitpunkt und den Zeitpunkt des Follow-up übertragbar. Dasselbe gilt auch für die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Meta-Analysen. Die Übertragbarkeit auf andere Populationen, Technologiemodifikationen sowie auf andere Entscheidungszeitpunkte und Zeitpunkte des Follow-up ist begrenzt, trotzdem kann man einige Effekte voraussagen: Je früher in den Studien die Randomisierung stattfindet, desto kleiner ist die Selektion der Patienten mit guter Prognose in der PTCA-Gruppe und desto größer die Wahrscheinlichkeit für ein befundabhängiges Stenting und für eine Annäherung der Therapieeffekte in beiden Studiengruppen (s. I C.6.1.3.2). Auch bei wenig selektierten Patienten (z.B. mit komplizierteren Läsionen) sowie bei aggressiver PTCA kann man stent-ähnlichere Effekte im Vergleich zum Stenting bei selektierten Patienten bzw. bei wenig aggressiver PTCA voraussagen, die durch einen erwarteten Anstieg der Crossover-Rate durch Bailout-Stenting bei komplizierteren Läsionen sowie bei aggressiverer Ballondilatation bzw. durch Ausweitung der Indikationen zum befundabhängigen Stenting verursacht werden.

Abgesehen von der weitgehenden Standardisierung des Vorgehens durch Studienprotokolle, hängen die Untersuchungsergebnisse bzw. die Komplikationsraten auch

von der Erfahrung und Übung der durchführenden Kardiologen ab. Die meisten Patienten in klinischen Studien wurden in Universitätskliniken randomisiert, in denen ein hohes Patientenaufkommen vermutet werden kann, und es ist davon auszugehen, dass die Interventionen in erster Linie von erfahrenen Ärzten durchgeführt wurden. Daher ist die Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Settings schwierig zu beantworten, obwohl auch hier ähnlichere Ergebnisse bei beiden Strategien (vermutlich aber insgesamt auf etwas schlechterem Niveau) durch einen erwarteten Anstieg des Bailout-Stentings zu vermuten sind. Außerdem stellt sich die Frage, ob man nur die Ergebnisse der Studien auf Settings mit weniger Erfahrung übertragen sollte oder weitergehend versuchen sollte, die Qualität der Interventionen im klinischen Alltag zu verbessern.

Es ist auch wichtig zu betonen, dass die in den vielen Studien untersuchten Interventionsstrategien vermutlich den realen (aggressiveren) Strategien in der klinischen Praxisanwendung gewichen sind. Die Daten der „National Cardiovascular Data Registry“ zeigen, dass in 139 USA Kliniken in den Jahren 1998-2000 bei einer etwa 71% Stent-Rate eine Residual-Stenose von 6% im Durchschnitt erreicht wurde (Anderson et al. 2002). Das wirft die Frage der Eignung von RCTs bei einer sich so rasch entwickelnden Technologie wie Stenting auf. Jedoch, können sich die vermutlich auf die visuelle Einschätzung des Operateurs basierten Angaben von den bei der QCA festgestellten.

I C.6.1.4.2 Übertragbarkeit auf die Situation in Deutschland

Die überwiegend nicht in Deutschland durchgeführten Studien dürften, was den technischen Standard betrifft, problemlos auf die deutsche Situation übertragbar sein. Sowohl sämtliche bisher untersuchten Stenttypen wie auch Begleitmedikamente sind in Deutschland zugelassen.

Die Kardiologen in Deutschland besitzen ausserdem im Allgemeinen eine ausreichende Erfahrung mit der Durchführung der beiden untersuchten Interventionen: Bei 180.336 in Deutschland durchgeführten Angioplastien im Jahr 2000 wurden 123.265 Stents eingesetzt (Brückenberger 2001), was eine Stenrate bis zu 68% (bei einem Stent pro Angioplastie) ergibt.

I C.6.1.5 Zusammenfassung der Diskussion über die allgemeinen Aspekte

Die Studien sind durch zum Teil nicht ausreichende Berichtsqualität und verschiedene Studiendesigns charakterisiert und Studienaussagen sind wegen der unterschiedlichen statistischen Power nur eingeschränkt direkt untereinander vergleichbar. Trotz mehreren möglichen Verzerrungen der Ergebnisse sind alle Studienergebnisse als valide für die eigenen Populationen, Therapiemodifikationen, Entscheidungszeitpunkte (Randomisierungszeitpunkte) und Zeitpunkte des Follow-up anzusehen (der wahre Wert befindet sich im Konfidenzintervall des Effektschätzers). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien mit Randomisierung nach erfolgreicher Ballondilata-

tion auf den Vergleich der Strategien des Routine-Stenting vs. PTCA mit befundabhängigem Stenting (bei nicht erfolgreicher Ballondilatation) ist nur unter der Annahme zulässig, dass die Ergebnisse der Stentimplantation nach erfolgreicher Ballondilatation und der Interventionen nach nicht erfolgreicher Ballondilatation (meistens Stentimplantationen) insgesamt den Ergebnissen der Strategie des Routine-Stenting entsprechen. Die Effektschätzer für ökonomische Evaluationen würden in diesem Fall entweder nur für einen bestimmten Anteil der Patienten übertragbar sein oder müssten unter Berücksichtigung dieses Anteils entsprechend korrigiert werden.

Zusammengefasst ermöglichen Stents nach Ballondilatation eine bessere mittelfristige angiographische Gefäßdehnung (bzw. eine geringere Restenose) als die Ballondilatation ohne Stenting. Eine bessere Gefäßdehnung (bzw. geringere Restenose) ist mit einer Reduktion der Re-PTCA-Rate (und folglich der TVR-Rate und der Rate der kombinierten Ereignisse) assoziiert aber nicht mit dem Auftreten von Todesfällen, Herzinfarkten oder CABGs. Letzteres wird möglicherweise durch die höhere Revaskularisationsrate im ersten Jahr nach der PTCA vermieden. Eine Verbesserung des percutanen Status im 6-monatigen Follow-up beim Stenting wird vermutlich später ebenfalls durch die höheren Revaskularisationsraten bei der PTCA nivelliert.

Allerdings gibt es Strategien der Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting, die zu ähnlichen mittelfristigen angiographischen Ergebnissen wie Routine-Stenting führen. Sie verursachen ebenfalls ähnliche klinische Ereignis-Raten: d.h. es existieren vermutlich keine weiteren Ursachen, außer einer Gefäßdehnung (bzw. Restenose), die mittelfristig das Risiko für die untersuchten klinischen Ereignisse erheblich beeinflussen könnten. Trotzdem kann man sogar bei einer optimalen PTCA-Strategie maximal ähnliche Ergebnisse wie bei der Strategie des Routine-Stenting erreichen. Daten zu eventuellen Nachteilen eines Stenting im Langzeit-Verlauf über 5 Jahre (z.B. Einschränkungen bei späteren Bypass-Operationen, schlechtere Zugänglichkeit von überstenteten Seitenästen im Falle einer Progression der KHK in solche Gefäßabschnitte) liegen bislang nicht vor.

Die Studienergebnisse sind mehr oder weniger von der jeweiligen Population, vom Randomisierungszeitpunkt, den Stenttypen und von der Aggressivität der Interventionen (Aggressivität der Gefäßdehnung per se und den angewandten Kriterien zum befundabhängigem Stenting) abhängig. Eine ausreichende Gerüstfunktion der Stents soll gewährleistet werden sowie eine aggressive (bzw. qualitative) Dilatationsstrategie. Die Residual-Stenosen sollten als wichtiger Indikator der Aggressivität (bzw. Qualität) der Gefäßdehnung betrachtet werden, sowie als Zielgröße der Interventionsstrategien. Es sollte Überlegung angestellt werden, die Residualstenose als Parameter der Ergebnisqualität für ein Qualitätsmanagement in der klinischen Praxis anzuwenden.

Die einzelnen Studienergebnisse sind nur auf ihre Bezugspopulation, Technologie-modifikation, auf ihren Randomisierungszeitpunkt und den Zeitpunkt des Follow-up übertragbar. Dasselbe gilt auch für die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Meta-

Analysen. Bei der Übertragbarkeit auf andere Populationen, Technologieminifikationen sowie auf andere Randomisierungszeitpunkte könnten einige Effekte vermutet werden: Je früher in den Studien die Randomisierung stattfindet, je weniger selektierte Populationen (z.B. mit komplizierteren Läsionen) in die Intervention einbezogen werden, je aggressiver dilatiert wird und je härter die Kriterien optimaler Ballondilatation definiert werden, desto mehr Patienten werden in der PTCA-Gruppe gestentet und desto ähnliche Ergebnisse sind in den beiden Studiengruppen zu erwarten. Die überwiegend nicht in Deutschland durchgeführten Studien dürften, was den technischen Standard betrifft, problemlos auf die deutsche Situation übertragbar sein. Die Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Settings mit weniger Erfahrung bei den durchführenden Kardiologen ist schwierig zu beantworten. Allerdings stellt sich in diesem Kontext die Frage, ob man nur die Ergebnisse der Studien auf Settings mit weniger Erfahrung übertragen sollte oder weitergehend darüber hinaus versuchen sollte, die Qualität der Interventionen im klinischen Alltag zu verbessern.

I C.6.2 Diskussion nach Indikationsbereichen und Technologieminifikationen

I C.6.2.1 Stenting vs PTCA bei de-novo Läsionen in großen Koronargefäßen

Ursprüngliche Zielsetzung bei der Einführung von Stents bei neu aufgetretenen Stenosen der Koronargefäße war eine Reduktion der Rate akuter Verschlüsse während oder nach der Ballondilatation, einer gefürchteten Komplikation, meist auf der Basis einer durch die Aufdehnung verursachten Dissektion. Stenting etablierte sich zuerst in Notfallsituationen während der PTCA als sogenanntes Bailout-Stenting. Vielversprechende Ergebnisse aus retrospektiven Studien zeigten auch einen positiven Effekt des Routine-Stenting im Vergleich zur Ballondilatation, was zum Design der STRESS- und BENESTENT-Studien führte (Haude et al. 1993).

I C.6.2.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die in diesem Indikationsbereich einbezogenen Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse, die in erster Linie vermutlich von der Aggressivität der angewendeten Technologieminifikationen abhängen.

Die Daten aus sechs Studien (BENESTENT, STRESS, Versaci et al. 1997, START, BENESTENT II, EPISTENT) zeigen eine höhere Wirksamkeit der wenig aggressiven Strategie des Routine-Stenting mit Palmaz-Schatz-Stents (RS=12-22%) vs. wenig aggressiver PTCA (RS=27-35% mit bis zu 19% befundabhängigem Stenting bei Bailout und RS>50% Situationen) bezüglich der mittelfristigen Restenosierung sowie der mittel- und langfristigen Re-PTCA-, TVR-Raten und der Raten der kombinierten Ereignisse. Diese Daten zeigen auch eine signifikante Verbesserung des anginösen

Status im 6-monatigen Follow-up beim Stenting. Wegen einer nicht ausreichenden Power waren nicht alle obengenannten klinische Ereignisse in den einzelnen Studien statistisch signifikant.

Beim Vergleich der Interventionen mit Abciximab als Begleitmedikation erwies sich Routine-Stenting außerdem wirksamer bezüglich der Reduktion der Todesfälle nach 6 Monaten (EPISTENT). Diese Ergebnisse, die in 12-monatiger Beobachtung nicht mehr signifikant wurden und einfach durch Zufall entstanden sein konnten, sind von den Autoren als Übergang zum neuen Therapiestandard bezeichnet worden und verlangen zumindest eine große Aufmerksamkeit. Eine Reduktion der TVR-Rate beim Stenting wurde auch nach 6 Monaten in den Subgruppen der Diabetiker und nicht-Diabetiker dieser Studie nachgewiesen.

Andererseits, wenn im Vergleich zur wenig aggressiven PTCA-Strategie Routine-Stenting nicht aggressiv ist (RS=25% in Eeckhout et al. 1996), das Patientenspektrum viel breiter (WIN) oder stent-ähnliche PTCA Ergebnisse durch etwas breitere Anwendung des befundabhängigen Stenting erzielt werden (WIN, WIDEST) und deshalb höhere Crossover-Raten (36% in WIN, 30% in WIDEST) verursachen, sind angiographische und klinische Outcomes der beiden Strategien mittelfristig nicht unterschiedlich. Diese Ergebnisse könnten zum Teil oder alternativ auch an der verminderten Gerüstfunktion der verwendeten Stenttypen liegen: In all diesen Studien wurden andere als Palmaz-Schatz-Stents wie Wiktor- (Eeckhout et al. 1996), Wiktor GX- (WIDEST) bzw. Wallstents (WIN) verwendet (s. Stenttypen).

Bei den aggressiveren Strategien in den beiden Studienarmen (Hochdruck-Stentimplantation mit dem Ziel RS<10% beim Stenting vs. Ballondilatation mit Optimierung bei RS>20% visuell oder RS>30% angiographisch mit befundabhängigem Stenting bei suboptimalen Ergebnissen, OPUS-I bzw. Hochdruck-Stentimplantation beim Stenting, RS=3% vs. PTCA mit 10% befundabhängigem Stenting, RS=15%, AS-Trial) zeigte sich Routine-Stenting mit überwiegend Palmaz-Schatz Stents auch hier wirksamer bezüglich der Re-PTCA-, der TVR-Raten und der Raten der kombinierten Ereignisse. Leider gibt es für die OPUS-I Studie keine Daten zu Residualstenosen in den Studienarmen, so dass die realen postprozeduralen Ergebnisse der Interventionsstrategien nicht deutlich sind. Das spricht für eine höhere Wirksamkeit der routinemäßigen Hochdruck-Stentimplantation oder möglicherweise dafür, dass die als aggressiv zu bewertende PTCA-Strategie in der OPUS-I Studie in der Tat nicht besonders aggressiv war bzw. dafür, dass eine alleinige visuelle Einschätzung der Ballondilatationsergebnisse unzureichend erscheint.

Im Vergleich zur systematischen Übersicht für diesen Indikationsbereich vom NHS R&D HTA Programm (s. I C.5.1) ist unsere Analyse je nach Interventionsstrategie differenzierter. Die entsprechende Meta-Analyse weist ausserdem etwas indifferente Effektschätzer für beide Interventionen auf, die für ökonomische Evaluationen geeigneter sind.

I C.6.2.1.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzlage

Die aus den Studien BENESTENT, STRESS, START und BENESTENT II zusammengesetzte Meta-Analyse ergibt die Effektschätzer für ökonomische Evaluationen bei wenig aggressiven Interventionsstrategien begleitet mit Warfarin bzw. Ticlopidin und bei sehr selektierten Patienten. Weniger als 20% aller in Frage kommenden Patienten würden zum Beispiel die BENESTENT-STRESS Einschlusskriterien erfüllen (Weaver et al. 2000). Die Analyse der EPISTENT Studie liefert ebenfalls Effektschätzer für ökonomische Evaluationen bei wenig aggressiven Interventionsstrategien aber bei einer Begleittherapie mit Abciximab und bei weniger selektierten Patienten. Der mittlere Referenz-Diameter betrug 2,8mm; lange, komplizierte und Bypass Läsionen wurden nicht ausgeschlossen. Die Bezugspopulation spiegelte nach Meinung der Autoren dieser Studie die reale Welt der koronaren Angioplastien wider.

Die Ergebnisse der OPUS-I Studie sind daher wichtig, da sie eine alltägliche Strategie der Kardiologen bei der PTCA widerspiegeln. Die Effektschätzer aus der Meta-Analyse der OPUS-I-Studie und AS-Trial eignen sich für ökonomische Entscheidungsmodelle zum Vergleich der aggressiven Strategien des Stenting und der PTCA. Andererseits waren die untersuchten Populationen in den beiden Studien mit aggressiven Interventionsstrategien sehr selektiert.

Abgesehen von einer insgesamt ziemlich großen Studienanzahl in diesem Indikationsbereich scheint die Evidenzlage für noch aggressivere PTCA-Strategien (z.B. Stenting nach Ballondilatation mit RS>20-25%) bzw. für ein wenig selektiertes Patientenspektrum nicht ausreichend. Die Effektschätzer würden wahrscheinlich durch die Zunahme der Crossover-Rate geringer ausfallen.

I C.6.2.2 Stenting vs. PTCA bei Läsionen in kleinen Koronargefäßen

Etwa ein Drittel der Läsionen befindet sich in kleinen koronaren Arterien (Koning et al. 2001) und Interventionen in kleinen koronaren Gefäßen repräsentieren etwa 30-50% aller weltweit durchgeführten koronaren Katheterisierungsprozeduren (Kastrati et al. 2000).

I C.6.2.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die in diesem Indikationsbereich einbezogenen Studien zeigen wiederum unterschiedliche Ergebnisse, die in erster Linie vermutlich von der Aggressivität der angewendeten Technologiemodifikationen abhängen.

Die Daten aus drei Studien (STRESS II, BESMART, SISCA) und der Meta-Analyse dieser Studien zeigen eine höhere Wirksamkeit der wenig aggressiven Strategie des Routine-Stenting mit Palmaz-Schatz bzw. Bestent bzw. Bestent-Small Stents (RS=17%) vs. wenig aggressiver PTCA (RS=31% mit bis zu 23% befundabhängigem Stenting bei Bailout und RS>50%) bezüglich der mittelfristigen Restenosisierung-, der Re-PTCA-, der TVR-Raten und der Rate der kombinierten Ereignisse. Die Daten aus

der SISCA-Studie zeigen auch eine Verbesserung in der funktionalen Klasse der Angina pectoris nach 6 Monaten beim Routine-Stenting.

Die Daten aus zwei anderen Studien (ISAR-SMART, Park et al. 2000) und die Meta-Analyse dieser Studien zeigen keinen Unterschied in der Wirksamkeit des aggressiven Routine-Stenting von MULTI-LINK bzw. 7-cell NIR Stents (RS=4-7%) vs. relativ aggressiver PTCA (RS=14-19% mit 17-20% befundabhängigem Stenting bei RS>50% bzw. RS>30%) bezüglich der mittelfristigen Restenose und aller untersuchten klinischen Ereignisse. Eine aggressivere PTCA-Strategie ermöglicht einen größeren Zugewinn im Gefäßdurchmesser und führt zu einem kleineren Unterschied der Gefäßquerschnittsflächen im Vergleich zum Stenting auch bei sehr komplexen Läsionen wie in der ISAR-SMART Studie. Es ist unwahrscheinlich, dass die Differenz an den unterschiedlichen verwendeten Stenttypen liegt: die Durchmesser-Stenosen in Stent-Gruppen im Follow-up waren ziemlich ähnlich.

Die Meta-Analyse aller fünf Studien (RS=12% Stenting vs. RS=26% PTCA mit etwa 20% befundabhängigem Stenting meistens bei RS>50%; zusammengesetztes Modell aus Studien mit sehr unterschiedlichen Aggressivitäten der Strategien) liefert Effektschätzer für relativ aggressive Interventionsstrategien bei selektierten KHK-Patienten. Diese Meta-Analyse zeigte eine nicht signifikante Reduktion der Re-PTCA-, der TLR-Raten und der Rate der kombinierten Ereignisse.

Ergebnisse der Studien bei kleinen Läsionen können sich von den Ergebnissen ähnlicher Strategien bei großen Koronararterien unterscheiden. Ein Grund dafür kann zum Beispiel an einer eingeschränkteren Fähigkeit der kleinen Arterien liegen, sich den postprozeduralen Gefäßverengungen anzupassen (Kastrati et al. 2000).

I C.6.2.2.2 Robustheit der Ergebnisse

Die bislang nur in Abstract-Form publizierten Daten der RAP und SISA Studien werden wahrscheinlich die Ergebnisse des Modells unserer Meta-Analyse (das vermutlich etwa den realen Strategien in der klinischen Praxis entspricht) ergänzend vervollständigen:

Die RAP Studie (Garcia et al. 2001) an 426 Patienten mit folgenden relativ aggressiven Interventionsstrategien (RS=12% beim Stenting mit Bestent; vs. RS=25% bei PTCA mit 14% Crossover) zeigte eine signifikant kleinere angiographische Restenose in der Stent- als in der PTCA-Gruppe und eine nicht signifikante Reduktion der Rate der kombinierten Ereignisse beim Stenting.

In der SISA Studie (Schalij et al. 2000, Doucet et al. 2001) an 351 Patienten gab es nach 6 bzw. 12 Monaten (klinischer Follow-up 98% bzw. 93%) bei 21% Crossover-Rate in der PTCA-Gruppe nur einen Trend zur Reduktion der Restenose-, der Re-PTCA-Rate und der Rate der kombinierten Ereignisse beim Stenting (keine angiographischen Daten angegeben).

I C.6.2.2.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzlage

Die Evidenzlage für kleine Arterien bei subakuter KHK und nativer de novo Läsionen scheint ziemlich ausreichend. Die untersuchten Strategien im PTCA-Arm zweier Studien (RS=14-19% mit 17-20% Stenting zum Teil bei RS>30%) waren relativ aggressiv, sie übertreffen vermutlich die aktuellen Strategien in der klinischen Praxis und entsprechen wahrscheinlich den optimalen PTCA-Strategien. Auch die Bezugspopulation war zumindest in der ISAR-SMART Studie sehr breit. Die Effektschätzer aus der ISAR-SMART Studie und aus der Meta-Analyse der beiden Studien sind deshalb für ökonomische Entscheidungsmodelle zum Vergleich der optimalen Strategien der PTCA und des Stenting geeignet, dagegen eignen sich die Effektschätzer aus der Meta-Analyse aller fünf Studien vermutlich für Entscheidungsmodelle zum Vergleich der realen Strategien dieser Interventionen. Das letzte Modell sollte nach Veröffentlichung der bislang nicht publizierten Studien vervollständigt werden. Es fehlen aber die langfristigen klinischen Ergebnisse und es gibt wenig Daten zum anginösen Status der Patienten.

I C.6.2.3 Stenting vs PTCA bei Restenosen nach Angioplastie

Dieser Indikationsbereich ist von wachsender Bedeutung, da eine zunehmende Anzahl der Angioplastien in Deutschland, bis etwa 180.000 allein im Jahr 2000, registriert wird (Brückenberger 2000).

I C.6.2.3.1 Zusammenfassung und Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die einzige Studie in diesem Indikationsbereich (REST) zeigte eine höhere Wirksamkeit des ziemlich aggressiven Routine-Stenting mit Palmaz-Schatz Stents (RS=6%) vs. wenig aggressiver PTCA (RS=30% bei 7% Bailout-Stenting) bezüglich der mittelfristigen Restenosierung, der TVR-Rate und der Rate des ereignisfreien Überlebens. Die in dieser Studie häufig aufgetretenen Blutungskomplikationen sind durch die moderne Begleitmedikation nicht mehr zu erwarten.

Die Ergebnisse dieser Studie sind nicht auf alle Patienten mit Restenosen nach Angioplastie übertragbar, da die Bezugspopulation dieser Studie ziemlich selektiert war.

I C.6.2.3.2 Robustheit der Ergebnisse und Evidenzlage

Die nur in Abstract-Form publizierten Ergebnisse der TASC I Studie (Chaugan et al. 1996) sind mit diesen Ergebnissen sehr ähnlich. Diese Studie zeigte an 122 Patienten ebenfalls eine signifikante Reduktion der TVR-Rate und der Rate der kombinierten Ereignissen beim Routine-Stenting (keine angiographischen Daten angegeben).

Die Evidenzlage für diese Indikation ist aber nicht ausreichend. Die untersuchte Strategie im PTCA-Arm (RS=30% bei 7% Bailout-Stenting) ist sicherlich den realen (aggressiveren) Strategien in der klinischen Praxis gewichen. Inwieweit die Effektschätzer durch eine aggressivere PTCA beeinflusst würden und wie sie auf weniger selek-

tierte Populationen übertragbar sind, bleibt offen. Beides würde wahrscheinlich durch eine Steigerung der Crossover-Rate bei PTCA zu einer Minderung der Effekte führen. Es besteht ein Bedarf für neue Studien mit breiteren Einschlusskriterien und aggressiveren Strategien bei PTCA. Nur mit Vorbehalt kann man die Effekte aus den Studien in anderen Indikationsbereichen, die Patienten mit restenotischen Läsionen nicht ausschließen (z.B. WIN, ISAR-SMART, EPISTENT, OPUS-1, TOSCA), übertragen. Es fehlen außerdem die Daten zu Langzeiteffekten.

I C.6.2.4 Stenting vs PTCA bei Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen

Diese Indikation ist von zunehmender Bedeutung, da sich die Zahl der durchgeführten Bypass-Operationen in den letzten Jahren stark erhöht hat. Es wird geschätzt, dass innerhalb von 10 Jahren rund die Hälfte aller Bypässe relevante Stenosen aufweisen. PTCA oder Stenting werden als risikoärmere Alternative zu einer zweiten Bypass-Operation angesehen (Savage et al. 1997).

I C.6.2.4.1 Zusammenfassung und Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die einzige Studie in diesem Indikationsbereich (SAVED) zeigte eine höhere Wirksamkeit des relativ aggressiven Routine-Stenting mit Palmaz-Schatz Stents (RS=12%) vs. wenig aggressiver PTCA (RS=32% bei 7% Bailout-Stenting) bezüglich der mittelfristigen Restenosierung und der Rate der kombinierten Ereignisse. Die fehlende Signifikanz bei den Re-PTCA- und TVR-Raten ist wahrscheinlich auf eine zu strenge primäre Studienhypothese (über 50% Risikoreduktion) und eine entsprechend zu kleine Stichprobe zurückzuführen. Allerdings lag der mittelfristige Gewinn in Durchmesser-Stenose in der Studie beim Stenting im Vergleich zum entsprechenden Gewinn bei nativen Koronargefäßen in einem eher niedrigerem Bereich. Es wäre damit eine unterschiedliche Rückstellungsfähigkeit der Vena-Saphena-Bypässe zu vermuten.

Die Ergebnisse dieser Studie sind aufgrund der ziemlich selektierten Bezugspopulation in dieser Studie nicht auf alle Patienten mit Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen übertragbar.

I C.6.2.4.2 Robustheit der Ergebnisse und Evidenzlage

Es werden die endgültige Ergebnisse von der bislang nur im Abstract-Form publizierten VENESTENT Studie an 150 Patienten (Hanekamp et al. 2000) erwartet. Vorläufig berichtet diese Studie bei 23,6% Crossover-Rate in der PTCA-Gruppe über eine signifikante Reduktion der TVR und der kombinierten Endpunkte beim Routine Stenting (keine angiographische Daten präsentiert).

Insgesamt ist die Evidenzlage für diese Indikation jedoch sehr viel schlechter als bei den übrigen hier untersuchten Indikationen. Die untersuchte Strategie im PTCA-Arm (RS=32% bei 7% Bailout-Stenting) wird vermutlich von den realen (aggressiveren) Strategien in der klinischen Praxis übertroffen. Inwieweit die Effektschätzer durch

eine aggressivere PTCA beeinflusst würden und wie sie auf weniger selektierte Populationen übertragbar sind, bleibt offen. Beides würde wahrscheinlich durch die Steigerung der Crossover-Rate bei PTCA zu einer Minderung der Effekte führen. Es konnte bisher nicht demonstriert werden, ob Stenting gegenüber PTCA zu einer Verbesserung des pectanginösen Status führt. Es fehlen auch die Daten zu Langzeiteffekten.

I C.6.2.5 Stenting vs. PTCA bei chronischen Verschlüssen

Versuche, chronisch verschlossene Koronararterien mit Hilfe der Ballondilatation zu rekanalisieren, sind durch unzureichende Gefäßdehnung mit hohen Restenoseraten von bis zu über 70% gekennzeichnet. Man erhoffte sich von Stents eine Reduktion der Restenosen und Reokklusionen (Sirnes et al. 1996).

I C.6.2.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Daten aus der TOSCA-Studie zeigen eine höhere Wirksamkeit der wenig aggressiven Strategie des Routine-Stenting mit heparinbeschichteten Palmaz-Schatz Stents (RS=27%) im Vergleich zu wenig aggressiver Strategie der PTCA (RS=38% mit 10% befundabhängigem Stenting bei Bailout und RS>70% Situationen) bezüglich der mittelfristigen Restenosierung sowie der Re-PTCA- und der TVR-Raten nach 6 Monaten und 3 Jahren. Allerdings kann Stenting zu einer Erhöhung der spezifischen CK-MB Enzyme (und dadurch zu einer Erhöhung der Myokardinfarktrate) führen. Diese Enzymsteigerung ist nach Meinung der Autoren von unklarer Genese, besitzt fast keine klinische Bedeutung und würde bei der Begleittherapie mit Abciximab wegfallen.

Die Daten aus weiteren sechs Studien (GISSOC, SICCO, SPACTO, Hancock et al. 1998, SARECCO, STOP) zeigen eine höhere Wirksamkeit der wenig aggressiven (RS=15-19%) bzw. aggressiveren (RS=-1+3%) zusätzlichen Stentimplantation mit verschiedenen Stents vs. Ausbleiben weiterer Interventionen nach einer entsprechend wenig aggressiven (RS=29-35%) bzw. aggressiveren (18-21%) erfolgreichen Ballondilatation bezüglich der mittelfristigen Restenosierung sowie der Re-PTCA-, der TVR-Raten und der Rate der kombinierten Endpunkte nach 6 und 33 Monaten. Diese Studien weisen auch eine signifikante Verbesserung des anginösen Status der Patienten nach 6 Monaten auf. Wegen einer nicht ausreichenden Power waren nicht alle obengenannten klinische Ereignisse in den einzelnen Studien statistisch signifikant. Die Meta-Analyse aller sechs Studien zeigte dagegen signifikante Ergebnisse und die Effektschätzer aus dieser Meta-Analyse waren sehr ähnlich mit den Effektschätzern aus den Meta-Analysen der Studien mit jeweils wenig aggressiven bzw. aggressiveren Interventionsstrategien.

I C.6.2.5.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die TOSCA-Studie gibt Effektschätzer für ökonomische Evaluationen zum Vergleich wenig aggressiver Technologiemodifikationen bei chronischen Verschlüssen. Diese Effektschätzer sind auf etwa 90% der Bezugspopulation übertragbar, da in etwa 10% aller untersuchten Patienten dieser Studie die Passage der Zielläsion mit dem Führungsdraht nicht erfolgreich war. Der gesamte Anteil an geeigneten unter den innerhalb dieser Studie untersuchten Patienten betrug 66%.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den sechs Studien mit Randomisierung nach erfolgreicher Ballondilatation und aus den Meta-Analysen dieser Studien auf den Vergleich der Strategien des Routine-Stenting vs. PTCA mit befundabhängigem Stenting (bei nicht erfolgreichen Ergebnissen der Ballondilatation) ist nur unter der bestimmten Annahme zulässig (s. I C.6.1.1). Die Effektschätzer für ökonomische Evaluationen würden in diesem Fall entweder nur für einen bestimmten Anteil der Patienten übertragbar oder müssten unter Berücksichtigung dieses Anteils entsprechend korrigiert werden, da nur bei weniger als 70% aller Patienten mit chronischen Verschlüssen die Rekanalisation erfolgreich ist (Höher et al. 1999) und noch wenige die Kriterien der erfolgreichen Ballondilatation erfüllen.

Ausserdem sind die Ergebnisse aus diesen Studien nicht auf alle Patienten mit chronischen Verschlüssen bzw. mit erfolgreicher Rekanalisation übertragbar. Etwa 38% der untersuchten Patienten mit chronischen Verschlüssen waren geeignet und gaben ihre Zustimmung für die Teilnahme an der SPACTO und etwa 23% an der STOP Studie. Der Anteil solcher Patienten in Bezug auf Patienten nach erfolgreicher Rekanalisation betrug 61% für die SPACTO und etwa 20% für die SICCO Studie.

I C.6.2.5.3 Robustheit der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studien werden vermutlich von den bislang nur in Abstract-Form publizierten Studien weiter bestätigt:

In der CORSICA Studie (Guerin et al. 1998) an 142 Patienten mit einer Randomisierung nach erfolgreicher Ballondilatation zeigte sich bei 4,3% Bailout-Stenting in der PTCA-Gruppe ein Trend zur Reduktion der TVR-Rate und der Rate der kombinierten Endpunkte beim Stenting (keine angiographische Daten angegeben).

In der kleinen Studie von Sato (Sato et al. 1995) für totale (TIMI<I) Verschlüsse mit einer Randomisierung von 31 Patienten für Stenting (RS=22%) und 32 Patienten für PTCA (RS=32%) gab es bei 28% Crossover (Bailout und RS>50%) in der PTCA Gruppe und bei etwa 75% Vollständigkeit des 6-monatigen klinischen Follow-ups nur einen Trend zur Verbesserung der angiographischen Ergebnisse beim Stenting.

In der MAJIC Studie (Tamai et al. 1998) dagegen, in welcher 221 Patienten für Stenting mit Wiktor Stents (RS=19%) vs. PTCA (RS=32%) randomisiert wurden, zeigte sich nach 6-Monaten eine signifikante Reduktion der schweren angiographischen

Reokklusionen (TIMI=I-II) und der TVR-Raten beim Stenting (Follow-up 198 Patienten).

I C.6.2.5.4 Evidenzlage

Die Evidenzlage für chronisch verschlossene Koronargefäße scheint ziemlich ausreichend. Die untersuchten Strategien im PTCA-Arm (RS bis zu 18-21%) waren relativ aggressiv und entsprechen vermutlich den bei solchen Läsionen in der klinischen Praxis tatsächlich angewandten Interventionsstrategien. Allerdings konnten aus der Meta-Analyse der Studien mit der Randomisierung nach erfolgreicher Ballondilatation keine genauen Effektschätzer für ökonomische Evaluationen zum Vergleich der Strategien des Routine-Stenting vs. Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting gewonnen werden. Die Effektschätzer aus der TOSCA-Studie sind für ökonomische Evaluationen nicht ausreichend, da die untersuchten Interventionsstrategien vermutlich den aktuellen (aggressiveren) Strategien in der klinischen Praxis gewichen sind. Inwieweit Effektschätzer durch eine noch aggressivere PTCA (z.B. mit befundabhängigem Stenting bei RS>20%) beeinflusst würden und wie sie auf noch geringer selektierte Populationen übertragbar sind, ist nur zu vermuten. All dies würde wahrscheinlich durch die Steigerung der Crossover-Rate bei PTCA zu einer Minderung der Effektschätzer führen. Es fehlen ausserdem die langfristigen klinischen Ergebnisse.

I C.6.2.6 Stenting vs. PTCA bei akutem Myokardinfarkt

Ähnlich wie bei den bisher diskutierten Indikationen für ein koronares Stenting bei subakuter KHK ist auch nach PTCA bei AMI mit einer hohen Restenoserate zu rechnen (Antoniucci et al. 1998). Der routinemäßige Einsatz von Stents bei AMI wird auch hier mit einer Erwartung auf besseren Ergebnissen in Verbindung gebracht.

I C.6.2.6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Sechs Studien bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt (GRAMI, ESCOBAR, PASTA, PSAAMI, STENT-PAMI, STENTIM-2) verfolgten unterschiedliche Strategien, aber meist wenig aggressive in der PTCA-Gruppe, abgesehen von zum Teil hohem Anteil von Crossover. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen eine höhere Wirksamkeit des Routine-Stenting bezüglich der mittelfristigen Restenosierung sowie der Re-PTCA-, der TVR-Raten und der Rate der kombinierten Endpunkte im Follow-up bis zu 2 Jahren. Sie weisen auch eine signifikante Verbesserung des anginösen Status beim Routine-Stenting im Follow-up nach 6 Monaten auf. Wegen einer nicht ausreichenden Power waren nicht alle obengenannten klinische Ereignisse in den einzelnen Studien statistisch signifikant. Die alle sechs obengenannte Studien einschließende Meta-Analyse zeigte dagegen signifikante Ergebnisse und ergibt Effektschätzer zum Vergleich der eher wenig aggressiven Strategien des Routine-Stenting mit verschiedenen Stents (RS=13%) vs. wenig aggressiven Strategien der PTCA (RS=26% mit 18% Crossover-Rate bei Bailout und RS>50%). In der ESCOBAR-Studie kam es zu einer signifikanten Reduktion der Myokardinfarktrate und der

CABG-Rate beim Stenting nach 6 Monaten und 2 Jahren, was allerdings einfach durch einen Zufall erklärt werden könnte.

Die Daten aus einer Studie (FRESCO) bei Patienten nach akutem Herzinfarkt zeigen eine höhere Wirksamkeit der aggressiven zusätzlichen Stentimplantation mit Gian-turco-Roubin-Stent (RS=-4%) vs. Ausbleiben weiterer Intervention nach ebenfalls aggressiver Ballondilatation (RS=5%) bezüglich der mittelfristigen Restenosierung sowie der Re-PTCA-, der TVR-Raten und der Rate der kombinierten Ereignisse nach 6 und 12 Monaten. Diese Studie zeigte außerdem eine Verbesserung des anginösen Status im 6-monatigen Follow-up beim Stenting.

Im Vergleich zu den beiden systematischen Übersichten für diesen Indikationsbereich (s. I C.5.1) ist unsere Analyse je nach Interventionsstrategie differenzierter und die entsprechende Meta-Analyse weist für beide Interventionen etwas indifferentere Effektschätzer auf, die für ökonomische Evaluationen geeigneter erscheinen.

I C.6.2.6.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Effektschätzer aus der Meta-Analyse der sechs Studien mit wenig aggressiven Interventionsstrategien sind nicht auf alle Patienten der Bezugspopulation übertragbar, da der Randomisierungszeitpunkt in diesen Studien etwas unterschiedlich lag, manchmal nach einer anfänglichen Reperfusion mit bzw. ohne Ballon. Ausserdem sind die Ergebnisse aus diesen Studien nicht auf alle Patienten nach akutem Herzinfarkt übertragbar. Es waren nur etwa 45% aller untersuchten Patienten für den Einschluss in die ESCOBAR Studie geeignet und es wurden nur etwa 62% aller Herzinfarkt-Patienten in der STENT-PAMI bzw. etwa 68% in der PASTA Studien für die Teilnahme an diesen Studien randomisiert.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie mit Randomisierung nach erfolgreicher Ballondilatation auf den Vergleich der Strategien des Routine-Stenting vs. PTCA mit befundabhängigem Stenting (bei nicht erfolgreichen Ergebnissen der Ballondilatation) ist nur unter der bestimmten Annahme zulässig (s. I C. 6.1.1). Die Effektschätzer für ökonomische Evaluationen würden in diesem Fall entweder nur für einen bestimmten Anteil der Patienten übertragbar (die Ballondilatation in dieser Studie war nur bei 68% aller Patienten erfolgreich) oder müssten unter Berücksichtigung dieses Anteils entsprechend korrigiert werden.

I C.6.2.6.3 Robustheit der Ergebnisse

Die nur in Abstract-Form publizierten Studien werden wahrscheinlich die Ergebnisse vorliegender Studien nicht verändern:

In der Studie von Mahdi (Mahdi et al. 1995) wurden 94 Patienten für Stenting (RS=21%) und 53 Patienten für PTCA (RS=31% mit befundabhängigem Stenting bei Bailout und RS>50%) randomisiert. Nach dem 7-monatigen Follow-up wurde in der Stent-Gruppe eine signifikante Reduktion der TVR und der kombinierten Endpunkte beobachtet.

Für die PRISAM Studie (Kawaschima et al. 1999) an 222 Patienten gab es keine Daten zur Aggressivität der Interventionen. Nach 6 Monaten bestand eine signifikante Reduktion der TVR-Rate beim Stenting (klinisches Follow-up 189 Patienten, 85%).

In der Studie von Jacksch (Jacksch et al. 2000) wurden 462 Patienten für Routine-Stenting (RS=2%) bzw. für PTCA (RS=22% bei 27% befundabhängigem Stenting bei Bailout und RS>50% Situationen auch 24 Stunden nach der Intervention) randomisiert. Vorläufig gab es beim Stenting im 6-monatigem Follow-up eine signifikante Reduktion der angiographischen Restenose.

Die kurz vor dem Abschluss unseres Berichtes publizierte CADILLAC Studie (Stone et al. 2002) randomisierte insgesamt 2082 Patienten nach Herzinfarkt in vier Studienarmen: PTCA mit bzw. ohne Abciximab (jeweils 528 und 518 Patienten) sowie Stenting mit bzw. ohne Abciximab (jeweils 524 und 512 Patienten).

Bei 98% gestenteten in den Stenting- und Stenting+Abciximab-Armen, 18% im PTCA-Arm und 14% im PTCA+Abciximab-Arm (Kriterien zum Crossover in PTCA-Armen: Bailout-Situationen und RS>50%) erreichten die Stenting-Gruppen entsprechend der Begleitmedikation eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung (RS=12% vs. RS=25%; RS=11% vs. RS=25%). In der angiographischen Untersuchung nach 7 Monaten (jeweils entsprechend der Begleitmedikation) erzielte Stenting eine kleinere Restenose (DS=35% vs. DS=42%; DS=34% vs. DS=45%; RR=24% vs. RR=37%; RR=21% vs. RR=45%).

Klinisch wies der Stenting-Arm nach 6 Monaten (jeweils entsprechend der Begleitmedikation) eine signifikante Reduktion der ischämie-bedingten TVR-Rate (8% vs. 16%; 5% vs. 14%), der gesamten TVR-Rate (9% vs. 17%; 6% vs. 15%) und der Rate der kombinierten Ereignisse (D/MI/TVR: 12% vs. 20%; 10% vs. 17%) auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI).

I C.6.2.6.4 Evidenzlage

Die Evidenzlage für Interventionen bei Patienten nach akutem Herzinfarkt scheint ziemlich ausreichend. Die untersuchte Strategie im PTCA-Arm war aggressiv und entspricht vermutlich den optimalen Strategien nur in einer Studie (RS=5%, FRES-CO). Die untersuchten Strategien im PTCA-Arm in den anderen sechs Studien (RS=19-29% bei 10-36% befundabhängigem, meistens aber Bailout-Stenting) entsprechen vermutlich den aktuellen Strategien in der klinischen Praxis. Allerdings konnten aus der Studie mit der Randomisierung nach erfolgreicher Ballondilatation keine genauen Effektschätzer für ökonomische Evaluationen zum Vergleich der Strategien des Routine-Stenting vs. Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting gewonnen werden. Es fehlen auch die langfristigen klinischen Ergebnisse. Außerdem wurden in den Studien nur relativ selektierte Patienten eingeschlossen und inwieweit in den Studien ermittelte Effektschätzer auf weniger selektierte Populationen übertragbar sind, bleibt zu vermuten. Die Einbeziehung von weniger selektierten Patien-

ten würde wahrscheinlich durch die Steigerung der Crossover-Rate bei PTCA zu einer Minderung der Effekte führen.

I C.6.2.7 Routine-Stenting vs. PTCA mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting

I C.6.2.7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei Verwendung von zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting (bei einer Verschlechterung der optimalen, $RS < 30\%$, Ergebnisse 20-30 Minuten nach Ballondilatation) werden die Ergebnisse der PTCA ($RS < 22\%$ mit insgesamt etwa 40% befundabhängigem Stenting) ähnlich zu den erzielten Ergebnissen beim Routine-Stenting ($RS = 13\%$). Die Erklärung für die stent-ähnlichen Ergebnisse solcher PTCA-Strategien liegt wahrscheinlich an einem hohen Risiko für eine Restenosierung bei großem Verlust der Gefäßbreite in den ersten Minuten nach der Ballondilatation und an einem niedrigem Risiko für eine Restenose bei stabilen Ballondilatationsergebnissen.

I C.6.2.7.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzlage

Die Evidenzlage für Stenting vs. PTCA mit „early-recoil“-Kriterien zum befundabhängigen Stenting scheint für diesen Indikationsbereich ziemlich ausreichend. Die untersuchten Strategien waren relativ aggressiv. Auch die Bezugspopulation war relativ breit und ein unselektierteres Kollektiv würde nicht zu einer Steigerung der Effekte führen. Es fehlen jedoch langfristige klinische Ergebnisse und Daten zum anginösen Status der Patienten. PTCA-Strategien mit „early-recoil“-Kriterien zum befundabhängigem Stenting werden aber nicht routinemäßig in der alltäglichen klinischen Praxis verwendet (Al Suwaidi et al. 2000).

I C.6.2.8 Routine-Stenting vs. PTCA mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting

I C.6.2.8.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die relativ aggressive PTCA-Strategie ($RS = 13-19\%$) unter Verwendung angiographischer ($RS > 35\%$) und zusätzlicher Doppler ($CFR < 2,0-2,5$) Kriterien zum befundabhängigen Stenting zeigt relativ ähnliche mittelfristige angiographische und klinische Ergebnisse (Effektschätzer liegen bei 1), wie die ziemlich aggressiven Strategien des Routine-Stenting ($RS = 9-14\%$; FROST, DESTINI, DEBATE II Prov). Die Dopplerdiagnostik ermöglicht anscheinend eine bessere Abgrenzung der Patienten mit suboptimalen Ballondilatationsergebnissen als visuelle und angiographische Kriterien, obwohl widersprüchliche Aussagen vorliegen (Schiele et al. 1998, Frey et al. 2000, Mudra et al. 2001). Die Crossover-Rate in diesen Studien lag allerdings mit 48-64% sehr hoch und könnte allein für die Ähnlichkeit der angiographischen und klinischen Er-

Ergebnisse verantwortlich sein. Obwohl auch hier eine zusätzliche Stentimplantation dem Ausbleiben weiterer Interventionen sowohl nach suboptimalen als auch nach optimalen Ballondilatationsergebnissen überlegen scheint (DEBATE II sOpt, DEBATE II Opt), wird dies durch die etwas schlechteren Ergebnisse nach Bailout-Stenting nivelliert.

I C.6.2.8.2 Robustheit der Ergebnisse

Es werden die endgültige Ergebnisse von der bislang nur im Abstract-Form publizierten BESSAMI Studie (Schwimmbeck et al. 2000) an 167 Herzinfarkt-Patienten erwartet. In dieser Studie wurden Doppler-Kriterien zur Beurteilung der Ballondilatationsergebnisse vor Randomisierung eingesetzt. Vorläufig berichtet diese Studie über eine signifikante Reduktion des kombinierten klinischen Endpunktes beim Stenting (keine angiographischen Daten präsentiert).

I C.6.2.8.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzlage

Die Evidenzlage für Stenting vs. PTCA mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting scheint ziemlich ausreichend. Die untersuchten Strategien (RS=9-14% beim Routine-Stenting; RS=13-19% bei PTCA mit 48-64% befundabhängigem Stenting) waren relativ aggressiv und übertreffen in ihrer Aggressivität vermutlich die realen Strategien in der klinischen Praxis. Auch die Bezugspopulation war relativ breit und ein unselektierteres Patientenkollektiv würde wahrscheinlich nicht zu einer Steigerung der Effektschätzer führen. Es fehlen jedoch langfristige klinische Ergebnisse und Daten zum anginösen Status der Patienten.

I C.6.2.9 Sonstige Indikationen

I C.6.2.9.1 Lange Läsionen

Es sind keine RCTs an langen Läsionen bis kurz vor Abschluss unseres Berichtes bekannt geworden. In der vor kurzem publizierten ADVANCE Studie (Serruys et al. 2002) für 20-50mm lange, native einzelne Läsionen mit einer Zielgröße für Ballondilatation $RS < 30\%$ und für befundabhängiges Stenting bei „Bailout“ Situationen und $RS > 50\%$ wurden 145 Patienten randomisiert für zusätzliches Stenting mit NIR Stents und 143 Patienten für Ausbleiben weiterer Interventionen. Bei 134 (34%) von 437 Patienten ist eine erfolgreiche Ballondilatation nicht gelungen. Postprozedural erreichte die Stenting-Gruppe eine signifikant größere angiographische Gefäßdehnung ($RS = 20\%$ vs. $RS = 35\%$; $p < 0,001$). In der angiographischen Untersuchung nach 9 Monaten erzielte Stenting eine kleinere Restenose ($DS = 43\%$ vs. $DS = 47\%$, NS; $RR = 27\%$ vs. $RR = 42\%$, $p < 0,05$). Klinisch wies der Stenting-Arm nach etwa 9 Monaten ähnliche TVR-Raten (18% vs. 15%, NS) und Raten der kombinierten Endpunkte (D/MI/TLR: 77% vs. 77%, NS) in beiden Studiengruppen. Es gab keine signifikanten

Unterschiede in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D; MI; CABG).

I C.6.2.9.2 In-Stent-Restenosen

Ein zunehmendes Problem stellen In-Stent-Restenosen dar. Die Restenoserate nach PTCA von In-Stent-Restenosen lag in Beobachtungsstudien zwischen 30 und 57%, bei diffusen In-Stent-Restenosen sogar bei 85% (Narins et al. 1998). Es stehen bislang diesbezüglich keine mittelfristige Daten zur Verfügung und in einer nicht randomisierten Studie wurde keine Verbesserung im 1-jährigem klinischen Outcome der In-Stent-Restenose beim Stenting im Vergleich zu Ballonangioplastie beobachtet (Mehran et al. 2001). Die nur bedingt erfolgreiche Ballondilatation führt zum Teil dazu, dass Patienten häufiger einer CABG zugeführt werden (Rodríguez et al. 1998).

I C.6.2.9.3 Transplantat-Vaskulopathie und Hauptstammstenosen

Es gibt einige weitere mögliche Indikationen für die Stentimplantation. Hierzu gehören Stenting bei Herztransplantierten mit Transplantat-Vaskulopathie und Stenting von Hauptstammstenosen (Kaufmann & Meier 1997). Für das Stenting von Stenosen bei Herztransplantierten gibt es Evidenz aus einer Beobachtungsstudie, dass Stents ohne erhöhtes Komplikationsrisiko implantiert werden können und im Vergleich zur Ballondilatation die angiographischen Ergebnisse akut und mittelfristig verbessern können (Heublein et al. 1997). Für keine dieser Indikationen liegt jedoch eine randomisierte Studie vor.

I C.6.2.10 Sonstige Technologieminifikationen

I C.6.2.10.1 Ballondilatation mit IVUS-geführten Kriterien zum befundabhängigen Stenting

Es gibt momentan noch keine vollständig publizierte RCT-Studie, die eine routinemäßige Stent-Implantation mit IVUS-geführter PTCA vergleicht. Es werden die Ergebnisse der GIPSI- und der BEST-Studien erwartet: Die bislang nur in Abstract-Form publizierte BEST-Studie (Schiele et al. 2001) vergleicht aggressive PTCA (RS=18% mit 36% befundabhängigem Stenting bei RS>30% oder „minimal lumen area“ <6mm²) und Routine-Stenting (RS=11%). Klinische Daten für einen Monat zeigen keinen Unterschied zwischen den Studienarmen.

RCT-Studien, die angiographisch-geführtes mit IVUS-geführtem routinemäßigem Stenting verglichen (Stent vs. Stent), zeigten ähnliche angiographische und klinische Ergebnisse in beiden Strategien (Schiele et al. 1998, Jeremias et al. 1999, Mudra et al. 2001) und eine Studie, die angiographisch-geführtes mit IVUS-geführtem befundabhängigem Stenting verglich, zeigte bei einer vergleichbaren Stenting-Rate beider Strategien (bei 50%) ähnliche angiographische Ergebnisse und eine signifikante Reduktion der Re-PTCA-Rate (17% vs. 29%) bei IVUS-geführtem befundabhängigen Stenting.

I C.6.2.10.2 Direktes Stenting

Die Technologie des „direkten“ Stenting stellt die neueste Entwicklung dar, wonach Stents „direkt“, d.h. ohne Vordilatation entfaltet werden. Diese Technologiemodifikation ist von Bedeutung, da die Interventionskosten durch Ausbleiben der Vordilatation reduziert werden. Momentan liegt noch kein publizierter RCT vor, der „direkt“ Stenting der PTCA gegenüberstellt. Es gibt aber mehrere Stent vs. Stent Studien, die die Technologie des „direkten“ Stentings mit Stenting nach Prädilatation vergleichen (Danzi et al. 1999, Ormiston et al. 2000, Baim et al. 2001, Breton et al. 2001, Carrie et al. 2001, Kovar et al. 2001, Brito et al. 2002, Elbaz et al. 2002, Loubeyre et al. 2002, Martinez-Erbal et al. 2002). Diese Studien zeigten bislang gute Ergebnisse bei dem „direkten“ Stenting.

I C.6.2.10.3 „Drug-Eluting Stents“

Die neue Daten zeigen, dass die Verwendung von mit retardiert freisetzenden anti-restenotischen Substanzen beschichteten Stents („Drug Eluting Stents“) wie z.B. Sirolin oder Paclitoxel die Restenose-Rate drastisch reduzieren kann (Souise et al. 2001, Poon 2002). Dies wurde vor kurzem in zwei Stent vs. Stent RCT-Studien bestätigt (Morice et al. 2002; Serruys et al. 2002). Die Ergebnisse anderer klinischer Studien hierzu (wie SCORE etc.) stehen noch aus.

I C.6.2.11 Zusammenfassung der Diskussion nach Indikationsbereichen und Technologiemodifikationen

Eine zusätzliche Stentimplantation nach erfolgreicher Ballondilatation ist mit einer höheren Wirksamkeit verbunden als ein Ausbleiben weiterer Interventionen bezogen auf die mittelfristige angiographische Restenosierung und folglich auch auf die Re-vaskularisationsrate. Dies wurde in allen bislang untersuchten Indikationsbereichen und zumindest bei allen bislang untersuchten Aggressivitäten der Interventionen nachgewiesen. Diese Aussagen sind aber nur unter der Annahme von Bedeutung, dass die Ergebnisse der zusätzlichen Stentimplantation nach erfolgreicher Ballondilatation und der Interventionen nach nicht erfolgreicher Ballondilatation (meistens Stentimplantationen) insgesamt den Ergebnissen der Strategie des Routine-Stenting entsprechen. Eine zusätzliche Voraussetzung dafür ist, dass Stents mit einer ausreichenden Gerüstfunktion und mit einer entsprechenden Qualität (nach Residualstenose) eingesetzt werden.

Es gibt ausreichende Evidenz für eine überlegene Strategie des Routine-Stenting im Vergleich zur wenig aggressiven Strategie der PTCA (einschliesslich Bailout-Stenting und Stenting bei RS>50%) für alle untersuchten Indikationsbereiche bezogen auf die mittelfristige angiographische Restenosierung sowie auf die Re-PTCA-Rate und folglich auch auf die TVR-Rate und auf die Rate der kombinierten Ereignisse. Allerdings konnte mittelfristig keine Reduktion der Mortalitäts-, Herzinfarkts- und CABG-Raten in den Indikationsbereichen festgestellt werden. Eine signifikante Verbesserung des

pectanginösen Status beim Stenting wurde nur im 6-monatigen Follow-up nachgewiesen. Der Unterschied in den Revaskularisationsraten bleibt bei Patienten mit chronischen Verschlüssen und bei Patienten nach AMI nach 2 Jahren sowie bei Patienten mit nicht sehr komplizierten de novo Läsionen in großen Koronargefäßen nach 4-5 Jahren erhalten. Ein Einfluss auf die langfristige Mortalitäts-, Herzinfarkts-, CABG-Raten sowie auf den Status der Angina pectoris ist durch Routine-Stenting bislang in keinem Indikationsbereich endgültig nachgewiesen, abgesehen von einer kleinen Studie mit signifikanter Reduktion der Herzinfarkts- und der CABG-Raten.

Die wenig aggressive Strategie der PTCA einschließlich Bailout-Stenting ist vermutlich in der realen klinischen Praxis aggressiveren PTCA-Strategien einschliesslich Stenting bei suboptimalen Ballondilatationsergebnissen (z.B. bei $RS > 30\%$) gewichen. Die Entscheidung für die Strategie des aggressiven Routine-Stenting ist mittelfristig auch aggressiveren PTCA-Strategien bei Patienten mit de novo Läsionen und mit chronischen Verschlüssen in großen Koronargefäßen sowie bei Patienten nach AMI ebenfalls bei Läsionen in großen Koronargefäßen überlegen (Evidenz hierfür zum Teil aus den Studien mit Randomisierung nach erfolgreicher Ballondilatation) aber ähnlich der PTCA bei Läsionen in kleinen Koronargefäßen.

Eine alternative Strategie wäre vermutlich eine noch aggressivere PTCA mit befundabhängigem Stenting bei $RS > 20-25\%$ (entsprechend QCA) oder eine Strategie unter Verwendung von „early recoil-“ bzw. Doppler-Kriterien nach Ballondilatation zum befundabhängigen Stenting. Diese Strategien ermöglichen angiographisch eine stent-ähnliche Gefäßdilatation, mittelfristig angiographisch eine stent-ähnliche Restenosierung und klinisch stent-ähnliche Ereignisraten, allerdings sind sie mit höheren Crossover-Raten verbunden. Trotz allem erreicht man mit den unterschiedlichen PTCA-Strategien (einschließlich befundabhängigem Stenting) bestenfalls ähnlich wirksame Ergebnisse wie mit der Strategie des Routine-Stenting.

Die obengenannten Ergebnisse sind nur auf die untersuchten Stenttypen, Dilatationsstrategien sowie auf die für Angioplastie-geeigneten Patienten mit nicht sehr komplizierten Läsionen übertragbar und die Einbeziehung von weniger selektierten Patienten würde wahrscheinlich durch die Steigerung der Crossover-Rate bei PTCA zu einer Minderung der Effekte führen. Die Ergebnisse sind zu schon bekannten aber nach Anwendung der Einschlusskriterien nicht eingeschlossenen Studien robust und neuere Studien werden vermutlich bereits existierende Ergebnisse nur ergänzen. Die für die untersuchten Indikationsbereiche und Technologiemodifikationen ermittelte Daten erlauben eine Berechnung der für die ökonomischen Evaluationen geeigneten Effektschätzer.

Die Evidenzlage ist nicht ausreichend. Es liegen für viele Indikationsbereiche keine Langzeitergebnisse vor. Die Daten zum anginösen Status der Patienten sind mangelhaft. Besonders für restenotische Herzkranzgefäße nach Angioplastie sowie für Vena-Saphena-Bypässe fehlen Studien zu aggressiven Strategien der PTCA. Es existiert ein Bedarf an Studien bei längeren komplexen Läsionen und bei Restenosen im Stent. Es sollten weiter noch aggressivere Technologiemodifikationen der PTCA

(z.B. mit befundabhängigen Stenting bei $RS > 20-25\%$), Strategien der PTCA mit Verwendung von IVUS-Kriterien zum befundabhängigen Stenting untersucht werden, sowie die Technologie des direkten Stenting, die Anwendung von neueren Stenttypen und von „Drug Eluting Stents“.

I C.6.3 Beantwortung der Forschungsfragen

1. Stentimplantation ermöglicht eine bessere mittelfristige angiographische Gefäßdehnung (bzw. eine geringere Restenose) als die Ballondilatation ohne Stenting. Voraussetzung dafür ist, dass Stents mit einer ausreichenden Gerüstfunktion und mit einer entsprechenden Qualität eingesetzt werden. Eine bessere mittelfristige Gefäßdehnung (bzw. geringere Restenose) ist mit einer Reduktion der Re-PTCA-Rate (und folglich der TVR-Rate und der Rate der kombinierten Ereignisse) assoziiert aber nicht mit dem Auftreten von Todesfällen, Herzinfarkten oder CABGs. Letzteres wird möglicherweise durch die höhere Revaskularisationsrate im ersten Jahr nach der PTCA vermieden. Eine signifikante Verbesserung des pectanginösen Status im 6-monatigen Follow-up beim Stenting wird später vermutlich ebenfalls durch die höhere Revaskularisationsrate bei der PTCA nivelliert. Allerdings gibt es Strategien der Ballondilatation mit befundabhängigem Stenting, die zu ähnlichen mittelfristigen angiographischen Ergebnissen wie Routine-Stenting führen. Sie verursachen auch ähnliche klinische Ereignis-Raten: d.h. es existieren vermutlich keine weiteren Ursachen, außer einer Gefäßdehnung (bzw. Restenose), die mittelfristig das Risiko für die untersuchten klinischen Ereignisse erheblich beeinflussen könnten. Die Studienergebnisse sind von der jeweiligen Population, vom Randomisierungszeitpunkt, den Stenttypen und besonders von der Aggressivität der Interventionen (Aggressivität der Gefäßdehnung per se und den angewandten Kriterien zum befundabhängigem Stenting) abhängig, dabei dienen die Residual-Stenosen als wichtiger Indikator der Aggressivität (bzw. Qualität) der Dilatationsstrategien.

2. Es gibt ausreichende Evidenz für eine überlegene Strategie des Routine-Stenting im Vergleich zur wenig aggressiven Strategie der PTCA (einschliesslich Bailout-Stenting und Stenting bei $RS > 50\%$) für alle untersuchten Indikationsbereiche bezogen auf die mittelfristige angiographische Restenose sowie auf die Re-PTCA-Rate und folglich auch auf die TVR-Rate und auf die Rate der kombinierten Ereignisse. Allerdings konnte mittelfristig keine Reduktion der Mortalitäts-, Herzinfarkts- und CABG-Raten in den Indikationsbereichen festgestellt werden. Der Unterschied in den Revaskularisationsraten bleibt bei Patienten mit chronischen Verschlüssen und bei Patienten nach AMI nach 2 Jahren sowie bei Patienten mit nicht sehr komplizierten de novo Läsionen in großen Koronargefäßen nach 4-5 Jahren erhalten. Ein Einfluss auf die langfristige Mortalitäts-, Herzinfarkts-, CABG-Raten und auf den Status der Angina pectoris ist durch Stenting bislang nicht nachgewiesen.

Die Entscheidung für die Strategie des aggressiven Routine-Stenting ist mittelfristig auch aggressiveren PTCA-Strategien (mit befundabhängigem Stenting zum Teil bei $RS > 30\%$) bei Patienten mit de novo Läsionen und mit chronischen Verschlüssen in

großen Koronargefäßen sowie bei Patienten nach AMI ebenfalls bei Läsionen in großen Herzkranzgefäßen überlegen (Evidenz teilweise aus den Studien mit Randomisierung nach erfolgreicher Ballondilatation), aber ähnlich der PTCA bei Läsionen in kleinen Koronargefäßen.

3. Eine alternative Strategie wäre eine noch aggressivere PTCA (vermutlich mit befundabhängigem Stenting bei $RS > 20-25\%$ entsprechend QCA) oder eine Strategie unter Verwendung von „early recoil-“ bzw. Doppler-Kriterien nach Ballondilatation zum befundabhängigen Stenting. Diese Strategien ermöglichen mittelfristig angiographisch eine stent-ähnliche Restenosierung und klinisch stent-ähnliche Ereignisraten, allerdings sind sie mit höheren Crossover-Raten verbunden. Trotz allem erreicht man mit den unterschiedlichen PTCA-Strategien (einschließlich befundabhängigem Stenting) bestenfalls ähnlich wirksame Ergebnisse wie mit der Strategie des Routine-Stenting.

4. Die Ergebnisse sind nur auf die untersuchten Stenttypen, Dilatationsstrategien sowie auf die für die Angioplastie-geeigneten Patienten mit nicht sehr komplizierten Läsionen übertragbar und die Einbeziehung von weniger selektierten Patienten (z.B. mit komplizierteren Läsionen) würde wahrscheinlich durch die Steigerung der Crossover-Rate bei PTCA wegen Bailout-Stenting zu einer Minderung der Effektunterschiede führen. Die Studien dürften, was den technischen Standard betrifft, problemlos auf die deutsche Situation übertragbar sein. Bei der Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Settings mit weniger Erfahrung der durchführenden Kardiologen stellt sich die Frage, ob man weitergehend nicht versuchen sollte, die Qualität der Interventionen im klinischen Alltag zu verbessern.

5. Die Ergebnisse sind zu schon bekannten aber nach Anwendung der Einschlusskriterien nicht eingeschlossenen Studien robust und neuere Studien werden vermutlich bereits existierende Ergebnisse nur ergänzen. Allerdings ist die Evidenzlage nicht ausreichend: Es liegen für viele Indikationsbereiche keine Langzeitergebnisse vor. Die Daten zum anginösen Status der Patienten sind mangelhaft. Besonders für restenotische Herzkranzgefäße nach Angioplastie sowie für Vena-Saphena-Bypässe fehlen Studien zu aggressiven Strategien der PTCA. Es existiert ein Bedarf an Studien bei längeren komplexen Läsionen und bei Restenosen im Stent. Die noch aggressivere Technologiemodifikationen der PTCA (z.B. mit befundabhängigen Stenting bei $RS > 20-25\%$), Strategien mit Verwendung von IVUS-Kriterien zum befundabhängigen Stenting, die Technologie des direkten Stenting sowie die Anwendung von neueren Stenttypen und von „Drug Eluting Stents“ sind bislang nur wenig untersucht worden.

I C.7 Schlussfolgerungen

In der Praxis sollten Ärzte zwischen dem routinemäßigen Einsatz von Stents oder der aggressiven PTCA mit einem vermutlich höherem Anteil von befundabhängigem Stenting entscheiden. Der Qualität der Interventionen soll eine entsprechende Rolle eingeräumt werden, dabei sollte die Residualstenose als Parameter der Ergebnisqualität dienen. Allein visuelle Kriterien für die Einschätzung der Ballondilatationsergebnisse reichen nicht aus und die Anwendung strenger angiographischer-, „early recoil-“ oder Doppler-Kriterien ist angebracht. Auch bei der Stentimplantation sollte eine ausreichende und stabile Gefäßdehnung erzielt werden. Angestrebt wird zumindest eine Residualstenose von unter 10% beim Stenting und von unter 20% bei Ballondilatation mit Stenting bei suboptimalen ($RS > 20-25\%$) Ballondilatationsergebnissen. Diese Werte beruhen auf QCA und können sich je nach Indikationsbereich etwas unterscheiden.

Bei der Übertragung der Ergebnisse auf Patienten mit komplizierteren Läsionen und auf aggressivere PTCA-Strategien ist zumindest mit einer höheren Crossover-Rate bei der PTCA wegen Bailout-Stenting zu rechnen und hierdurch mit einer Minderung der Ergebnisunterschiede. Es besteht ein Forschungsbedarf in vielen Indikationsbereichen für die Vermittlung von Langzeitergebnissen und für die Gewinnung von Daten zum anginösen Status der Patienten. Es sollten besonders für restenotische Herzkranzgefäße nach Angioplastie sowie für Vena-Saphena-Bypässe neue Studien zu aggressiven Strategien der PTCA durchgeführt werden. Ferner existiert ein Bedarf an Studien bei längeren komplexen Läsionen und bei Restenosen im Stent. Weiterhin sollten noch aggressivere Technologiemodifikationen der PTCA (z.B. mit befundabhängigen Stenting bei $RS > 20-25\%$), Strategien mit Verwendung von IVUS-Kriterien zum befundabhängigen Stenting untersucht werden, sowie die Technologie des direkten Stenting, die Anwendung von neueren Stenttypen und von „Drug Eluting Stents“.

II Gesundheitsökonomischer Teil

Gesundheitsökonomische Bewertung – Ein HTA-Update

Verfasser:

U. Siebert, M. Brundobler, V. Klauss, J. Rieber, M. Perleth, J. Wasem, R. Leidl

II C.3 Forschungsfragen

Der vorliegende Bericht hat die Beantwortung der folgenden Fragen zum Ziel:

1. Wie stellt sich die Kosten-Effektivität des primären Stentings im Vergleich zur konventionellen PTCA (mit und ohne Provisional Stenting) unter Berücksichtigung des Einflusses auf Mortalität und Morbidität dar?
2. Bei welchen Indikationen ist primäres Stenting kosten-effektiv im Vergleich zu konventioneller PTCA (mit und ohne Provisional Stenting)? Der Fokus liegt hierbei auf der Unterscheidung zwischen der elektiven Behandlung und der Behandlung bei akutem Myokardinfarkt.
3. Wie wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitsversorgungssystem beurteilt?
4. Welche Empfehlungen für oder gegen den Einsatz von Stents können aus der vorliegenden Evidenz abgeleitet werden?

Bei der Beantwortung der Forschungsfragen sollte darauf abgehoben werden, welche Unterschiede sich in der klinischen und ökonomischen Bewertung des Stenteinsatzes aus dem vorliegenden HTA-Update im Vergleich zum früheren deutschen HTA-Report (1999) ergeben.

II C.4 Methodik

II C.4.1 HTA-Update

Für einen Update eines HTA-Berichtes liegen innerhalb der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care keine separaten Methoden-Richtlinien vor. Die Gesamtstruktur des vorliegenden HTA-Updates orientierte sich an den aktuellen Vorgaben der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care.

II C.4.2 Datenquellen und Recherche

Um einen möglichst umfassenden Überblick über die existierende Literatur zu gesundheitsökonomischen Aspekten zu gewinnen, wurde eine systematische Literaturrecherche in medizinischen und ökonomischen Datenbanken durchgeführt.

Der Fokus der Recherche lag auf dem Zeitraum von 1998 bis Juli 2001. Die durchgeführte Literaturrecherche baut damit auf den Ergebnissen der Literaturrecherche des früheren deutschen ökonomischen HTA-Berichts von Kochs et al. auf, welche den Zeitraum bis Oktober 1998 einschloss.

Die Literaturrecherche schloss im einzelnen die folgenden medizinischen Datenbanken ein: Medline/PreMedline, Current Contents, Embase, HealthStar, Health Services Research Projects in Progress (HSRPROJ), Health Services/Technology Assessment Texts (HSTAT), sowie SOMED. Ferner wurden die folgenden ökonomischen Datenbanken durchsucht: Econlit, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NEED (NHS Economic Evaluation Database), HTA (Health Technology Assessment inkl. INAHTA-Datenbank).

Eine individuelle Auflistung der durchsuchten Literaturdatenbanken und HTA-Datenbanken zusammen mit den verwendeten Suchstrategien und den zahlenmäßigen Ergebnissen der Recherche befindet sich im Anhang II-1.

II C.4.2.1 Internetsuche

Zusätzlich wurden Internetseiten nationaler HTA-Organisationen sowie der Cochrane-Library in die Suche einbezogen, da diese Informationen zu Kosten- bzw. Kosten-Effektivitäts-Studien enthalten (s. Tabelle II-1).

Tabelle II-1: Internetseiten der berücksichtigten Institutionen

| Institution | Internet-Adresse |
|---|---|
| AETS-Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias | http://www.isciii.es/aets |
| AHCPR-Agency for Health Care Policy and Research | http://www.ahcpr.gov |
| AHFMR-Alberta Heritage Foundation for Medical Research | http://www.AHFMR.ab.ca |
| BCOHTA-British Columbia Office of Health Technology Assessment | http://www.chspr.ubc.ca/bcohta |
| BCCCPG-British Columbia Council on Clinical Practice Guidelines | http://www.hlth.gov.bc.ca/msp |
| CCOHTA-Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment | http://www.ccohta.ca |
| CETS-Conseil d'évaluation des technologies de la sante du Quebec, Kanada | http://www.msss.gouv.qc.ca/cets |
| DIHTA-Danish Institute for Health Technology Assessment | http://www.dihta.dk |
| Department of Economics, University of York | http://www.york.ac.uk/depts/econ |
| Department of Epidemiology and Biostatistics/McGill University | http://www.epi.mcgill.ca |
| FINOHTA-Finnish Office for Health Care Technology | http://www.stakes.fi/finohta/e |
| ISTAHC -International Society of Technology in Health Care | http://www.istahc.org |
| Manitoba Centre for Health Policy, University of Manitoba, Winnipeg, Canada | http://www.umanitoba.ca/centres/mchp/1mchpe.htm |
| Medical Technology and Practice Patterns Institute, INC.(MTPPI), Washington, DC | http://www.mtppi.org |
| CAHTA-Catalan Agency for Health Technology Assessment | http://www.aatm.es |
| NZHTA-New Zealand Health Technology Assessment | http://nzhta.chmeds.ac.nz |
| SBU-The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care | http://www.sbu.se |
| Oncolink | http://www.oncolink.com |
| Cochrane-Library | http://www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.htmls |

II C.4.2.2 Expertenpanel

Weitere internationale Experten wurden für die Beratung zu Fragen auf dem Gebiet der klinischen interventionellen Kardiologie, der Kosten-Effektivitäts-Analyse interventioneller kardiologischer Maßnahmen und der Epidemiologie/Outcomes Research bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen einbezogen. Ferner unterstützten diese Experten das Autorenteam bei der Identifikation unveröffentlichter Literatur:

Prof. David J. Cohen, MD, MSc
Interventional Cardiology Section
Beth Israel Deaconess Medical Center / Harvard Medical School
Boston, MA
U.S.A.

Dr. med. Evelyn Regar
Thoraxcentre Bd 406
Erasmus Medical Center
Erasmus-Universität Rotterdam
Rotterdam
Niederlande

Dr. med. Tobias Kurth, MSc
Division of Preventive Medicine
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, MA
USA

Die Bearbeitung der obengenannten Forschungsfragen erfolgt ausschließlich auf der Grundlage von Sekundärdaten. Für die aus dieser Datenbasis abgeleiteten Interpretationen und Empfehlungen bezüglich des Stenteinsatzes sind ausschließlich die Autoren des vorliegenden HTA-Updates verantwortlich.

II C.4.2.3 Suchstrategie

Die genannten elektronischen Literaturdatenbanken wurden systematisch zum Thema der koronaren Angioplastie und Stenting sowie deren Kosten untersucht. Für diese Literaturrecherche wurde in der einfachsten Version eine Suchstrategie mit dem Begriff 'stent', oder einer Kombination der Begriffe 'stent', 'coronary' und 'cost' eingesetzt. Die Begriffe wurden je nach durchsuchter Datenbank mit den entsprechenden Wildcards versehen, um ähnliche und abgeleitete Worte ('stenting' etc.) ebenfalls in die Suche mit einzubeziehen. Für große Datenbanken mit einer hohen Anzahl von Treffern und geeigneten Anpassungsmöglichkeiten der Suche wurde die Suche darüber hinausgehend stark verfeinert, um unerwünschte Literaturquellen bereits vor der manuellen Sichtung auszuschließen. Die Recherche erfolgte über eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND/OR/NOT-Operatoren. Dabei lag der Suche eine Eingrenzung bezüglich des Zeitraumes (1998 bis Juli 2001) und der Sprache (Englisch, Deutsch, Französisch) zugrunde. Wo nötig, wurden die Publikationsarten "letter", "editorial" und "comment" zur Erhöhung der Präzision ausgeschlossen, oder weitere Eingrenzungen getroffen.

Siehe dazu auch die tabellarischen Darstellungen der Suchsyntax und der entsprechenden zahlenmäßigen Trefferergebnisse in Anhang II-1.

Die in der systematischen Literaturrecherche ermittelten Publikationen wurden anhand der Abstracts und bei Unklarheiten im Abstract auch anhand des Volltextes gescreent. Zwei Untersucher bewerteten die Publikationen unabhängig, und wählten diese nach vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien für den HTA-Bericht aus. Auch die Literaturverzeichnisse von Reviews zum Thema wurden nach weiteren relevanten Publikationen durchsucht.

II C.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Literatursuche für den Update dieses Berichtes bezog sich auf Publikationsjahre ab 1998 bis Juli 2001.

Die mit den verwendeten Suchstrategien gefundenen Literaturquellen wurden aufgrund ihres Titels, Abstracts oder Volltextes manuell selektiert. Auf Relevanz geprüft wurden Publikationen, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

Aus Titel oder Abstract oder Volltextversion der Publikation war ersichtlich, dass Angaben zum Vergleich der Gesundheitseffekte nach konventioneller Ballonangioplastie und nach Verwendung von Stents sowie zu den damit verbundenen Kosten enthalten sind.

Der Zeithorizont der Untersuchungen bezüglich Gesundheitseffekten und Kosten erstreckte sich über mindestens sechs Monate.

Die Publikation war als Volltext verfügbar; Angaben allein aus einem Abstract, Brief oder Kommentar reichten nicht aus, um Methodik und Relevanz der Publikation eingehend zu beurteilen.

Der Volltext der Publikation war in englischer, deutscher oder französischer Sprache verfasst.

Es wurden Studien eingeschlossen, die Aussagen zu den Kosten der untersuchten Verfahren machten, ohne dass dabei explizite Ein- oder Ausschlusskriterien bezüglich der Art der ökonomischen Evaluation formuliert wurden. Grundsätzlich kommen damit verschiedene unterschiedliche Arten von Dokumenten als Datenquellen in Betracht: zum einen bereits bestehende internationale HTA-Reports, zum anderen internationale Primärstudien, die entweder nur Information zu den Kosten von Stenting gegenüber PTCA bei koronarer Herzerkrankung beinhalten oder die eine vollständige gesundheitsökonomische Evaluation darstellen. Bei Kosten-Effektivitäts-Studien kommen beispielsweise sowohl solche in Betracht, die Langzeit-Outcomes unter Verwendung von entscheidungsanalytischen Modellen (z.B. Markov-Modellen) simulieren, als auch solche, die auf prospektiven randomisierten klinischen Studien (RCT) für den Vergleich von Stenting vs. PTCA beruhen und sich meist auf einen kürzeren Zeithorizont beziehen (Piggy Back Studien). Das Vorliegen einer expliziten Kosten-Effektivitäts- oder Kosten-Nutzwert-Analyse war zwar erwünscht, aber nicht für den

Einschluss erforderlich. Alle identifizierten Studien, die die Behandlung von Kostenaspekten beider Strategien untersuchten, wurden berücksichtigt.

Studien, die bereits in dem früheren HTA-Bericht von Kochs et al. erfasst wurden, sind im vorliegenden Bericht nicht erneut dem Bewertungsprozess unterzogen worden.

Die in diesen Pool eingeschlossenen Studien wurden in Form von Kurzbeschreibungen zusammengefasst und einer formalen Bewertung zur Studienqualität unterzogen. Die Bewertung erfolgte bezüglich ihrer Qualität anhand des "Kriterienkatalogs zur Bewertung der inhaltlichen und methodischen Studienqualität gesundheitsökonomischer Studien" (Siebert et al. 1999a; Siebert et al. 1999b).

II C.4.4 Systematische Kurzbeschreibung der eingeschlossenen Studien

Die systematische Kurzbeschreibung der eingeschlossenen Studien erfolgte in enger Anlehnung an die "Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien" die vom gesundheitsökonomischen Panel der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care für die standardisierte Berichterstattung in gesundheitsökonomischen HTAs entwickelt wurde (Anhang II-2) (Lühmann et al. 1999; Siebert et al. 1999b).

Die Kurzbeschreibungen enthalten für jede einzelne eingeschlossene Studie eine narrative standardisierte Beschreibung zu Fragestellung und Evaluationsrahmen, Studiendesign und Studienpopulation, Gesundheitseffekten, Kosten und Diskontierung, Ergebnissen, Behandlung von Unsicherheiten, sowie zu Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren.

In einem Kommentar wurden zusätzlich bewertend Stärken und Schwächen herausgestellt und auf Bias, fehlende Informationen, und andere Besonderheiten sowie die medizinische Relevanz und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aufmerksam gemacht. Diese Kurzbewertungen folgen jeweils im Anschluss an die Kurzbeschreibungen der evaluierten Studien und enthalten im Gegensatz zu diesen bereits Bewertungen durch die Autoren des vorliegenden HTA-Reports.

II C.4.5 Bewertung der Studienqualität

Die in die Evaluation eingeschlossenen Studien wurden unabhängig von zwei Experten anhand des 56 Punkte umfassenden Kriterienkatalogs zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien bewertet. Dieser Kriterienkatalog wurde von den gesundheitsökonomischen Projektgruppen München, Hannover und Ulm im Konsensusverfahren erstellt und dient den HTA-Projektgruppen als methodisches Werkzeug bei der Erstellung von HTA-Berichten (Siebert et al. 1999a; Siebert et al. 1999b).

Der Kriterienkatalog umfasst Fragengruppen zur Fragestellung der Studie, zu Evaluationsrahmen, Analysemethoden und Modellierungen, Gesundheitseffekten, Kosten, Diskontierung, Ergebnispräsentation, Behandlung von Unsicherheiten, Diskussion und Schlussfolgerung. Dabei untersucht der Kriterienkatalog zur Studienqualität die Frage, ob das entsprechende Kriterium in der Primärpublikation behandelt und angegeben wurde und inwieweit das Kriterium korrekt und adäquat bearbeitet und erfüllt wurde.

Die ausgefüllten Kriterienkataloge der berücksichtigten Publikationen finden sich in Anhang II-2.

II C.4.6 Darstellung der methodischen Ansätze und Datenextraktion ökonomischer Parameter

Aus den berücksichtigten Studien wurden die relevanten qualitativen Merkmale extrahiert und im Sinne einer Ergebnisdatenbank standardisiert wiedergegeben (s. Tabelle II-6). Die Struktur dieser Datenbank folgt dem von der German Scientific Working Group Technology for Health Care entwickelten Raster zur standardisierten Berichterstattung der wesentlichen methodischen Merkmale und Ergebnisparameter in den Einzelstudien (Lühmann et al. 1999; Siebert et al. 1999b). Die qualitativen Merkmale umfassten die Identifikation (Autor, Jahr, Land), den Evaluationstyp und die Perspektive der gesundheitsökonomischen Evaluation, Eigenschaften der Zielpopulation, das Setting, die verglichenen Technologien, die Zielgrößen und den Zeithorizont, den Ursprung der klinischen Effektdaten (Originalstudie, Literaturstudie, mit bzw. ohne entscheidungsanalytische Modellierung, einschließlich die Berücksichtigung von Nutzwerten wie z.B. QALYs), die berücksichtigten Kostenarten mit Art und Erhebung des Mengengerüsts, Art und Quelle der Preise, Währung, Diskontierung, Behandlung von Unsicherheiten (Variablen der Sensitivitätsanalysen) und die Autorschlussfolgerungen.

Als quantitative Ergebnisparameter wurden systematisch aus der Originalliteratur extrahiert und berichtet: Kosten (individuell oder populationsaggregiert), Effektivität und Kosten-Effektivitäts-Relation. Je nach Bericht in der Publikation wurden durchschnittliche und/oder inkrementelle Werte für jede der in den einzelnen Studien untersuchten Vergleichstechnologien angegeben.

Ferner wurden die in den Publikationen diskutierten oder im Rahmen der Bewertung der Studienqualität aufgefallenen potentiellen systematischen Fehler (Bias) dokumentiert. Alle o.g. qualitativen Studienmerkmale und quantitativen Ergebnisparameter wurden systematisch in einer Tabelle zusammengestellt (s. Tabelle II-6).

Während sich die in Abschnitt II C.4.4 beschriebenen systematischen Kurzbeschreibungen besser dazu eignen, sich zu einer einzelnen Studie ein möglichst detailliertes Bild zu verschaffen, eignet sich die tabellarische Darstellung im Sinne einer Datenbank besser für eine Übersicht und einen Vergleich bestimmter Studienmerkmale über alle eingeschlossenen Studien hinweg. Die Datenbankdarstellung ist noch stär-

ker standardisiert als die narrativen Kurzbeschreibungen und erlaubt darüber hinaus einen Vergleich über verschiedene Themen und HTAs hinweg, da sie als Standardinstrument in allen gesundheitsökonomischen HTAs eingesetzt werden soll. Die tabellarische Darstellung enthält im Gegensatz zu den Kurzbeschreibungen nicht alle in der Studie berichteten Details, sondern beschränkt sich auf die festgelegten Merkmale des Instruments. Dahingegen lassen sich davon abweichende Besonderheiten in der systematischen Kurzbeschreibung in narrativ dargestellter Weise finden (Lühmann et al. 1999; Siebert et al. 1999b).

II C.4.7 Qualitative und quantitative Informationssynthese

II C.4.7.1 Währungskonversion und Inflationsbereinigung

Die Ergebnisse der Studien lagen in unterschiedlichen Währungen vor. Währungskonversionen wurden anhand der Konvertierungsparameter der OECD-Gesundheitsdaten 2000 (Version 15.07.2000) durchgeführt. Für die Umrechnung in DM wurden die Kaufkraftparitäten des Gesundheitssektors (Health Purchasing Power Parities) gewählt, da diese am ehesten die verschiedenen Kostensektoren berücksichtigen, die für die Versorgung kardiovaskulärer Erkrankungen relevant sind. Hierbei wurde der Konversionsfaktor des Jahres 1996 verwendet, da dieser Faktor nur alle 3 Jahre neu angegeben wird und neuere Daten für 1999 noch nicht vorlagen (OECD 2000).

Die Multiplikationsfaktoren für die Konvertierung von 1 US-Dollar waren:

0,86 für australische Dollar
0,75 für kanadische Dollar
1,45 für Deutsche Mark
0,41 für britische Pfund
82,79 für japanische Yen
1,34 für niederländische Gulden

Für die Umrechnung von DM zu Euro wurde der festgeschriebene Kurs von 0,511292 Euro pro DM verwendet.

Auf eine Inflationsbereinigung wurde verzichtet, da alle Kosten der im Rahmen des Bericht-Updates hinzugekommenen Studien innerhalb weniger Jahre (ca. 1995 bis 1999 bei häufig fehlenden expliziten Angaben) erhoben worden waren und zudem die Inflationsraten im Untersuchungszeitraum im langfristigen Vergleich ausgesprochen niedrig waren.

Um eine von der Bestimmung eines sinnvollen Warenkorbs und der Auswahl sinnvoll vergleichbarer Preise für die Berechnung der Kaufkraftparitäten des Gesundheitssek-

tors (Health Purchasing Power Parities) unabhängige Beurteilung der bewerteten Evidenz zu ermöglichen, wurden zusätzlich die unkonvertierten Werte dargestellt.

II C.4.7.2 Gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft

Für Deutschland ist nach Kenntnis der Autoren kein Schwellenwert für die Kosten-Effektivität medizinischer Technologien im Sinne einer gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft publiziert (Wasem 1999; Wasem & Siebert 1999). Dies wurde in einem Survey bestätigt, bei dem ad hoc und ohne systematischen Auswahlmodus 30 deutsche Experten aus dem Bereich der Gesundheitsökonomie per Email befragt wurden (Survey im Jahr 2001, durchgeführt von einem der Autoren, U.S.).

Es zeichnet sich ferner derzeit kein konsensfähiger Weg zur Festlegung eines die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft reflektierenden Schwellenwerts ab, mit Hilfe dessen sich valide kosten-effektive von nicht kosten-effektiven Interventionen unterscheiden lassen könnten.

Aus diesem Grunde ist die Kosten-Effektivität einer Technologie anhand der berichteten Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse von jedem Entscheidungsträger selbst im jeweiligen Kontext zu beurteilen (Leidl 1998).

Im Rahmen des vorliegenden HTA-Reports wurde im Sinne einer Arbeitsdefinition eine Technologie als kosten-effektiv bezeichnet, wenn das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis unter € 60.000/QALY lag. Dieser Schwellenwert ist als Approximation bzw. Annahme zu verstehen und erfolgte in Anlehnung an US-Studien zu Technologien, die auch in Deutschland einen gesellschaftlich akzeptierten Stellenwert besitzen, wie beispielsweise die Hämodialyse (Weinstein 1999) oder die koronare Bypass-Operation (Wong et al. 1990).

II C.4.7.3 Tabellarische Synopsis

Die relevanten ökonomischen Parameter der berücksichtigten Studien wurden zum Vergleich systematisch zusammengefasst und tabellarisch gegenübergestellt (s. Tabelle II-7). Neben der Angabe des zugrunde liegenden ökonomischen Studientyps waren dies die Art der eingeschlossenen Kosten, und sofern vorhanden, die inkrementellen Kosten, die inkrementelle Effektivität und die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation.

Schließlich wurden zur besseren Übersicht die Daten der im Rahmen der vorliegenden Arbeit identifizierten Quellen aus den Jahren 1998 bis 2001 mit den Daten des früheren HTA-Berichts von Kochs et al. aus den Jahren 1990 bis Oktober 1998 zusammengeführt. In einer qualitativen Synopsis der Studienresultate erfolgte also eine Integration der seit Ende 1998 neu publizierten und der früheren Studien.

II C.4.7.4 Quantitative Synthese der Kosten und der Gesundheitseffekte

Im Anschluss an die synoptischen Zusammenstellung der verfügbaren Daten erfolgte eine systematische und quantitative Synthese der Kosten und der Gesundheitseffekte. Dies geschah in Form zusätzlicher Berechnungen zur Kosten-Effektivitäts-Relation für diejenigen Studien, für die dies aufgrund der in den Originalpublikationen berichteten Ergebnissen möglich war (Wasem & Siebert 1999). Die Kosten-Effektivitäts-Relationen wurden anschließend systematisch tabellarisch und graphisch dargestellt (s. Tabelle II-7-Tabelle II-13 und Abbildung II-1-Abbildung II-2).

II C.4.7.5 Umrechnung der Zahlungsbereitschaft für das Outcome vermiedene Restenose

In den evaluierten Studien erfolgte in manchen Fällen keine Zusammenführung der Ergebnisse zu Kosten und zu Effektivität in Form eines Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses. In den Studien, die ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis berichteten, wurden für die Berechnung des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses unterschiedliche Größen im Nenner verwendet. So wurden die Kosten je nach Studie auf gerettete Lebensjahre, gerettetes Leben, ereignisfreies Überleben oder Restenose-/Revaskularisierungsereignisse bezogen. Dies führte dazu, dass die ermittelten Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse weder untereinander noch mit der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft, die meist in monetären Einheiten pro gewonnenes Lebensjahr (€/LYS) oder monetären Einheiten pro qualitätskorrigiertes Lebensjahr (€/QALY) angegeben wird, verglichen werden konnten. In vielen Studien wurden allerdings die Effektivitätsergebnisse primär oder zumindest zusätzlich in Form vermiedener Restenosen oder Revaskularisierungen angegeben.

Aus diesem Grunde wurde auf einen Rechenansatz zurückgegriffen, der bereits von Berry et al. in einem englischen HTA-Report im Rahmen des NHS R&D Health Technology Assessment Programme angewendet wurde (Berry et al. 2000b) und der es ermöglicht, unter bestimmten Annahmen Angaben von inkrementellen Restenoseraten in inkrementelle QALYs umzurechnen. Damit besteht eine Möglichkeit zur Umrechnung des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses (Kosten pro vermiedene Restenose) in ein Kosten-Nutzwert-Verhältnis (Kosten pro gewonnenes QALY).

Unter Verwendung dieses Ansatzes können prinzipiell zwei im folgenden erläuterte Rechenschritte durchgeführt werden, bei welchen auf publizierte Daten zur Relation der verschiedenen Outcomes untereinander zurückgegriffen wird:

Mit Hilfe publizierter Daten zu inkrementellen Restenoseraten und inkrementellen QALYs und zusätzlicher Annahmen wird basierend auf der gesellschaftlichen Grenze der Zahlungsbereitschaft in Euro pro QALY eine gesellschaftliche Grenze der Zahlungsbereitschaft in Euro pro vermiedene Restenose errechnet. Damit kann auch für Studien, deren Kosten-Effektivität in Euro pro vermiedene Restenose ausgedrückt war, die Kosten-Effektivität beurteilt werden.

Die Relation zwischen inkrementellen Restenoseraten und inkrementellen QALYs kann verwendet werden, um inkrementelle Restenoseraten in inkrementellen QALYs zu transformieren und die meisten der Studienergebnisse auf einer gemeinsamen Kosten-Effektivitäts-Skala in der Einheit Euro pro QALY auszudrücken und gegenüberzustellen.

Bei diesem Ansatz wird von der Annahme ausgegangen, dass der gesamte klinische Langzeit-Nutzen des Stentings auf die reduzierte Restenoserate des Stenting im Vergleich mit konventioneller PTCA zurückzuführen ist. Auf diese Weise kann das Verhältnis der zusätzlichen qualitätskorrigierten Lebensjahre pro vermiedenes Restenoseereignis (vR) in 6 Monaten berechnet werden (QpR):

$$\begin{aligned} \text{QpR} &= \Delta \text{ Nutzwert}_{\text{Stenting vs. PTCA}} / \Delta \text{ Restenosewahrscheinlichkeit}_{\text{Stenting vs. PTCA}} = \\ &= 0,04 \text{ QALY} / 0,17 \text{ vR} = \\ &= 0,24 \text{ QALY/vR} \end{aligned}$$

(Δ = inkrementell)

Für den vorliegenden HTA-Bericht wurde der QpR-Wert aus der Originalstudie (Cohen et al. 1994b) abgeleitet, die auch den Berechnungen des englischen HTA-Reports (Berry et al. 2000b) zugrunde lag. Cohen et al. berichteten für einen lebenslangen Zeithorizont eine inkrementelle Effektivität für Stenting von 0,04 QALYs im Vergleich zur konventionellen PTCA. Bezüglich des Outcomes erste Restenose nach Intervention innerhalb des Studienzeitraumes wurden von Cohen et al. Ergebnisse aus eigenen Studien und der Literatur verwendet und die inkrementelle Effektivität (Risikodifferenz) lag bei 0,17, d.h. das Restenoserisiko bei Stenting war gegenüber der konventionellen PTCA um 17 absolute Prozentpunkt erniedrigt. Der sich daraus nach der oben aufgeführten Berechnung ergebende Wert von 0,24 QALY pro vermiedener Restenose wurde im englischen HTA-Report verwendet, um in Studien mit dem berichteten Outcome Restenose ein Kosten-Nutzwert-Verhältnis (Kosten pro QALY) zu errechnen.

Im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts wurde der erste der obengenannten Rechenschritte durchgeführt, um ausgehend von einer gesellschaftliche Grenze der Zahlungsbereitschaft (willingness-to-pay) von € 60.000/QALY (WTP/QALY) die daraus resultierende gesellschaftliche Grenze der Zahlungsbereitschaft je vermiedenes Restenoseereignis (WTP/vR) zu ermitteln:

$$\begin{aligned} \text{WTP/vR} &= (\text{WTP/QALY}) \times \text{QpR} = \\ &= € 60.000/\text{QALY} \times 0,24 \text{ QALY/vR} = \\ &= € 14.400/\text{vR} \end{aligned}$$

Im vorliegenden Bericht wurde demnach eine Technologie als kosten-effektiv bezeichnet, wenn das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis unter € 14.400 pro vermiedener Restenose lag.

Da eine Restenose innerhalb der Skala aller schwerwiegenden klinischen Ereignisse (z.B. Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation, Revaskularisation, Restenose) vom klinischen Schweregrad eher geringer als die anderen Ereignisse einzustufen ist, kann der Grenzwert von 14.400 € pro vermiedene Restenose auch als konservativer Schwellenwert pro vermiedene Revaskularisation (inkl. Re-PCI, TVR und TLR) oder pro zusätzlich ereignisfrei überlebendem Patienten angesehen werden (letztere werden in den meisten Publikationen berichtet). D.h. ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis kleiner als 14.400 Euro pro vermiedener Revaskularisation oder pro zusätzlich ereignisfrei überlebendem Patient kann als kosten-effektiv bewertet werden.

II C.4.8 Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen

Die Ergebnisse der identifizierten Studien wurden auf Ihre Übertragbarkeit auf die Verhältnisse des deutschen Versorgungssystems geprüft. Die Beurteilung der Übertragbarkeit erfolgte in Anlehnung an die "Prüfliste Übertragbarkeit ausländischer Studienergebnisse auf Deutschland" von Welte und Leidl (1999). Diese Prüfliste enthält folgende Aspekte: die Perspektive der Studie, Präferenzen, relative und indirekte Kosten sowie die Diskontrate, Skaleneffekte und Kapazitätsausnutzung, personelle Charakteristika, Inzidenz und Prävalenz der Krankheit, Fallmischung, Lebenserwartung, Reproduktion, prä- und postinterventionelle Versorgung, die Einbindung der Technologie in das Gesundheitssystem, sowie Anreizstrukturen (Welte & Leidl 1999).

Bei der Prüfung der Übertragbarkeit wurden also das Setting bzw. der Kontext, in dem die Studie durchgeführt wurden, in Beziehung gesetzt zu den Gegebenheiten, wie sie für eine entsprechende Studie in Deutschland erwartet wurden. Auf diese Weise sollten Studien, die auch für den deutschen Kontext aussagefähige Ergebnisse liefern (ohne in Deutschland durchgeführt worden zu sein), unterschieden werden von weniger gut auf den deutschen Kontext übertragbaren Studien.

Für diesen Bericht wurden die o.g. Kriterien der Übertragbarkeitsprüfung zur besseren Lesbarkeit nicht einzeln angewendet, jedoch im Gliederungspunkt "Kommentar" innerhalb des Kapitels II C.5.2 „Kurzbeschreibung der einzelnen Studien“ zusammenfassend berücksichtigt. Für jede Studie wurde dort individuell anhand der jeweils relevanten Kriterien der Übertragbarkeitsaspekt bewertet. Es wurden sowohl Piggy Back Studien wie auch entscheidungsanalytische Studien bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse geprüft (Siebert 2003a). Ferner wurde die Übertragbarkeit der einzelnen Studienergebnisse auf den Kontext des deutschen Versorgungssystems in einem eigenen Kapitel ausführlich diskutiert um dem Leser einen übergreifenden Eindruck der Übertragbarkeitssituation zu vermitteln (Kapitel II C.6.3). Diese Diskussion umfasst zum einen die Validität der Ergebnisse für die Studienpopulationen in den einzelnen Studien, als auch die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation der Patienten im nationalen Routineversorgungskontext (externe Validität im nationalen Kontext) und die Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Kontext eines ausländischen auf das deutsche Versorgungssystem (externe Validität für den deutschen Versorgungskontext).

II C.5 Ergebnisse

II C.5.1 Identifizierte Literatur

Die folgenden Angaben beziehen sich auf Ergebnisse der Literatursuche für den Zeitraum von 1998 bis Mitte Juli 2001. Sie bauen auf dem früheren deutschen ökonomischen HTA-Bericht von Kochs, Welte und Leidl auf, dessen Literatursuche den Zeitraum bis Oktober 1998 betraf (Kochs et al. 1999). Die dort bereits evaluierte Literatur ist in Anhang (II-3, II-4, II-5) des hier vorliegenden Berichts aufgelistet und wiedergegeben.

II C.5.1.1 Suchergebnis

Die Literatursuche in Medline identifizierte mit den im Anhang 1 dargestellten, verwendeten Suchbegriffen insgesamt 60 Artikel. Aus diesen wurden 15 Artikel manuell nach den Einschlusskriterien dieses Berichtes ausgewählt. Die Suche in Embase ergab zunächst 153 Resultate, von denen wegen einer weniger detaillierten Suchabfrage nur ein kleinerer Anteil relevant war. Aus Embase wurden 2 weitere relevante Studien identifiziert, die in den Medline-Suchergebnissen nicht enthalten waren. Keine der anderen Datenbanken lieferte weitere relevante Suchergebnisse. Insgesamt wurden damit 17 Studien gefunden, die den Einschlusskriterien für diesen Bericht entsprachen und somit Eingang in die weitere Auswertung fanden.

II C.5.1.2 Eingeschlossene Studien

Insgesamt wurden im Rahmen dieses Updates 17 Studien eingeschlossen und einer systematischen Beschreibung und Bewertung unterzogen.

Dreizehn Studien (a) befassten sich vorwiegend mit der elektiven Intervention bei chronischer Manifestationen der KHK oder trafen keine Unterscheidung zwischen chronischen und akuten Manifestationen (Cohen 1999; Farshid et al. 1999; Ikeda et al. 2000; Kobayashi et al. 2000; Oinonen et al. 2000; Peterson et al. 1999; Pfund et al. 2000; Rodriguez et al. 1998; Serruys et al. 2000; Topol et al. 1999b; Weaver et al. 2000; Yock et al. 2000; Zwart van Rijkom et al. 2001), drei Studien (b) befassten sich mit der Intervention bei akutem Myokardinfarkt (Antoniucci et al. 2000; Rocha-Singh et al. 2000; Suryapranata et al. 2001), bei einer Literaturquelle (c) handelt es sich um einen HTA-Bericht zum Thema (Meads et al. 2000). Aus (a) liegen neun Primärstudien (Cohen 1999; Farshid et al. 1999; Oinonen et al. 2000; Peterson et al. 1999; Rodriguez et al. 1998; Serruys et al. 2000; Topol et al. 1999b; Weaver et al. 2000; Zwart van Rijkom et al. 2001) und vier Modelle (Ikeda et al. 2000; Kobayashi et al. 2000; Pfund et al. 2000; Yock et al. 2000) vor. Die drei Studien zu (b) sind alle Pri-

märstudien. In Tabelle II-2 sind die eingeschlossenen Studien mit Autoren, Titel und Quellenangaben aufgeführt:

Tabelle II-2: Autoren, Titel und Quellenangaben der eingeschlossenen Studien

| (a) Studien zur elektiven Intervention oder nicht näher definierten Indikation |
|---|
| Cohen DJ. Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapies. Evaluation of the cost-effectiveness of coronary stenting: a societal perspective. <i>American Heart Journal</i> 1999; 137;5:S133-7. |
| Farshid A, Leong B, Pitney M, McCredie RM, Allan R. Impact of an aggressive stenting strategy on initial and one-year follow-up costs in patients undergoing coronary angioplasty. <i>Australian & New Zealand Journal of Medicine</i> 1999; 29;2:243-8. |
| Ikeda S, Bosch J, Banz K, Schneller P. Economic outcomes analysis of stenting versus percutaneous transluminal coronary angioplasty for patients with coronary artery disease in Japan. <i>Journal of Invasive Cardiology</i> 2000; 12;4:194-9. |
| Kobayashi Y, De Gregorio J, Yamamoto Y, Komiyama N, Miyazaki A, Masuda Y. Cost analysis between stent and conventional balloon angioplasty. <i>Japanese Circulation Journal</i> 2000; 64;3:161-4. |
| Oinonen MJ, Akhras KS, Chen C, Matuszewski KA, Vlasses PH. Clinical and economic outcomes of coronary angioplasty alone or in combination with stents in academic health centers: A retrospective database analysis. <i>Value in Health</i> 2000; 3;4:253-260. |
| Peterson ED, Cowper PA, DeLong ER, Zidar JP, Stack RS, Mark DB. Acute and long-term cost implications of coronary stenting. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 1999; 33;6:1610-8. |
| Pfund A, Wendland G, Baer F, Lauterbach K, Hopp HW. Die Stentimplantation als initiale koronarinterventio-nelle Therapie? Ein theoretisches Modell zur klinischen und ökonomischen Konsequenz der In-Stent-Restenose. <i>Herz</i> 2000; 25;5:495-501. |
| Rodriguez A, Ayala F, Bernardi V, et al. Optimal coronary balloon angioplasty with provisional stenting versus primary stent (OCBAS): immediate and long-term follow-up results. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 1998; 32;5:1351-7. |
| Serruys PW, de Bruyne B, Carlier S, et al. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DE-BATE) II Study Group. <i>Circulation</i> 2000; 102;24:2930-7. |
| Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPIS-TENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. <i>Lancet</i> 1999; 354;9195:2019-24. |
| Weaver WD, Reisman MA, Griffin JJ, et al. Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. <i>Lancet</i> 2000; 355;9222:2199-203. |
| Yock CA, Boothroyd DB, Owens DK, Winston C, Hlatky MA. Projected long-term costs of coronary stenting in multivessel coronary disease based on the experience of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). <i>American Heart Journal</i> 2000; 140;4:556-64. |
| Zwart van Rijkom JEF, Klungel OH, Leufkens HGM, Broekmans AW, Schrijver van Velthoven S, Umans VA. Costs and effects of combining stenting and abciximab (ReoProR) in daily practice. <i>International Journal of Cardiology</i> 2001; 77;2-3:299-303. |
| (b) Studien zur Intervention bei akutem Myokardinfarkt |
| Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, et al. Cost-effective analysis of primary infarct-artery stenting versus optimal primary angioplasty (the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO trial). <i>American Journal of Cardiology</i> 2000; 85;10:1247-9. |
| Rocha-Singh KJ, McShane KJ, Ligon R, Sung CH. One-year clinical outcomes and relative costs of primary infarct artery stenting versus angioplasty following systemic thrombolysis for acute myocardial infarction. <i>Catheterization & Cardiovascular Interventions</i> 2000; 49;2:135-41. |
| Suryapranata H, Ottervanger JP, Nibbering E, et al. Long term outcome and cost-effectiveness of stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction. <i>Heart</i> 2001; 85;6:667-71. |
| (c) HTA-Bericht |
| Meads C, Cummins C, Jolly K, Stevens A, Burls A, Hyde C. Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review. <i>Health Technology Assessment (Southampton, UK)</i> 2000; 4;23:1-153. |

Im Überblick ergibt sich folgende Zuordnung:

- (a) 13 Studien zur elektiven Intervention bei chronischer KHK
(9 Primärstudien und 4 entscheidungsanalytische Modelle)
- (b) 3 Studien zur Intervention beim akuten Myokardinfarkt
(ausschließlich Primärstudien)
- (c) 1 HTA-Bericht

II C.5.1.3 Ausgeschlossene Studien

Tabelle II-3 stellt die Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund für die relativ detaillierten Medline-Suchsyntax mit zunächst 60 Treffern dar. 15 Publikationen aus der Medline-Recherche wurden eingeschlossen und 45 ausgeschlossen. Zwar stammen 2 weitere eingeschlossene Publikationen (Oinonen et al. 2000; Zwart van Rijkom et al. 2001) aus einer Embase-Recherche mit 153 Treffern. Aufgrund der weniger detaillierten Suchsyntax bei der Recherche in dieser und den anderen Datenbanken waren die Ergebnisse jedoch deutlich unspezifischer und deshalb wurde auf eine detaillierte Auflistung der Ausschlussgründe aus diesen weniger spezifischen Suchergebnissen verzichtet.

Die in Tabelle II-3 aufgelisteten Publikationen gaben keine Auskunft zu längerfristigen Kostenaspekten (> 6 Monate) bezüglich PTCA und Angioplastie im gegenseitigen Vergleich. Die genannten 45 Studien wurden im Rahmen der manuellen Auswahl während der Literaturrecherche nach Begutachtung von Abstract oder Volltext aussortiert. 27 dieser Publikationen bezogen sich auf andere Themenbereiche, die nicht im Fokus dieses Berichtes liegen: Brachytherapie (Baer & Erdmann 2001; Kotzerke et al. 2000; Schiele et al. 2001), Art des Gefäßzugangs (Mann et al. 2000; Wilentz et al. 1999), andere Vergleichstherapien (Ferraris & Ferraris 2001; Adele et al. 1998; Panchamukhi & Flaker 2000; Parmley 1999; Talley 1998; Bourassa 2000; Serruys et al. 2001), Zusatztechniken Doppler und IVUS (Dupouy et al. 1999; Berry et al. 2000a), direktes Stenting ohne Vordehnung (Briguori et al. 1999; Carrie et al. 2001; Ormiston et al. 2000; Webb 2000), Begleitmedikation (Kereiakes et al. 2000; Calver et al. 2000; Cannon 1999; Hillegass et al. 1999; Garachemani et al. 1998), Herzkatheterlabor-Kosten (Heuser et al. 2000; Cohen et al. 2000), Kosten ohne Effekte (Harper et al. 2000), Diffusionsrate der Technologie (Booth-Clibborn et al. 2000). Vier Artikel bezogen sich auf einen Follow-up-Zeitraum von weniger als sechs Monaten (PRICE Investigators 2001; Weintraub et al. 1999; Vaitkus et al. 1998; Cohen et al. 1999); zwei Publikationen enthielten Beschreibungen von Studienprotokollen ohne Studienergebnisse (van Dijk et al. 2000; Serruys et al. 1999); und 12 Publikationen waren Review- und Übersichtsartikel ohne ausreichende Angaben zu Kosten (Kelion et al. 1999; Kong et al. 1999; Marso et al. 1999; Santoro & Bolognese 2001; Szucs 1999; Werner & Figulla 2001; Ahmad 1999; Hoher & Hombach 1998; Marshall 1999; Cantor et al. 2000; Gandhi & Dawkins 1999; Goy & Eeckhout 1998).

Tabelle II-3: Auflistung der ausgeschlossenen Publikationen unter Angabe des Ausschlussgrundes

| Ausschlussgrund | Anzahl | Publikation (s. Literaturverzeichnis) |
|--|---------------|--|
| Andere Themenbereiche (Brachytherapie, Art des Gefäßzugangs, andere Vergleichstherapien, Zusatztechniken Doppler und IVUS, direktes Stenting ohne Vordehnung, Begleitmedikation, Kosten Herzkatheterlabor-Kosten, Kosten ohne Effekte) | 27 | (Mann et al. 2000; Wilentz et al. 1999; Baer & Erdmann 2001; Kotzerke et al. 2000; Schiele et al. 2001; Harper et al. 2000; Heuser et al. 2000; Ferraris & Ferraris 2001; Adele et al. 1998; Cohen et al. 2000; Panchamukhi & Flaker 2000; Parmley 1999; Talley 1998; Bourassa 2000; Serruys et al. 2001; Booth-Clibborn et al. 2000; Dupouy et al. 1999; Kereiakes et al. 2000; Berry et al. 2000a; Briguori et al. 1999; Carrie et al. 2001; Calver et al. 2000; Ormiston et al. 2000; Webb 2000; Hillegass et al. 1999; Garachemani et al. 1998; Cannon 1999) |
| Follow-up-Zeitraum < 6 Monate | 4 | (PRICE Investigators 2001; Weintraub et al. 1999; Vaitkus et al. 1998; Cohen et al. 1999) |
| Beschreibung von Studienprotokollen, ohne Ergebnisse | 2 | (van Dijk et al. 2000; Serruys et al. 1999) |
| Review- und Übersichtsartikel ohne ausreichende Angaben zu Kosten | 12 | (Kelion et al. 1999; Kong et al. 1999; Marso et al. 1999; Santoro & Bolognese 2001; Szucs 1999; Werner & Figulla 2001; Ahmad 1999; Hoher & Hombach 1998; Marshall 1999; Cantor et al. 2000; Gandhi & Dawkins 1999; Goy & Eeckhout 1998) |

II C.5.2 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien

Im folgenden Abschnitt erfolgt eine kurze Beschreibung aller eingeschlossenen Publikationen. Für die Kurzbeschreibungen wurde die Abfolge der Themenbereiche verwendet, wie sie in der Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien vorgegeben ist. Die wesentlichen Punkte der einzelnen Studien wie Fragestellung, Methodik und Ergebnisse sollen mit Hilfe dieses einheitlichen Rahmens knapp und übersichtlich dargestellt werden.

Die übergeordnete Struktur, d.h. eine Unterteilung in eine 'Kurzbeschreibung' und eine 'Kurzbewertung', wurde dem früheren HTA-Bericht entnommen. Die Kurzbeschreibung stellt hierbei eine Zusammenfassung der dargestellten Methoden und der berichteten Ergebnisse der Studie in den wichtigen übergreifenden Themenbereichen dar; die Kurzbewertung erfolgt im Sinne eines kritischen und bewertenden Kommentars und ordnet die Studie in den Gesamtkontext des untersuchten Themas ein. Die 'Kurzbewertung' wurde im folgenden umbenannt zu 'Kommentar'. Dieser 'Kommentar' enthält für jede Studie Bemerkungen zu zentralen Aspekten der Studienqualität. Im letzten Abschnitt erfolgte jeweils eine Einschätzung zu Relevanz und Übertragbarkeit der Studie in bezug auf das deutsche Gesundheitswesen.

Die Kurzberichte werden getrennt nach den Indikationsbereichen "elektiven Intervention bei chronischer KHK" und "Intervention bei akutem Myokardinfarkt" besprochen.

Um ein vollständiges Bild zu allen für das bearbeitete Thema relevanten Studien zu geben, werden die Zusammenfassungen aus dem früheren HTA-Bericht von Kochs, Welte und Leidl im Anhang (II-3, II-4, II-5) dieses Berichts wiedergegeben (Kochs et al. 1999).

II C.5.2.1 Studien zur elektiven Intervention bei chronischer KHK

Cohen DJ. Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapies. Evaluation of the cost-effectiveness of coronary stenting: a societal perspective. American Heart Journal 1999;137:133-7.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Dieser kurze Übersichtsartikel beschreibt eigene Kosten-Effektivitäts-Berechnungen bezüglich Stenting vs. Angioplastie.

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie enthält Komponenten eines Entscheidungsanalysemodells und besteht aus einem Review der wichtigsten bis dahin vorliegenden Kostenstudien zum Thema. Der Zeithorizont der Kostenbetrachtungen beträgt ein Jahr. Bei den Studienpopulationen aus Primärstudien, auf die zurückgegriffen wird, handelt es sich um nord-

amerikanische und europäische Patienten mit symptomatischer Eingefäßkrankung. Bei den in einer Übersichtstabelle präsentierten Artikeln greift der Autor auf Studien zurück, die mit Daten von 1989 bis 1996 arbeiten. Die einzige randomisierte Studie stammt aus Daten von 1991 bis 1993 und wurde 1995 vom Autor selbst publiziert (Cohen et al. 1995). Zusätzliche Effektdaten fließen aus der Pilotstudie zur Benestent-II-Studie ein.

Gesundheitseffekte

Dieses Modell verwendet gepoolte Effektdaten aus den Studien Benestent I und STRESS. Bei den Effektdaten handelt es sich um angiographische Restenoseraten.

Kosten

Es werden Daten zu direkten Krankenhaus- und Interventionskosten aus verschiedenen Studien referiert. Für die Kosten-Effektivitäts-Berechnungen kommen die direkten Kosten der gesamten medizinischen Behandlung zur Anwendung; sie stammen aus einer ökonomischen Substudie zur STRESS-Studie (Cohen et al. 1995). Die Angaben erfolgen in U.S.-Dollar.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Die Kosten für Stenting betragen durchschnittlich US\$ 33.700/QALY; die Kosten pro zusätzlich 1 Jahr ereignisfrei Überlebenden betragen US\$ 8.000. Abhängig von Indikation und Prognose steigen die Kosten allerdings bei Patienten mit geringem Risiko für eine Restenose auf US\$ 200.000 /QALY.

Behandlung von Unsicherheiten

In einer multivariaten Sensitivitätsanalyse wird graphisch die je nach Indikation und Patientenvoraussetzungen potenziell stark schwankende Kosten-Effektivität dargestellt. Es werden Variationen bezüglich der Häufigkeit akuter Gefäßverschlüsse und der Häufigkeit von Restenosen berechnet. Liegen die Kosten für Stenting durchschnittlich etwa bei US\$ 33.700/QALY, so steigen sie unter ungünstigen Bedingungen, d.h. bei ohnehin geringem Restenoserisiko, auf bis zu US\$ 200.000/QALY an.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Insgesamt wird Stenting als teurer als alleinige PTCA, aber bei besserer medizinischer Wirksamkeit als kosten-effektiv dargestellt. Der Artikel beschreibt eine potenziell stark schwankende Kosten-Effektivität von Stentimplantation abhängig von Zielgefäß(en) und anderen Kriterien. Er bezeichnet Stenting je nach Indikation und Stentpreisen als möglicherweise kosten-effektiv, geht aber grundsätzlich von höheren Langzeitkosten als für konventionelle Angioplastie aus. Für die Zukunft stellt der Artikel bei fallenden Preisen für Stents eine zunehmende Kosten-Effektivität der Stentimplantation in Aussicht.

Kommentar

Stentspezifische Spätkomplikationen wie In-Stent-Restenosen sind nicht berücksichtigt. Zwar sind die Kostenberechnungen nur in groben Zügen dargestellt, basieren jedoch auf detaillierten früheren Evaluationen. Obwohl sich die Berechnungen weitgehend auf die Daten einer einzelnen amerikanischen Studie stützen (teilweise aus dem Zeitraum 1991 bis 1993, STRESS-Studie), dürften die Ergebnisse bezüglich Ihrer Größenordnung für die Entscheidungsfindung im deutschen Kontext als relevant angesehen werden.

Farshid A, Leong B, Pitney M, et al. Impact of an aggressive stenting strategy on initial and one-year follow-up costs in patients undergoing coronary angioplasty. Australian & New Zealand Journal of Medicine 1999;29:243-8.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Diese Studie vergleicht Effekte und Kosten einer so genannten 'aggressiven' Stenting-Strategie mit einer 'konservativen' Strategie. Klinische Folgeereignisse und Kosten wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten verfolgt. Kosten und Gesundheitseffekte werden getrennt berichtet; eine Verbindung beider Aspekte zu einer Kosten-Effektivitäts-Analyse erfolgt nicht. Als Perspektive wird eine gesellschaftliche Perspektive angegeben.

Studiendesign und Studienpopulation

Farshid et al. wählten für ihre Studie Zeiträume in 1995 und 1996 aus, in welchen sie die Patienten ihrer Klinik jeweils nach konservativer bzw. 'aggressiver' Stenting-Strategie behandelten. Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie. Das Studienzentrum ist ein Krankenhaus der tertiären Versorgungsstufe in Sydney, Australien. Bis einschließlich 1995 wurden an diesem Zentrum Stents hauptsächlich in Notfällen wie akutem oder drohendem Gefäßverschluss oder schwerer Dissektion während PTCA verwendet. Ab 1996 wurden Stents in Anbetracht veröffentlichter Studienergebnisse auch in allen Gefäßen mit >2,5mm Referenzdurchmesser und suboptimalem PTCA-Ergebnis (Rest-Stenose >20%) eingesetzt. Dieses Vorgehen entspricht in etwa der Strategie des Provisional Stenting in anderen Studien. Die Stenting-Rate stieg dadurch von 22,5 auf 66,1%. Entsprechend ihres Designs als Beobachtungsstudie waren die Behandlungsgruppen nicht randomisiert. Die Studie untersuchte Patienten mit Ein- oder Mehrgefäßerkrankungen, Durchschnittsalter ca. 62 Jahre, überwiegend männlich, mit einem Anteil instabiler koronarer Syndrome von 25 bis 34%.

Gesundheitseffekte

Die Rate an Wiederholungseingriffen in den ersten 12 Monaten nach initialer Intervention wurde nach Art des Eingriffs erfasst: erneute Angiographie, erneute perkutane Intervention, oder Bypass-Operation. Alle konsekutiven PTCA- oder Stent-Patienten im Zeitraum von Juni bis Dezember 1996 wurden verglichen mit allen Patienten mit erfolgreicher Ballondilatation oder Stentimplantation aus dem Zeitraum von

Juni bis Dezember 1995. Die Vergleichsgruppen waren in ihren Grundcharakteristika (Alter, Geschlecht, Anzahl betroffener Gefäße) vergleichbar, allerdings waren 1995 9% Diabetiker eingeschlossen, 1996 nur 5%.

Kosten

Direkte Kosten der Krankenhausbehandlung wurden abhängig von der Aufenthaltsdauer erfasst; die zugrundeliegenden Kostenangaben stammen aus krankenhauserinternen Durchschnittsdaten. Die Kosten der Behandlung im Herzkatheterlabor entstammen einer Bottom-Up-Erfassung bezüglich des verbrauchten Materials. Die Angaben erfolgen in australischen Dollar von 1997.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Eine perkutane Reintervention wurde bei den Patienten aus 1995 und 1996 in 11,8% bzw. 6,5% ($p=0,011$) der Fälle durchgeführt, ein CABG in 4,3% bzw. 2,5% (nicht signifikant = n.s.). Die Zahlen für alle Arten von Zielgefäßrevaskularisation lagen bei 14,7% bzw. 8,5% ($p=0,0075$). Nach 12 Monaten betrugen die Gesamtkosten der 1995 Behandelten A\$ 5.972 pro Patient, die der 1996 Behandelten A\$ 5.994 (n.s.).

Behandlung von Unsicherheiten

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Die Autoren weisen darauf hin, dass auch in der Gruppe mit 'aggressiver' Stenting-Strategie nicht alle Patienten Stents erhielten. Dagegen erhalten in randomisierten klinischen Studien meist alle Patienten einer Vergleichsgruppe Stents (hier als 'universelles Stenting' bezeichnet). Im Vergleich dazu macht aber die Vermeidung von Stentimplantationen bei Patienten mit ohnehin gutem angiographischem PTCA-Ergebnis die 'aggressive' Stenting-Strategie wesentlich kosten-effektiver als eine 'universelle' Stenting-Strategie.

Die Schlussfolgerung der Autoren lautet, eine aggressive Stenting-Strategie sei der konservativen Strategie klinisch überlegen und wegen annähernd gleichen Gesamtkosten nach 12 Monaten sei sie auch kosten-effektiv.

Kommentar

Die Gruppe der 1995 Behandelten schien eine teils retrospektive Betrachtung zu erfahren, während die 1996 initial Behandelten eine prospektive Betrachtung erfuhren. Bei der Beurteilung bezüglich Restenose oder Revaskularisation lag somit keine Verblindung vor, so dass ein Operator- und Untersucher-Bias deshalb nicht auszuschließen ist. Hinzu kommt, dass die Behandlungsgruppen sich nicht nur nach der zu untersuchenden Intervention unterschieden: 1995 wurde mehr als die Hälfte der Stent-Patienten noch voll antikoaguliert, was 1996 durch Ticlopidin ersetzt wurde. Die vermutlich dadurch bedingten längeren Krankenhausaufenthalte wurden in der

Analyse jedoch als Kostenbelastung für die 'konventionelle' Therapie gewertet, weil sich die dadurch verlängerte Aufenthaltszeit der Stent-Patienten in durchschnittlich höheren initialen Behandlungskosten niederschlägt. Die entstehende Verzerrung des Kostenergebnisses dürfte allerdings bei höchstens A\$ 160 liegen; in dieser Höhe lag der Unterschied der initialen Krankenhauskosten ohne Intervention. Weiterhin waren 1995 9% Diabetiker eingeschlossen, 1996 nur 5%. Da Diabetiker hohe Restenoseraten aufweisen können (Kastrati et al. 1997), könnte allein dieser Unterschied in den Patientencharakteristika bereits einen Anteil des Rückganges der TLR-Rate von 14,7% auf 8,5% erklären. Im Gegensatz dazu könnte sich die höhere Rate instabiler koronarer Syndrome in der Kohorte von 1996 (34 vs. 25%) allerdings negativ auf deren Ergebnisse ausgewirkt haben. Die Autoren geben an, als Perspektive die Kosten für die Gesellschaft beurteilen zu wollen. Tatsächlich erfasst werden jedoch nur direkte stationäre Versorgungskosten, so dass allenfalls eine partielle gesellschaftliche Perspektive realisiert wird. Trotz der genannten Kritikpunkte handelt es sich um eine klar strukturierte Studie mit deutlich unterschiedlichen Ergebnissen in den Vergleichsgruppen. Die gemessenen Effekte fallen eindeutig positiv für 'aggressives' Stenting aus. Sie kommen mit vernachlässigbaren Kostenunterschieden zustande, sodass diese Studie für die Kosten-Effektivität von vermehrter Stentanwendung spricht.

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland ist möglich. Die Vermutung liegt nahe, dass ein ähnlicher Umschwung in der Stenting-Strategie mit vergleichbaren Ergebnissen wie in dieser Studie generell auch im deutschen Gesundheitswesen zu erwarten ist, so dass diese Studie als für den deutschen Kontext relevant einzustufen ist.

Ikeda S, Bosch J, Banz K et al. Economic outcomes analysis of stenting versus percutaneous transluminal coronary angioplasty for patients with coronary artery disease in Japan. Journal of Invasive Cardiology 2000;12:194-9.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Diese Studie vergleicht Gesundheitseffekte und Kosten von reiner PTCA gegenüber Stenting unter den Verhältnissen des japanischen Gesundheitsversorgungssystems. Die Modellberechnungen beziehen sich auf einen Zeitraum von drei Jahren. Die Perspektive wird als gesellschaftliche angegeben. Kosten und Effekte werden einander gegenübergestellt; eine Synthese von Kosten und Effekten im Sinne einer Kosten-Effektivitäts-Analyse erfolgt nicht.

Studiendesign und Studienpopulation

Es handelt sich um ein entscheidungsanalytisches Modell. Für die Effektdaten wird auf publizierte Ergebnisse aus Primärstudien und auf aktuelle Schätzungen japanischer Experten zurückgegriffen. Zielpopulation sind japanische Patienten mit KHK, wobei in Japan laut dieser Studie CABG selten angewendet wird und deshalb für die Angioplastie ein erweitertes Indikationsgebiet gilt. Das Setting der Studie wird be-

stimmt von den genannten Expertenschätzungen, die aus 3 tertiären japanischen Versorgungszentren stammen.

Gesundheitseffekte

Zielgröße ist ereignisfreies Überleben nach 1, 2 und 3 Jahren. Als Effektdaten dienen Ergebnisse aus Teilen der BENESTENT II-Studie sowie aus einem Consensus dreier japanischer Experten. Grundlage des Consensus zu diesen Effektdaten waren Erhebungen an 1.095 Patienten an drei japanischen Kliniken innerhalb eines Jahres. Die Ausgangsdaten für die im Modell angenommenen Gesundheitseffekte unterscheiden sich zwischen PTCA und Stenting stark. Die Beschreibung einer Literatursuche, von Methoden der Datenextraktion, oder einer Bewertung der verwendeten Primärstudien erfolgt nicht. Effektmaß für die ökonomische Analyse waren die durchschnittlichen Gesamtkosten der Behandlung nach 3 Jahren.

Kosten

Ausgewertet werden direkte Kosten der Krankenhausbehandlung, der Intervention, und stationärer Nachbehandlungen. Kostendaten werden aus verschiedenen Quellen bezogen: einerseits aus Abrechnungen o.g. Kliniken, andererseits aus bestimmten Kostenerstattungsbeträgen des japanischen Krankenversicherungssystems, ferner aus Expertenangaben in strukturierten Interviews. Die so erhaltenen Fallkosten werden tabellarisch dargestellt. Die Kostenangaben erfolgen in Yen.

Diskontierung

Eine Diskontierungsrate von 3% wurde verwendet.

Ergebnisse

Die Annahmen für die Gesundheitseffekte gehen bei 45,0% der PTCA- vs. 28,0% der Stent-Patienten von einer perkutanen Reintervention innerhalb eines Jahres aus, 4,4% bzw. 2,1% erhielten eine Bypass-Operation, 6,6% bzw. 1,0% erlitten einen Myokardinfarkt, und die Mortalität liege bei 4,4% bzw. 1,5%. Ereignisfreies Überleben liegt nach einem Jahr bei 39,6% der PTCA- und 67,4% der Stent-Patienten vor. Für einen Zeitraum von 3 Jahren gehen die Annahmen von folgenden Gesundheitseffekten aus: 50% der PTCA- vs. 30,5% der Stent-Patienten erhalten eine perkutane Reintervention, 5,4% bzw. 3,1% erhalten eine Bypass-Operation, 10,6% bzw. 5,0% erleiden einen Myokardinfarkt, und die Mortalität liegt unverändert bei 4,4% und 1,5%. Ereignisfreies Überleben läge nach 3 Jahren bei 68,4% der PTCA- und 40,1% der Stent-Patienten vor. Die Kosten der PTCA- bzw. Stent-Strategie liegen laut Modellberechnung nach 1 Jahr bei ¥ 1.955.633 bzw. ¥ 1.907.960, nach 3 Jahren bei ¥ 2.117.583 bzw. ¥ 2.070.684.

Behandlung von Unsicherheiten

Eine Sensitivitätsanalyse mit Variation der Restenoserate unter PTCA soll zeigen, dass diese um mindestens zehn Prozentpunkte sinken müsste, um PTCA ähnlich kosten-effektiv wie Stenting zu machen.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Die Modellberechnungen kommen zu dem Ergebnis, dass Stenting bei ungefähr gleichen Kosten deutlich bessere Gesundheitseffekte erbringt, also deutlich kosteneffektiver ist. Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass Stenting die überlegene Behandlungsstrategie bei KHK sowohl aus klinischer als auch ökonomischer Sicht darstellt.

Kommentar

Die Kostenangaben beruhen auf Schätzungen, und für die Kalkulationen wurden teilweise stark vereinfachende Annahmen gemacht (Verwendung von Kostenerstattungssätzen anstelle von tatsächlich entstandenen Kosten). Die Ausgangsdaten für die angenommenen Gesundheitseffekte stellen sich so einseitig positiv für Stenting dar, dass PTCA ohne Stenting unabhängig von einer Kostenbetrachtung aus medizinischen Gründen nicht akzeptabel wäre: dreifach erhöhte Todesrate im ersten Jahr, doppelte Zahl an Bypass-Operationen, 6,6-fach höhere Herzinfarktrate. Die sehr niedrigen Raten ereignisfreier Patienten nach einem Jahr (39,6% bei PTCA-Patienten, 67,4% bei Stent-Patienten) werden im einleitenden Text erklärt mit dem spezifisch japanischen Vorgehen, Bypass-Operationen soweit als möglich zu vermeiden, so dass durchschnittlich kränkere Patienten mit perkutanen Interventionen behandelt würden.

Die Studie ist zur Entscheidungsfindung im Rahmen der deutschen Gesundheitsstrukturen wenig geeignet, da die Ergebnisse weitgehend auf Expertenschätzungen bezüglich der Gesundheitseffekte der Alternativtherapien beruhen. Diese Schätzungen sind für Japan spezifisch aufgrund einer angeblich generell anderen Revaskularisierungsstrategie mit Vermeidung von Bypass-Operationen und Bevorzugung von perkutanen koronaren Interventionen. Deshalb sind sie nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragbar.

Kobayashi Y, De Gregorio J, Yamamoto Y, et al. Cost analysis between stent and conventional balloon angioplasty. Japanese Circulation Journal 2000;64:161-4.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Unter Berücksichtigung japanischer Kostenstrukturen werden die Kosten der KHK-Behandlung mittels konventioneller PTCA denen bei Verwendung von Stents gegenübergestellt. Die Perspektive wird nicht explizit genannt. Der Zeithorizont der Studie wird nicht genannt. Kosten und Effekte werden einander gegenübergestellt; eine Kosten-Effektivitäts-Analyse wird nicht durchgeführt.

Studiendesign und Studienpopulation

Es handelt sich um eine Kostenmodellierungsstudie. Die Outcome-Daten der amerikanischen STRESS-Studie (Fischman et al. 1994) werden auf Japan angewandt.

Gesundheitseffekte

Den Kostenberechnungen liegen Effektdaten aus der STRESS-Studie zugrunde (u.a.: TVR-Rate nach PTCA 21%, nach Stent 15%).

Kosten

Für die Kostenberechnungen wurde das Mengengerüst der STRESS-Studie verbunden mit japanischen Stückkosten. Die Angaben für Stückkosten stammen aus den Kosten für die Routineversorgung an einem einzelnen japanischen Universitätskrankenhaus. Das Kostenmodell enthält einige vereinfachende Annahmen: die Aufenthaltsdauer wird für beide Gruppen auf sieben Tage festgesetzt; unmittelbare Komplikationen werden als so selten und geringfügig geschildert, dass sie für die Kostenberechnung vernachlässigt werden können; die Kosten für ambulante Nachsorge wurden nicht berücksichtigt. Effektmaß für die ökonomische Analyse sind die durchschnittlichen Gesamtkosten der Behandlungsalternativen. Die Kostenangaben erfolgen in Yen.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Zugrundegelegt werden TLR-Raten von 21% bei PTCA- und 15% bei Stent-Patienten. Die Modellrechnung führt zu Gesamtbehandlungskosten von ¥1.188.583 bei PTCA (Revaskularisation ebenfalls PTCA), ¥1.279.848 bei PTCA und Restenosebehandlung mit Stents, und ¥1.564.238 bei sofortiger Anwendung von Stents.

Behandlung von Unsicherheiten

Sensitivitätsanalysen werden nicht durchgeführt. Es wird lediglich auf die Marktentwicklung bei Stentpreisen verwiesen und ein Rückgang der Preise erwartet.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Ethische Versorgungsaspekte werden diskutiert, enden jedoch im Zwiespalt: so erscheint es den Autoren trotz der als mangelhaft dargelegten Kosten-Effektivität ethisch bedenklich, die Verwendung von Stents bei deren nachgewiesener klinischer Überlegenheit einzuschränken.

Kommentar

Zusammenfassend erscheint die Verwendung von Stents unter anderem aufgrund der höheren Preise in Japan für Herzkatheterlabor-Verbrauchsmaterialien deutlich weniger kosten-effektiv als in den U.S.A. Die Ergebnisse dieser Studie besitzen allerdings wenig Relevanz für die Darstellung der Verhältnisse in Deutschland. Sie gründen sich zwar auf amerikanische Gesundheitseffektdaten, die möglicherweise auf Deutschland übertragbar sind, orientieren sich aber an spezifisch japanischen Gegebenheiten bezüglich Kosten- und Versorgungsstrukturen.

Meads C, Cummins C, Jolly K, et al. Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review. Health Technology Assessment (Southampton, UK) 2000;4:1-153.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Dieser Health Technology Assessment-Bericht vergleicht Effekte und Kosten koronarer Stents mit PTCA und mit CABG. Es wird die Perspektive des staatlichen Gesundheitswesens von Großbritannien (National Health Service, NHS) eingenommen. Der Zeithorizont der analysierten Studien zu Kostenaspekten liegt zwischen 7 Monaten und 3 Jahren. Besprochen werden Studien, die Kosten berichten, sowie solche mit Kosten-Effektivitäts-Analysen oder mit Kosten-Nutzen-Analysen. Studien, die Kosten und Effekte ohne Berechnung einer KEA oder KNA gegenüberstellten, wurden nicht eingehend analysiert, da es sich bei ihnen meist um Beobachtungsstudien handelte, bei welchen die Vergleichbarkeit der Vergleichsgruppen nicht gewährleistet war.

Studiendesign und Studienpopulation

Der HTA-Bericht enthält Synthesestudien zu medizinischen und ökonomischen Aspekten des Vergleiches von Stents mit PTCA. Zu den Ergebnissen von Stenting vs. PTCA enthält er diverse Meta-Analysen bezüglich verschiedener Zielgrößen (Tod, CABG, MI, Restenoseraten). Die Kosten von PTCA vs. Stenting werden anhand von Kostenstudien, Kosten-Effektivitäts-Analysen und Kosten-Nutzen-Analysen verglichen. Eingeschlossen waren aus Sicht des HTA-Berichtes alle Patienten mit subakuter KHK und akutem Myokardinfarkt, allerdings fanden sich zu letzterem Bereich keine Studien, die Aussagen zu den Kosten erlaubt hätten.

Gesundheitseffekte

Verglichen wurden die Effekte bezüglich Tod, MI, CABG, und Restenoseraten. Es wurden keine Studien berücksichtigt, die vor 1996 publiziert wurden, um veraltete Therapieregime möglichst auszuschließen. Die Literatursuche bezog sich auf Reviews und andere HTA-Berichte sowie randomisierte klinische Studien zum Thema. Gesucht wurde in Literaturdatenbank wie Medline, Embase, NHS EED, York HTA, in allgemeinen Internetsuchmaschinen, per Expertenbefragung und per Handsuche in Konferenzabstrakts und aktuellen Fachzeitschriften. Zu den Gesundheitseffekten wurden Meta-Analysen durchgeführt und graphisch dargestellt. Die Kostenergebnisse der verglichenen Studien werden tabellarisch gegenübergestellt und im Text besprochen. Hierzu werden 5 reine Kostenstudien, 6 Kosten-Effektivitäts-Analysen (Kosten pro ereignisfreies Überleben) und 6 Kosten-Nutzen-Analysen (Kosten pro QALY) verglichen.

Kosten

Die KEA berücksichtigen meist nur direkte Kosten. Manche der reinen Kostenstudien berücksichtigen auch indirekte Kosten ('wider costs'). Die Ergebnisse der KEA sind i.A. günstiger für Stenting als die der KNA. Dies liege vermutlich daran, dass die KEA häufiger Bottom-Up-Kosten erfassten, während die KNA oft lediglich Preise erfass-

ten, welche wichtige Gesichtspunkte der Kostenverhältnisse außer Acht ließen. KEA liegen meist nahe am Bereich der Kostenneutralität von Stenting und PTCA; KNA liegen dagegen meist im Bereich von £ 20.000 bis £ 30.000 pro QALY, in Sensitivitätsanalysen z.T. auch erheblich darüber (bis £ 772.000 pro QALY). Die mangelnde Darstellung der Herkunft der Kostendaten wird für die meisten Studien kritisiert; die Herkunft der Effektdaten ist meist deutlich besser beschrieben. Alle Kostenangaben erfolgen in britischen Pfund, U.S.-Dollar oder holländischen Gulden.

Diskontierung

Diskontierungsraten werden nicht besprochen.

Ergebnisse

Bezüglich des Gesundheitseffekte ergibt sich bei subakuter KHK ein klarer Vorteil für die Verwendung von Stents bezüglich der Vermeidung von MACE (OR 0,68); den Hauptanteil hieran trägt die verringerte Rate an Reinterventionen (OR 0,57). Ein Vorteil für andere Zielgrößen (Tod, MI, CABG oder Angina pectoris) kann nicht sicher abgeleitet werden. Bei der Behandlung von akuten Myokardinfarkten ergibt sich ebenso ein ähnlicher Vorteil bei der Vermeidung von MACE (0,39), wobei auch hier die verringerte Rate an Reinterventionen den Hauptanteil beiträgt (OR 0,44). Ein Vorteil für andere Zielgrößen kann ebenfalls nicht sicher abgeleitet werden.

Die Kosten für ereignisfreies Überleben variieren in den ausführlich dargelegten Kosten-Effektivitäts-Analysen für Stentimplantation zwischen Dfl 14.430 und Dfl 29.000; eine britische Studie liegt mit £ 5.840 auch etwa in diesem Bereich; die Beträge für PTCA liegen zwischen Dfl 19.989 und Dfl 27.271, bzw. bei £ 6.010. Die relativen Unterschiede liegen zwischen +38% und -31% für Stentimplantation im Vergleich zu PTCA, bei einem Zeithorizont zwischen 7 Monaten und 3 Jahren. Die Angaben der dargelegten Kosten-Nutzen-Analysen liegen weitgehend im Bereich von £ 20.000 bis £ 30.000 pro QALY, streuen aber zwischen £ 6.812 und £ 250.000 pro QALY; in den Sensitivitätsanalysen der einzelnen Studien sogar bis £ 772.000 pro QALY.

Behandlung von Unsicherheiten

Unsicherheiten der Analyse werden im Zusammenhang mit den Sensitivitätsanalysen der Einzelstudien besprochen, aber auch im Gesamtrahmen der Untersuchung. Beispielsweise wird auf die unterschiedlichen Ergebnisse der KEA gegenüber den KNA eingegangen.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Das Fazit der Autoren lautet, die elektive Verwendung von Stents bei subakuter KHK sei zwar zunächst teurer als PTCA, diese Kosten würden aber im weiteren Verlauf weitgehend eingespart werden. Zu Kosten-Effektivität der Verwendung von Stents bei akutem Myokardinfarkt hingegen ließen sich aufgrund mangelnder Daten keine Schlussfolgerungen ziehen. Auch die Evidenzlage zum Provisional Stenting sei nicht ausreichend, um eine Entscheidung treffen zu können.

Kommentar

Die Studie wird teils geprägt von Beiträgen der Industrie ('industry submissions'). Aufgrund der nicht-öffentlichen Informationen dieser Beiträge existieren zwei Versionen dieses HTA-Berichts, der hier nur anhand der öffentlich zugänglichen Version besprochen werden konnte.

Insgesamt bietet diese Studie für das Gesundheitswesen Großbritanniens einen guten Überblick zum Thema. Sie ist klar strukturiert und enthält eine Reihe von Meta-Analysen zu den Gesundheitseffekten bezüglich verschiedener Vergleichsparameter. Die Argumentation der Autoren ist zum Teil direkt an den Kontext und die Bedingungen des NHS geknüpft, z.B. bezüglich der Aspekte des Zugangs zu einer Wiederholungsbehandlung. Aufgrund des mangelnden Zugangs ergibt sich hier eine besondere Wichtigkeit der Vermeidung von Reinterventionen, wie dies durch die Verwendung von Stents möglich ist. Da diese Argumentation im deutschen Versorgungskontext nicht durchgängig greift, sind die Schlussfolgerungen der Autoren für Deutschland nur eingeschränkt relevant. Ferner sind die finanziellen und organisatorischen Strukturen der beiden Gesundheitssysteme verschieden, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse weiter einschränkt. Von diesen Argumenten abgesehen erscheinen die detaillierten Ergebnisse dieses HTA-Berichtes in ihrer Gesamtheit relevant für Deutschland und unterstützen damit bedingt die Evidenz für den Einsatz von Stenting.

Oinonen MJ, Akhras KS, Chen C, et al. Clinical and economic outcomes of coronary angioplasty alone or in combination with stents in academic health centers: A retrospective database analysis. Value in Health 2000;3;253-260.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Fragestellung dieser Studie war der Vergleich der Outcomes von Stenting und konventioneller PTCA sowie der Vergleich der Kosten nach 1 Jahr. Als Perspektive wird explizit die des Gesundheitssystems angegeben. Die Studie enthält eine Kosten-Effektivitäts-Analyse.

Studiendesign und Studienpopulation

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse einer Datenbank mit Patienten- und Behandlungsdaten aus 60 U.S.-amerikanischen akademischen medizinischen Einrichtungen in 32 Bundesstaaten. Die Daten stammen aus 1996 und 1997 und beinhalten 27.020 Patienten, wovon 13.254 mit Stentimplantation, und 13.766 mit konventioneller PTCA versorgt worden waren. 1996 hatten 41% der Patienten Stents erhalten, 1997 waren dies 57%. Zirka 40% waren Notfallpatienten. 36% (Stent) bzw. 41% (PTCA) waren als frische Myokardinfarkte codiert. Die verwendeten statistischen Auswertungsverfahren werden angegeben und beinhalten u.a. Verfahren der multivariaten logistischen Regression.

Gesundheitseffekte

Untersuchte Zielgrößen waren Mortalität im Krankenhaus während initialem sowie weiteren Aufenthalten, die Häufigkeit von stationärer Wiederaufnahme, von Revaskularisationsbehandlungen, und die Länge des Aufenthaltes. Weitere Zielgrößen waren die Kosten des initialen und eventueller weiterer Krankenhausaufenthalte. Durch die Gegebenheiten der Datenbank konnten ambulante Behandlungen nicht verfolgt werden. Ebenso lagen keine Informationen über Outcomes außerhalb des Krankenhauses vor. Auch konnten Behandlungen an anderen als den teilnehmenden Krankenhäusern nicht verfolgt werden. Eingeschlossen in die Untersuchung waren alle Patienten, deren Behandlungskodierung einer bestimmten Auswahl an Kodierungen angehörte. Dazu zählten sowohl chronische als auch akute Manifestationen der KHK. Ausgeschlossen waren Patienten mit eindeutigen Kodierungsinkonsistenzen, und Patienten mit Revaskularisationen innerhalb der letzten sechs Monate. Bei der Auswertung wurde adjustiert für bestimmte grundlegende Patientencharakteristika.

Kosten

Kosten wurden erfasst anhand der Abrechnungsdaten der Krankenhäuser, wobei mittels CCRs (cost-to-charge ratios) eine Umrechnung auf tatsächliche Kosten angestrebt wurde. Es wurden nur direkte Kosten der Behandlung erfasst. Kostenangaben erfolgen in U.S.-Dollar.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Im Ergebnis betrug die Mortalität der initialen Behandlung bei Stent-Patienten 1,7%, bei PTCA 2,7% ($p < 0,001$), nach Wiederaufnahme war sie dagegen ähnlich (0,9% vs. 0,8%; n.s.). Die Wiederaufnahme zur erneuten Revaskularisation erfolgte innerhalb eines Jahres bei 7,4% der Stent- und 8,5% der PTCA-Patienten ($p = 0,001$). Die Raten für Bypass-Operation nach Erstbehandlung: 1,4% bei Stent-, 2,6% bei PTCA-Patienten ($p < 0,001$). Bezüglich der Kosten errechnen sich zusätzliche Behandlungskosten pro Stent-Patienten von US\$ 1.409. Um einen Todesfall zu verhindern, müssten 106 Patienten mit Stent behandelt werden. Rechnerisch ergibt sich damit für den Einsatz von Stenting ein Betrag von US\$ 149.354 pro gerettetem Leben.

Behandlung von Unsicherheiten

Eine einfache Sensitivitätsanalyse ergab, dass Stenting gegenüber alleiniger PTCA die Lebenserwartung um mindestens 3 Jahre erhöhen müsste, damit ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis \leq US\$ 50.000 pro gerettetes Lebensjahr erreicht wird.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Die Autoren machten eine Liste zutreffender Einschränkungen geltend, die sich auf die Problematik der eingeschränkten Datenlage beziehen, u.a. dass keinerlei Daten zur Verwendung von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten vorlagen, dass Patienten nur innerhalb der teilnehmenden Krankenhäuser verfolgt werden konnten,

Ereignisse außerhalb der Krankenhäuser nicht erfasst wurden, keine Randomisierung stattfand, keine Unterscheidung zwischen TVR oder Revaskularisation an anderer Stelle möglich war, und Fehlkodierungen vorgelegen haben können. In der Schlussfolgerung stellen die Autoren fest, dass Stents effektiv sind in der Behandlung von plötzlichen Gefäßverschlüssen und Prävention von Restenosen während bzw. nach PTCA. Sie sind zudem mit einer Reduktion der Krankenhausmortalität während der initialen Behandlung assoziiert. Die zusätzlichen Kosten für Stentpatienten (US\$ 1.409) werden erwähnt, weitere Aussagen zur Kosten-Effektivität werden in der Schlussfolgerung nicht erwähnt.

Kommentar

In der Interpretation dieser Studie sind tatsächlich aufgrund des Designs einer retrospektiven Datenbankauswertung vielerlei Einschränkungen zutreffend (eingeschränkte Datenlage, keine Daten zur Verwendung von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten, Follow-up nur innerhalb der teilnehmenden Krankenhäuser, kein Follow-up ambulanter Behandlungen, keine Randomisierung, keine Unterscheidung zwischen TVR und Revaskularisation an anderer Gefäßlokalisierung, mögliche Fehlkodierungen). Diese führen letztlich dazu, dass der Studie bezüglich des wahren Outcomes über einen Nachfolgezeitraum von 1 Jahr eine eingeschränkte Aussagekraft zukommt. Sie schließt -- ohne zu unterscheiden -- verschiedene Indikationsbereiche mit ein, so dass keine Unterscheidung der Wirksamkeit in einzelnen Unterbereichen möglich ist (z.B. Wirksamkeit nach akutem MI). Einige der dargestellten Outcomes gehen an praktischen Anforderungen vorbei. So ist die unmittelbare Komplikationsrate einer Nachbehandlung für den Vergleich über den Zeitraum eines Jahres vermutlich vergleichsweise unbedeutend, wenn keinerlei weitere Daten zu Ereignissen auch außerhalb des Krankenhauses vorliegen. Ereignisse oder Nachbehandlungen außerhalb der einbezogenen Krankenhäuser konnten nicht verfolgt werden, so dass die Daten zwangsläufig lückenhaft sind, Art und Auswirkung der Datenlücken aber nicht abschätzbar sind. Allerdings sind die Patientenzahlen sehr hoch, ebenso die Anzahl der teilnehmenden Zentren. Auf diese Weise sind zufällige Fehler weniger wahrscheinlich, was sich auch in den hohen Signifikanzniveaus der Effektschätzer widerspiegelt. Bei den großen Fallzahlen erreichen allerdings selbst geringe prozentuale Unterschiede in den medizinischen Effekten hohe Signifikanzniveaus, ohne dass sich daraus notwendigerweise eine große klinische Relevanz ableiten würde. So ist z.B. der Unterschied in den Revaskularisationsraten der Vergleichsgruppen im Vergleich zu RCTs bemerkenswert gering (Stenting 7,4%, PTCA 8,5%), obwohl er mit $p=0,001$ hoch signifikant ist.

Die Übertragbarkeit und Relevanz der Studie für den deutschen Kontext sind insgesamt durch die o.g. Einschränkungen einer Datenbankauswertung, v.a. der fehlenden Randomisierung der Vergleichsgruppen, nicht gegeben.

Peterson ED, Cowper PA, DeLong ER, et al. Acute and long-term cost implications of coronary stenting. Journal of the American College of Cardiology 1999;33:1610-8.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Die Studie vergleicht die Ergebnisse und die Kosten koronarer Stenttherapie mit koronarer Ballonangioplastie. Der Zeithorizont beträgt 1 Jahr. Die Perspektive der ökonomischen Untersuchung wird nicht angegeben. Kosten und Gesundheitseffekte werden getrennt berichtet; eine Synthese der Ergebnisse zu einer Kosten-Effektivitäts-Analyse findet nicht statt.

Studiendesign und Studienpopulation

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie an 540 Patienten eines einzelnen amerikanischen Klinikums (Duke University). Die Studie vergleicht die Behandlungs- und Kostendaten in den Gruppen 'Koronarangioplastie' und 'Koronarstent' im Zeitraum von September 1995 bis Juni 1996. Stentpatienten erhielten zusätzlich Ticlopidin als Begleitmedikation; die zusätzliche Anwendung von Abciximab wurde in beiden Gruppen dem Arzt überlassen (Verwendung in 28% der Stent- und 35% (sic) der PTCA-Fälle). Die Daten stammen aus einem einzelnen tertiären amerikanischen Versorgungszentrum. Die Datenerhebung zum Follow-up über zwölf Monate erfolgte zunächst per Telefoninterview der Patienten; auf diese Weise erfasste Ereignisse wurden durch die Recherche in schriftlichen Unterlagen validiert.

Gesundheitseffekte

Zielgrößen der Untersuchung waren die Raten an erneuter stationärer Einweisung, an wiederholter Angiographie, erneuter Revaskularisation, Tod, Myokardinfarkt, Angina pectoris und Wiederaufnahme einer beruflichen Tätigkeit. Der Altersdurchschnitt der eingeschlossenen Patienten lag bei 61 Jahren. Ausschlusskriterien waren Anwendung zusätzlicher perkutaner Revaskularisationsverfahren, Gefäßdurchmesser <2,7 mm, anderer Stenttyp als Palmaz-Schatz, Stent-ungeeignete Läsionslokalisation, und stufenweise Revaskularisationsstrategie (staged revascularization). Nach diesen Kriterien wurden von 1.039 Patienten mit perkutaner Revaskularisation im Untersuchungszeitraum 497 ausgeschlossen. Die Auswertung der Patientengruppen unterschied nicht nach Intention-to-treat, da Intention-to-treat retrospektiv nicht bekannt war, sondern nur Daten zur tatsächlich abgelaufenen Behandlungsart vorlagen. Grundsätzlich waren auch Patienten berücksichtigt, die bereits früher Revaskularisationen erhalten hatten. In einer Untergruppe wurden nur Patienten mit de novo-Läsionen untersucht. Um für die Einflüsse von Ungleichheiten in den Patientenvergleichsgruppen zu adjustieren, wurden multiple Regressionsverfahren angewandt.

Kosten

Berücksichtigt wurden die direkten Kosten der initialen und wiederholten Krankenhausbehandlung, ambulanter koronarer Katheterisierung und Arzthonorare. Die Kostendaten für die Krankenhausbehandlung stammen aus einem klinikeigenen Abrechnungssystem und aus einer Datenbank des Herzkatheterlabors, in der der individuel-

le Ressourcenverbrauch vorlag. Die Kosten wurden aus beiden Datenbanken individuell nach Bottom-Up-Prinzip erfasst. Die Kosten von Nachbehandlungen an anderen Kliniken wurden nach einem Standardverfahren geschätzt. Die Kostenangaben erfolgen in U.S.-Dollar von 1996.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Nach 1 Jahr hatten 14% der Stent- und 30% der PTCA-Patienten eine erneute Revaskularisation erhalten (nach Behandlung von de novo-Läsionen 14% bzw. 31%). Bei 29% vs. 42% trat eine erneute stationäre Einweisung auf (nach de novo-Läsion 29% vs. 40%). Die Mortalität lag jeweils bei 3%. Myokardinfarkte erlitten 2% der Stent- und 5% der PTCA-Patienten. Angina war nach 1 Jahr bei 23% der Stent- und 29% der PTCA-Patienten aufgetreten. Wer vorher berufstätig war, war in 75% (Stent) vs. 63% (PTCA) nach 1 Jahr ebenfalls wieder berufstätig.

Die initiale Behandlung kostete bei Stent-Patienten durchschnittlich US\$ 14.802, bei Angioplastie-Patienten US\$ 11.534. Nach einem Jahr lagen die kumulativen Kosten bei US\$ 22.140 (Stent) und US\$ 22.571 (PTCA). Bei alleiniger Berücksichtigung von de novo-Läsionen ergaben sich Kosten nach 1 Jahr von US\$ 22.255 bzw. US\$ 21.810.

Behandlung von Unsicherheiten

Im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wurden Auswertungen von Patientengruppen mit engeren Einschlusskriterien durchgeführt. Statt aller Revaskularisationen wurden nur Zielgefäßrevaskularisationen ausgewertet, oder nur der Verlauf von Patienten mit erstmaliger Revaskularisation. Grundlegende Unterschiede in den Ergebnissen von Behandlungseffekten und Kosten ergaben sich dadurch nicht.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Limitationen der Studie sind die Herkunft der Daten aus einem einzelnen Zentrum, der Beobachtungscharakter der Studie ohne Randomisierung und Verblindung, sowie die fehlende Berücksichtigung neuester Therapiemodi (Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten u.a.). Die Autoren argumentieren auch, dass eine zusätzliche Berücksichtigung von indirekten Kosten den Kostenvergleich zusätzlich positiv für Stents beeinflussen würde, da in der Stentgruppe mehr Patienten ins Arbeitsleben zurückkehrten.

Ihre Schlussfolgerung lautet, dass die initialen Mehrkosten von Stents nach 6 Monaten ganz oder weitgehend durch verminderte Nachbehandlungen eingespart werden. Bei heute üblicher Verwendung scheinen Stents im Vergleich zu PTCA zu besseren Behandlungsergebnissen ohne höhere Langzeitkosten zu führen.

Kommentar

Die Studie weist typische Einschränkungen nicht randomisierter Studien auf mit entsprechenden Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen und bezüglich der Existenz verschiedener Arten von Bias. Sie werden von den Autoren erwähnt und anerkannt, bleiben aber als solche bestehen. Ohne Randomisierung ist z.B. eine Verzerrung der Ergebnisse durch einen Selektionsbias bezüglich der Zusammensetzung der Behandlungsgruppen nicht auszuschließen. Beispiele für Ungleichheiten der Behandlungsgruppen sind: PTCA-Gruppe 17 vs. 9% CABG in Vorgeschichte ($p=0,01$), 14 vs. 7% Drei-Gefäß-Erkrankung (p -Wert fehlt), 27 vs. 22% Diabetiker ($p=0,17$), 59 vs. 54% Myokardinfarkt in Vorgeschichte ($p=0,30$). Allerdings werden Subanalysen bezüglich der Behandlungskosten und der Wahrscheinlichkeit der Wiederaufnahme unternommen, die mittels Regressionsverfahren versuchen, diese Effekte durch Adjustierung der Grundrisikostrukturen (baseline risk) der Patienten auszugleichen. Diese Verfahren erbrachten keine grundlegend neue Datenlage und bestätigen damit weitgehend die primären Analysen anhand der nicht adjustierten Patientengruppen.

Eine im Studiendesign verankerte Ungleichbehandlung ist die Anwendung einer Ticlopidin-Begleitmedikation nur bei Stent-Patienten. Möglicherweise würden PTCA-Patienten unter dieser Behandlung bessere Resultate erzielen.

Die Studie erhob auch Follow-Up-Daten zum Status bezüglich Angina pectoris und zum Wiedereintritt ins Arbeitsleben. Diese Daten werden in vielen anderen Studien nicht erfasst, spiegeln aber Lebensqualität und Alltagsfähigkeit der Patienten möglicherweise besser wieder als andere, häufiger erhobene Parameter. In beiden Fällen liegen die Werte nach Stentbehandlung deutlich besser. Wenn auch die indirekten Kosten einer Behandlung berücksichtigt werden, könnte vor allem die bessere Arbeitsfähigkeit der Stentpatienten große ökonomische Konsequenzen haben und zugunsten von Stents sprechen. Der ökonomische Vorsprung der Stentbehandlung gegenüber PTCA würde dabei möglicherweise noch deutlich zunehmen.

Aufgrund der Verschiedenheit des amerikanischen und deutschen Gesundheitssystems sind die Ergebnisse nicht ohne weiteres direkt übertragbar. Allerdings sind die Ergebnisse in Teilbereichen von so grundsätzlicher Bedeutung, dass sich daraus eine Relevanz auch für das deutsche Umfeld ergibt. So erreichen z.B. Stentpatienten deutlich häufiger den Wiedereintritt ins Arbeitsleben, was bei einer Betrachtung aus gesellschaftlicher Perspektive einen erheblichen Kostenvorteil aufgrund der Einsparung indirekter Kosten (z.B. Produktionsausfall) bedeutet und damit auch unter ökonomischen Aspekten für die Verwendung von Stents spricht.

Pfund A, Wendland G, Baer F, et al. Die Stentimplantation als initiale koronarinterventionelle Therapie? Ein theoretisches Modell zur klinischen und ökonomischen Konsequenz der In-Stent-Restenose. Herz 2000;25:495-501.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Pfund et al. befassen sich in einer 2000 veröffentlichten Studie mit dem Vergleich einer Strategie initialer Stentimplantation vs. initialer Angioplastie (PTCA). Besonderes Augenmerk wird auf die Spätkomplizierung der In-Stent-Restenose mit nachfolgender Bypass-Operation gerichtet. Die Autoren verwenden Markov-Analysen zur Berechnung eines Entscheidungsanalysemodells. Der Zeithorizont reicht bis zur 'definitiven Versorgung'. Die Studie berücksichtigt auch indirekte Kosten und nimmt implizit eine gesellschaftliche Perspektive ein. Kosten und Effekte werden getrennt berichtet; eine weitere Kosten-Effektivitäts-Analyse erfolgt nicht.

Studiendesign und Studienpopulation

In einer Synthesestudie mit Entscheidungsanalysemodell werden medizinische Effektivität und entstehende Kosten verglichen. Die Verwendung eines Markov-Modells bildet die Behandlungsverläufe 60-jähriger KHK-Patienten mit Eingefäßstenose bis zu deren definitiver Versorgung ab. Die genannte Studie stammt aus Deutschland. Sie gründet sich medizinisch betrachtet auf Resultaten einer nordamerikanischen (STRESS) und einer europäischen Studie (Benestent I) mit Daten aus 1991 bis 1993, benutzt andererseits für die Kostenannahmen Erhebungen von einer deutschen Klinik.

Gesundheitseffekte

Die zugrunde gelegten Annahmen zur Berechnung stammen bezüglich der Komplikationsraten und Restenoseraten aus der Benestent- und der STRESS-Studie (beide 1994 veröffentlicht). Die Autoren machten jedoch korrigierende Annahmen, um die Auswirkung neuerer medikamentöser Behandlungsregime (Ticlopidin statt Marcumar) auf verminderte Blutungskomplikationen zu berücksichtigen.

Kosten

Die berücksichtigten Kosten enthalten direkte Kosten für Krankenhausaufenthalt, Intervention und Reintervention, sowie indirekte Kosten aus Produktivitätsausfall wegen Krankschreibung. Die direkten Kosten wurden aus der Datenbank der eigenen Klinik anhand der Behandlungskosten von 200 Patienten erhoben, die 1997 oder 1998 eine PTCA mit oder ohne Stentimplantation erfahren hatten. Die indirekten Kosten wurden aus Literaturdaten übernommen. Kostenangaben erfolgen in Euro.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Obwohl sich in der hier durchgeführten Simulation zunächst nur bei 26% der Stent-Patienten, statt wie bei 36% der PTCA-Patienten eine angiographische Stenose zeigt,

te, führte die höhere Rate schwer behandelbarer diffuser In-Stent-Restenosen bei den initial mit Stent behandelten Patienten schließlich vermehrt zu einer chirurgischen Intervention. Unter Berücksichtigung der direkten Kosten war die Stent-Gruppe durchweg teurer als die PTCA-Gruppe (€ 6.237 bzw. € 5.345). Dies war vor allem auch durch die höhere Rate an durch In-Stent-Stenosen bedingten Bypass-Operationen bedingt (6,7% vs. 2,8%). Wurden zusätzlich auch die indirekten Kosten berücksichtigt, so verminderte sich der Kostenunterschied zwischen den Patientengruppen deutlich (€ 9.065 bzw. € 8.581), da in der Stent-Gruppe aufgrund reduzierter Restenoserraten weniger Arbeitstage ausfielen. Eine Synthese von Kosten und Effekten erfolgte nicht.

Behandlung von Unsicherheiten

Im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wurden die Auswirkungen der Einbeziehung auch der indirekten Kosten (Produktivitätsausfall) auf die Kosten untersucht. Auch bei 100% Arbeitnehmeranteil unter den Patienten war Stenting noch 5% teurer als PTCA.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Die Autoren nennen u.a. die Herkunft der Kostendaten aus einer einzelnen Klinik als mögliche Schwäche der Studie. Elektive Stentimplantation verursacht höhere Gesamtkosten als PTCA. Sie vermindert zwar die Rate an Restenosen, führt aber letztendlich zu einer höheren Rate an Bypass-Operationen aufgrund häufigerer In-Stent-Restenosen. Bei Einbeziehung indirekter Kosten (Produktionsausfall) geht der Unterschied in den Gesamtkosten allerdings auf ca. 5% zurück.

Kommentar

Die Übernahme ausländischer Ergebnisse bezüglich der medizinischen Effektivität und Komplikationsraten ist u.U. weniger in Frage zu stellen, als die Generalisierbarkeit der Kostendaten basierend auf den Erhebungen in einer einzelnen Klinik. Dies wird auch von den Autoren selbst kritisch diskutiert. Zumindest sind diese Kostendaten von 1997/98 um einige Jahre jünger als die Effektdaten der beiden genannten Studien, so dass die Effektdaten eventuell heutige Gegebenheiten nicht mehr valide widerspiegeln. Allerdings versuchten die Autoren, die verwendeten Effektdaten durch entscheidende Korrekturen in den Annahmen an heutige Verhältnisse anzupassen.

Diese Studie stellt eine Modellierung dar, was den Vorteil bietet, dass der gesamte relevante Zeithorizont berücksichtigt wird. Es ist davon auszugehen, dass dieses Modell deshalb den tatsächlichen längerfristigen Verlauf von Komplikationen nach Revaskularisation insgesamt besser abbildet und somit auch die zu erwartenden Folgekosten besser vergleichen kann.

Es handelt sich hier um eine in Deutschland erstellte und publizierte Studie, in der medizinische Effektdaten aus internationalen Studien verwendet werden. Von einer Übertragbarkeit der amerikanischen und europäischen Effektdaten auf deutsche Verhältnisse ist auszugehen und die Kostendaten stammen von einem deutschen Krankenhaus, so dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland

bei bedingter Generalisierbarkeit gewährleistet ist. Die Studie besitzt hohe Relevanz für das deutsche Gesundheitssystem, da sie die einzige eingeschlossene deutsche Studie und auch eine der wenigen Modellierungsstudien ist. Letztere haben den Vorteil des Langzeithorizontes im Gegensatz zu den meist auf ein Jahr begrenzten Zeithorizonten der eingeschlossenen Primärstudien. Dies ist insbesondere bei der Frage nach den Auswirkungen der In-Stent-Restenose bedeutsam, da wegen des späten Auftretens dieser Komplikation ein Zeithorizont von einem Jahr nicht ausreicht.

Das Studienergebnis beinhaltet letztlich ein Votum für einen kritischen Umgang mit Stents, bei dem die Vorteile verminderter Restenoseraten mit dem Nachteil erhöhter Raten an Bypass-Operationen als Spätfolge der Stentimplantation abgewogen werden müssen.

Rodriguez A, Ayala F, Bernardi V, et al. Optimal coronary balloon angioplasty with provisional stenting versus primary stent (OCBAS): immediate and long-term follow-up results. Journal of the American College of Cardiology 1998;32;1351-7.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

In der OCBAS-Studie wurden Effekte und Kosten der Behandlung mit optimal verlaufener konventioneller Ballon-Angioplastie ('optimale PTCA') verglichen mit der zusätzlichen elektiven Implantation eines Stents. Die Perspektive wird nicht angegeben. Der Zeithorizont beträgt 6 Monate. Es erfolgt eine Gegenüberstellung von Kosten und Effekten ohne Berechnung einer Kosten-Effekt-Relation.

Studiendesign und Studienpopulation

Es handelt sich um eine randomisierte klinische Studie. Die initialen Behandlungen erfolgten zwischen Dezember 1995 und Juli 1996. Acht Zentren in Südamerika sowie ein Zentrum in Boston, U.S.A., nahmen teil. Nach optimaler PTCA wurden 116 Patienten randomisiert zu optimaler PTCA ohne Stentimplantation (n=59) bzw. mit zusätzlicher, elektiver Stentimplantation (n=57). Klinische und gefäßmorphologische Kriterien der Patienten waren nicht signifikant unterschiedlich. Dreißig Minuten nach Dilatation wurde nur bei den Patienten ohne elektive Stentimplantation erneut ein Koronarangiogramm durchgeführt, um 'early loss' (frühzeitige Wiedereinengung) zu identifizieren. Bei 'early loss' erfolgte eine Stentimplantation ('Provisional Stenting'), die Patienten verblieben jedoch auf Intention-to-treat-Basis für die Auswertung in der PTCA-Gruppe. Alle Patienten erhielten nach 6 bis 7 Monaten eine Angiographie. Die Methoden der statistischen Auswertung werden beschrieben.

Gesundheitseffekte

Die Gesundheitseffekte werden in Form eines primären Endpunktes (angiographisch diagnostizierte Restenosen und TVR nach 6 Monaten) und eines sekundären Endpunktes (zusammengesetzt aus ereignisfreiem Überleben ohne Tod, MI, AP, TVR nach 6 Monaten) ausgewertet. Eingeschlossen waren Patienten mit symptomatischer

KHK und PTCA an de novo-Läsionen (≤ 20 mm Länge, $\geq 2,5$ mm Durchmesser, und geeignet für Stentimplantation). Rekrutierungsmodus und Teilnahmerate sind detailliert beschrieben: 953 Patienten an allen teilnehmenden Zentren erhielten im Studienzeitraum perkutane koronare Interventionen, 206 erfüllten die Einschlusskriterien, wovon 42% aufgrund suboptimaler Ergebnisse oder Komplikationen ausgeschlossen wurden. Acht (13,5%) der in die 'optimale PTCA'-Gruppe randomisierten Patienten zeigten 'early loss', also eine baldige Wiedereinengung der aufgedehnten Gefäßengstelle, und erhielten deshalb einen Stent ('Provisional Stenting'), da für diese Patienten eine 75%ige Wahrscheinlichkeit einer späteren Restenose zu erwarten sei. Als Effektmaß für die ökonomische Analyse dienten die kumulativen Gesamtbehandlungskosten der zwei Behandlungsgruppen.

Kosten

Berücksichtigte Kosten waren die direkten Kosten des Eingriffes, der Krankenhausbehandlung insgesamt, sowie der Nachsorgekosten. Die Kosten waren geschätzt aus den durchschnittlichen Kosten entsprechender Eingriffe in den drei südamerikanischen Ländern, wobei für PTCA US\$ 4.500 angesetzt wurden, und zusätzliche Kosten von US\$ 3.000 pro eingesetztem Stent. Dies beinhaltete zwei Tage im Krankenhaus; jeder weitere Tag wurde mit US\$ 600 angesetzt, die Kosten für eine Bypass-Operation mit US\$ 14.000, und gefäßchirurgische Eingriffe mit US\$ 3.000.

Die Kostenangaben erfolgen in U.S.-Dollar.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie bezüglich des Behandlungserfolges zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Tendenziell ist ein Vorteil für die Gruppe der 'optimalen PTCA' erkennbar. In der Stent- bzw. PTCA-Gruppe ist in 19 bzw. 16% angiographisch eine Restenose nachweisbar; TVRs wurden in 17,5 bzw. 13,5% durchgeführt. Ereignisfreies Überleben lag bei 81% der Stent-, und 83% der PTCA-Patienten vor. Das Ergebnis zu den Gesamtkosten zeigt einen großen Unterschied: US\$ 591.740 kumulative Gesamtkosten für die 57 Stent-Patienten gegenüber US\$ 398.480 für die 'optimale PTCA'-Gruppe, in der 8 Patienten einen Stent erhalten hatten ($p < 0,02$).

Behandlung von Unsicherheiten

Eine Durchführung von formalen Sensitivitätsanalysen wurde nicht beschrieben. In der Diskussion wurde ein möglicher statistischer Fehler vom Typ II aufgrund der geringen Studiengröße erwähnt. Die Autoren wiesen auf eine Abhängigkeit der Kostenberechnungen von auf südamerikanischen Quellen basierenden Schätzungen hin und merkten an, dass sich unter Verwendung europäischer oder amerikanischer Kostengrößen andere Ergebnisse ergeben könnten.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Die Autoren diskutieren Einschränkungen ihrer Studie wie kleine Patientenzahl und den lokalen Bezug der verwendeten Kostenprofile. Zusätzliche Zeit und Kosten im Herzkatheterlabor für die post-interventionellen Angiographien werden als Effizienzhindernis erwähnt, wobei diese in der Studie bei den Kosten nicht formal berücksichtigt wurden. Ihre Schlussfolgerung lautet, eine Stentimplantation nach optimaler PTCA sei zu vermeiden außer bei Nachweis von 'early loss' bei der Nachangiographie ('delayed angiography').

Kommentar

Die Kostenberechnungen der Studie basieren auf Schätzungen durchschnittlicher Kosten entsprechender Behandlungsfälle und nicht auf den bei den Studienpatienten tatsächlich verbrauchten Ressourcen. Wie die Ergebnisse der Kostenschätzungen zustande kommen, wird von den Autoren nicht dargelegt. Zudem werden pro zusätzlich eingesetzten Stent Kosten von US\$ 3.000 veranschlagt, was zumindest für deutsche Verhältnisse deutlich überhöht ist. Dies verzerrt die Kostenergebnisse zu Ungunsten der Stentgruppe. Kosten für zusätzliche Angiographien und Zeit im Herzkatheterlabor, die nur in der PTCA-Gruppe vorgesehen sind, wurden ebenfalls außer Acht gelassen, und verzerren damit ebenfalls die Kostenergebnisse zu Ungunsten der Stentgruppe. Ferner zeigt die Studie, dass von 953 Patienten nur 206 die Einschlusskriterien erfüllten, wovon 86 aufgrund nicht optimaler PTCA ausschieden. Von den restlichen 120 wiesen 13,5%, also 16 Patienten, eine frühzeitige Restenose auf. Aus diesem Grund bekamen sie ebenfalls einen Stent implantiert. Von 206 Patienten blieben also 104 übrig, die keinen Stent benötigen, um laut Studie genauso gute Ergebnisse wie mit Stent zu erreichen. Bei 120 von 206 Patienten hätte hierfür aber ein Nachfolge-Angiogramm ('delayed angiogram') durchgeführt werden müssen, nur um 16 Patienten zu identifizieren, die wegen 'early loss' mit Provisional Stenting versorgt werden. Die entsprechenden Belastungen für Patienten und Personal sowie die logistischen Anforderungen hierfür erscheinen dafür zu hoch. Es entsteht die Frage, ob nicht eine spätere Identifizierung dieser 16 Patienten z.B. auf klinischer Basis, mit nachfolgender Revaskularisation, die insgesamt beste und kosten-effektivste Lösung darstellen würde.

Aufgrund der Mängel bezüglich der Kostenberechnung und aufgrund der logistisch schwierigen Vorgehensweise bei vielen Patienten, um bei wenigen eine Restenose zu verhindern (die auch später diagnostiziert und behandelt werden kann), erscheint die Studie nicht für eine Übertragbarkeit auf Deutschland geeignet.

Serruys PW, de Bruyne B, Carlier S, et al. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe II (DEBATE-II) Study Group. Circulation 2000;102:2930-7.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

In dieser Studie wurde primäres Stenting bezüglich Kosten-Effektivität verglichen mit konventioneller Angioplastie unterstützt durch Doppler-Flussgeschwindigkeitsmessungen. Verwendete Begleitmedikation (Aspirin, Ticlopidin, Warfarin o.ä.) wird nicht erwähnt. Die Perspektive wird nicht explizit genannt. Der Zeithorizont beträgt 1 Jahr. Es wird eine Kosten-Effektivitäts-Analyse mit Berechnung des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses durchgeführt.

Studiendesign und Studienpopulation

Beim Studiendesign handelt es sich um eine randomisierte Multizenterstudie mit 620 Patienten aus weltweit verteilten Kliniken (ohne USA). Die Studie vergleicht den Verlauf nach primärem Stenting mit dem Verlauf nach Doppler-unterstützter Ballonangioplastie (guided balloon angioplasty, GBA) und Provisional Stenting. Innerhalb der letzteren Gruppe wurde eine zweite Randomisierung durchgeführt, nach welcher ein Teil der Patienten jeweils nach so genannter optimaler oder suboptimaler Ballonangioplastie zusätzlich einen Stent erhielt. Die Unterscheidung in 'optimal' und 'suboptimal' wurde mittels intravasalem Doppler zur Bestimmung der koronaren Flussreserve (CFR) in Verbindung mit dem Reststenosedurchmesser (DS) getroffen. Die Daten der Studie stammen implizit von 1997 bis 1999.

Gesundheitseffekte

Aufgenommen wurden Patienten mit kurzstreckigen (<25mm) de-novo Eingefäßerkrankungen und stabiler oder instabiler Angina pectoris (ohne Braunwald-III) und ohne akuten Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Ausgeschlossen wurden Patienten mit totalen Gefäßverschlüssen und Ostium- oder Bifurkationsläsionen. Ausgewertet wurde nach medizinischen Kriterien anhand üblicher Zielgrößen (Erreichen der Endpunkte Tod, MI, Nachoperation bei Restenose), sowie nach Kostengesichtspunkten (kumulative Kosten), jeweils nach 12 Monaten Follow-up.

Kosten

Direkte medizinische Kosten wurden nach den Kosten eines niederländischen Universitätsklinikums von 1999 erfasst. Eine Berichterstattung zu Kosten findet anhand detaillierter Mengengerüste und Stückkosten für jede der verschiedenen Behandlungsgruppen statt. Berücksichtigt werden Kosten für Krankenhausbehandlung, Intervention und Materialverbrauch im Herzkatheterlabor (ohne Zeitverbrauch). Die Kostenangaben erfolgen in Euro.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Die Behandlungsergebnisse der o.g. Gruppen, ausgedrückt in der Häufigkeit von MACE über 12 Monate: primäres Stenting 13,4%, Provisional PTCA (Durchschnittswert aller Untergruppen 15,9%), weiterhin die Untergruppen der Provisional PTCA, also Stenting nach optimaler Angioplastie 6,5%, optimale Angioplastie ohne Stenting 15,9%, Stenting nach suboptimaler Angioplastie 10,7%, suboptimale Ballonangioplastie ohne Stenting 26,7%, und schließlich Angioplastie mit Bailout Stenting 17,8%. Die Kosten der verglichenen Gruppen liegen zwischen € 5.533 und € 7 763. Die Kosten wurden getrennt für folgende Gruppen erfasst: primäres Stenting € 5.885, Provisional PTCA (Durchschnittswert aller Untergruppen € 6.573), weiterhin die Untergruppen der Provisional PTCA, nämlich Stenting nach optimaler Angioplastie € 5.632, optimale Angioplastie ohne Stenting am günstigsten mit € 5.533, Stenting nach suboptimaler Angioplastie € 6.764, suboptimale Ballonangioplastie ohne Stenting € 6.519, und zuletzt Angioplastie mit Bailout Stenting am teuersten mit € 7.763. Nach der Berechnung zur inkrementellen Kosten-Effektivität spart primäres Stenting nach 12 Monaten gegenüber Provisional Stenting € 1.000 pro ereignisfrei Überlebendem.

Behandlung von Unsicherheiten

Die Wahrscheinlichkeit abweichender Schlussfolgerungen in der Berechnung der inkrementellen Kosten-Effektivität wird mittels Wahrscheinlichkeitsellipsen in einer 'Wahrscheinlichkeitsebene' dargestellt.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Die Autoren stellen fest, dass primäres Stenting und Provisional Stenting mit Entscheidungsunterstützung durch intravasale Dopplermessung der CFR bezüglich der klinischen Effektivität gleichwertig erscheinen. Bezüglich der Kosten ergeben sich jedoch tendenziell Vorteile für primäres Stenting. Einsparmöglichkeiten durch zurückhaltendere, fallweise Versorgung mit Stents erscheinen nach den Ergebnissen dieser Studie nicht wahrscheinlich.

Kommentar

Die Behauptung der Autoren dieser Studie, kurzstreckige Eingefäßverschlüsse wären die Indikation für bis zu 70% aller durchgeführten Stentimplantationen, und die Ergebnisse der Studie ließen sich entsprechend verallgemeinern, steht im Widerspruch zu anderen Quellen.

Das Studiendesign dieser mittelgroßen Multizenterstudie entspricht in einigen Untergruppen nicht dem üblichen Vorgehen in der klinischen Realität. Einerseits betrifft dies den Einsatz der Doppler-gestützten Messung der CFR, die so noch nicht routinemäßige Anwendung findet und auch einen deutlichen Mehraufwand an Zeit und damit Kosten bedeutet; andererseits betrifft es auch die hier durch die zweite Randomisierung zusätzlich geschaffenen Therapieoptionen (z.B. Einsetzen eines Stents bei bereits für optimal gehaltenem PTCA-Ergebnis). Diese zweite Randomisierung führt zur Unterteilung der GBA-Gruppe in fünf Subgruppen, wobei zur Kostenberech-

nung ein 'gewichteter Durchschnitt' verwendet wird, und die Autoren die GBA-Gruppe deshalb insgesamt als "konstruierte oder virtuelle Gruppe" bezeichnen. In der Tat entspricht dieses Vorgehen auch nicht ganz dem des normalen klinischen Ablaufs: zwei dieser fünf Gruppen kämen hier nicht vor, da u.U. weder Patienten mit 'suboptimalem' Angioplastieergebnis ohne Stent belassen würden, noch Patienten mit 'optimalem' Angioplastieergebnis zusätzlich und ohne dringend erscheinende Notwendigkeit noch einen Stent erhalten würden. Die restlichen drei Untergruppen entsprechen hingegen üblichen Behandlungsalternativen während einer PTCA: Bailout Stenting bei Auftreten von PTCA-Komplikationen; Versorgung suboptimaler PTCA-Ergebnisse mittels Stent; sowie das Belassen optimaler PTCA-Ergebnisse ohne Stent.

In einer anderen Darstellung zeigt sich, dass bei geringem Durchmesser der Rest-Stenose (<35%) anhand der Doppler-CFR-Messung dennoch etwa die Hälfte der Patienten eine CFR unter 2,5 aufwies und damit als suboptimal dilatiert galt. Orientiert man sich an diesem Maßstab, so müssten die Hälfte aller PTCA-Patienten, die nicht ohnehin aufgrund von Bailout Stenting einen Stent erhalten, ebenfalls einen Stent erhalten. Die Subgruppenresultate zeigen jedoch, dass sich in dieser Gruppe auch mit Stent die CFR nur durchschnittlich von 2,0 auf 2,4 anheben lässt, also auch mit Stent noch in einem suboptimalen Bereich verbleibt. Der kumulative Endpunkt aus Tod, MI und CABG ändert sich durch Stenting hier jedoch kaum (von 5,8 auf 5,4%), lediglich spätere perkutane Revaskularisationen werden quasi vorweggenommen und reduzieren sich von 20,9 auf 5,4%.

Auch in der Gruppe optimaler Ballonangioplastie führt zusätzliches Stenting im wesentlichen zu einer Vorwegnahme später notwendiger perkutaner Revaskularisationen, mit einer Reduktion von 12,1 auf 3,9%. Damit scheinen weder Dopplerflussmessung noch die dadurch herbeigeführte Indikation zum sekundären Stenting nach PTCA bessere klinische Ergebnisse zu erbringen, außer eine reduzierte Rate an später notwendig werdenden Nachbehandlungen mit einer PCI. Gleichzeitig verteuern beide Vorgehensweisen aber die Strategie der zunächst alleinigen Ballonangioplastie mit sofort anfallenden Kosten, die bei dieser Strategie ansonsten erst später auftreten würden. Insgesamt führt dies zurück zu ähnlichen Ergebnissen früherer Studien, die primäres mit sekundärem Stenting verglichen haben.

Die Studie stellt detaillierte Kostenberechnungen zur Verfügung, die darlegen, dass die Kosten der verglichenen Hauptgruppen ähnlich hoch sind.

Betrachtet man die Ergebnisse der einzelnen Untergruppen nur nach Auftreten von Tod, MI, oder CABG (also MACE ohne TLPR), ergibt sich ebenfalls ein etwas anderes Bild: suboptimale Angioplastie mit oder ohne Stenting 5,4% bzw. 5,8% Ereignisse, optimale Angioplastie mit oder ohne Stenting 2,6% bzw. 3,7% Ereignisse. Dies zeigt wiederum, dass Stenting im wesentlichen spätere Interventionen bei Restenosen vorwegnimmt, aber ansonsten nicht zu besseren Outcomes führt. Dies gilt insbesondere, wenn man allein die Mortalität betrachtet: Stenting nach optimaler Angioplastie hatte mit 2,6% die höchste Mortalität aller Behandlungsgruppen, gefolgt von

suboptimaler Ballonangiographie ohne Stenting mit 2,3%, und primärem Stenting mit 2,1%. Deutlich niedriger lag die Mortalität bei optimaler Angioplastie ohne Stenting mit 0,9% Mortalität, bei suboptimaler Angioplastie ohne Stenting mit 0,9%, und bei Bailout Stenting nach erfolgloser Angioplastie mit 0,8%. Nach optimaler Angioplastie führte zusätzliches elektives Stenting also zu einer von 0,9 auf 2,6% erhöhten Mortalität nach 12 Monaten, und auch die Mortalität des primären Stenting lag mit 2,1% deutlich höher. Alle genannten Werte waren ohne Signifikanzniveau angegeben.

Zusammenfassend erlaubt diese Studie keine endgültige Entscheidung für oder gegen Stenting, auch nicht unter Kostenaspekten. Es stellt sich die Frage, inwieweit eine erhöhte Mortalität durch verringerte Raten an erneuten angioplastischen Eingriffen aufgewogen werden kann.

Die Ergebnisse besitzen hohe Relevanz für das deutsche Gesundheitssystem, da die Daten zu medizinischen und ökonomischen Outcomes vergleichsweise detailliert erhoben und berichtet wurden. Es kann von einer relativ guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland ausgegangen werden, da die meisten Studienzentren dieser Multizenterstudie im benachbarten Ausland liegen, wo Präferenzen, Fallmischung, Lebenserwartung, Einbindung der Technologie etc. den entsprechenden Parametern in Deutschland zumindest ähnlich sind. Die Kosten ließen sich anhand der detailliert dargelegten Mengengerüste ggf. gut an deutsche Verhältnisse anpassen.

Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Lancet 1999;354:2019-24

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Diese Studie beschreibt die Ergebnisse des einjährigen Follow-up der EPISTENT-Studie, einer großen randomisierten Multizenterstudie. Drei Behandlungsstrategien wurden untersucht: Stenting ohne Abciximab, Stenting mit Abciximab, und Ballondilatation mit Abciximab. Die Perspektive wird als 'gesellschaftlich' angegeben, jedoch werden nur direkte Kosten der Krankenhausbehandlung ausgewertet. Es wird eine vollwertige Kosten-Effektivitäts-Analyse durchgeführt. Der Zeithorizont beträgt 1 Jahr.

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie wurde randomisiert und (für die beiden unterschiedlichen Stent-Gruppen) doppelblind durchgeführt. Es nahmen 63 Kliniken in den U.S.A. und Kanada mit 2.399 Patienten teil. Zielgruppe waren Patienten mit Ein- oder Mehrgefäßerkrankung. Alle Patienten erhielten Aspirin und Heparin. Ticlopidin wurde allen Stent-Patienten verabreicht, aber den PTCA-Patienten nur nach ärztlicher Anweisung. Die verwendeten statistischen Methoden werden angegeben.

Gesundheitseffekte

Endpunkte waren Tod, MI, TVR mittels PCI oder CABG. Ausgewertet wurden die medizinische Effektivität, die direkten Kosten der Eingriffe und der notwendigen Nachsorge, sowie die Kosten-Effektivität der jeweiligen Strategien. Die Angaben für die Kosten-Effekt-Relation erfolgten als inkrementelle Kosten und als Kosten pro gewonnenem Lebensjahr.

Kosten

Die Herkunft der Kostendaten wird detailliert dargelegt. Berücksichtigt werden Krankenhausbehandlung, Intervention, Arztrechnungen, und eventuelle Nachbehandlungen. Kosten wurden errechnet aus abteilungsspezifischen CCR ausgehend von Abrechnungsdaten, und anhand des individuell erfassten Ressourcenverbrauches. Zur Kostenschätzung werden auch Daten aus der EPILOG-Studie (Mark et al. 2000) verwendet. Die Kostenangaben erfolgen in U.S.-Dollar von 1997.

Diskontierung

Die Diskontierungsrate wird mit 3% angegeben.

Ergebnisse

Die Studie fand signifikante Unterschiede in der Mortalität in den verschiedenen Patientengruppen: diese lag nach 1 Jahr bei Stenting und Abciximab bei 1%, gegenüber 2,4% bei Stenting und Placebo ($p=0,037$). Die kombinierten Endpunkte Tod und MI lagen bei 6,8% und 13,1% ($p<0,001$). PTCA mit Abciximab lag jeweils dazwischen (2,1% Mortalität bzw. 8,9% Tod oder MI). Angaben zum Signifikanzniveau der Zahlen liegen zum Vergleich von Stenting und PTCA mit Abciximab nicht vor, sondern nur zu anderen Vergleichen von Behandlungsgruppen. Stenting mit oder ohne Abciximab hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Rate erneuter Interventionen bei Restenose, jedoch waren Revaskularisationen mittels PCI (nicht aber CABG) nach PTCA mit Abciximab am häufigsten. Die kumulativen 1-Jahres-Kosten werden mit US\$ 17.951 (Stenting mit Abciximab), US\$ 17.019 (Stenting ohne Abciximab) und US\$ 17.370 (PTCA mit Abciximab) genannt. Wie in früheren Studien wurde ein Teil der eingesparten initialen Behandlungskosten in der Gruppe ohne Stent durch vermehrten Nachbehandlungsbedarf wieder aufgebraucht. Stenting führte dennoch im Vergleich der beiden Abciximab-Gruppen zu Mehrkosten von US\$ 581. Die bessere medizinische Effektivität der Stent-Gruppe wird erreicht mit Kosten von US\$ 5.291 pro zusätzlichem Lebensjahr.

Behandlung von Unsicherheiten

Eine univariate Sensitivitätsanalyse mit Stentpreisen von US\$ 1.400 (Preis mit Discount) anstatt US\$ 1.600 (Listenpreis) wurde durchgeführt; dies führte nicht zu nennenswerten Änderungen der Ergebnisse.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Stentimplantation plus Abciximab verringert die Mortalität im Vergleich zu Stenting ohne Abciximab und zu PTCA mit Abciximab. Die zusätzlichen Therapiekosten sind nach üblichen Kriterien günstig.

Kommentar

Diese Auswertung der EPISTENT-Studie nach einem Jahr Nachsorge zielt zwar auf die Evaluierung der (Kosten-) Effektivität von Abciximab, bietet aber auch interessante Vergleiche zwischen Stenting plus Abciximab und reiner PTCA plus Abciximab. Sie ist außerdem eine der wenigen hier evaluierten Studien, die eine vollständige Kosten-Effektivitäts-Analyse durchführen und Ergebnisse auch in Form von inkrementellen Kosten und einem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis angeben. Interessanterweise werden signifikante Unterschiede nicht nur beim Reinterventionsbedarf, sondern auch im Bereich wichtigerer primärer Endpunkte (Tod, MI) gefunden. Das Signifikanzniveau wird allerdings nur berechnet zwischen den Stenting-Gruppen mit und ohne Abciximab. Eine Signifikanzaussage für den in diesem Report am ehesten interessierenden Unterschied zwischen Stenting plus Abciximab und alleiniger PTCA plus Abciximab fehlt bezüglich dieser Größe. Wie vorhergehende Studien ohne Abciximab, macht auch diese Studie die Aussage, dass die koronare Stentimplantation über den Zeitraum eines Jahres zwar insgesamt teurer als PTCA ist, aber aufgrund der besseren medizinischen Effektivität nach gängigen Maßstäben auch kosteneffektiv ist. Die Kosten für zusätzliches Stenting sind mit US\$ 5.291 pro gewonnenem Lebensjahr im Vergleich zu alleiniger PTCA mit Abciximab-Begleitmedikation relativ gering. Im Gegensatz zu den Stent-Patienten haben allerdings nicht alle PTCA-Patienten Ticlopidin erhalten, was die Ergebnisse zu Ungunsten dieser Behandlungsgruppe beeinflusst haben könnte.

Die Ergebnisse der Studie sind unter anderen Aspekten interessant (signifikante Senkung der Mortalität durch Abciximab); für den Vergleich von Stenting vs. PTCA sind sie allerdings kaum verwertbar. Ein Vergleich von Stenting vs. PTCA (beide mit Abciximab) ist aus den Zahlen der Studie zwar möglich, allerdings werden für diese Vergleichsrelation keine Signifikanzniveaus angegeben. Ferner bleibt unklar, ob Abciximab in der Stent- und PTCA-Gruppe nicht jeweils unterschiedliche Effekte auf die Häufigkeit von Komplikationen hat, so dass die Ergebnisse nicht sicher auf den Vergleich von Stents vs. PTCA, jeweils ohne Abciximab, übertragen werden können.

Weaver WD, Reisman MA, Griffin JJ et al. Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. Lancet 2000;355:2199-203

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Ziel dieser im Jahr 2000 publizierte Studie war es, primäres Stenting und Provisional Stenting bei Patienten mit Eingefäßerkrankung zu vergleichen. Medizinische Effektivität und Nachsorgebedarf sowie die Kosten beider Verfahren werden über einen

Zeitraum von sechs Monaten untersucht. Kosten und Gesundheitseffekte werden getrennt berichtet; eine formale Kosten-Effektivitäts-Analyse mit einer Synthese von Kosten- und Gesundheitseffekten wird nicht durchgeführt. Zur Perspektive erfolgen keine Angaben.

Studiendesign und Studienpopulation

OPUS I wurde als randomisierte, klinische Multizenterstudie durchgeführt. Das Studiendesign war insofern relativ offen und sollte somit praxisnah sein, als es keine spezifischen Vorgaben enthielt für den Stenttyp, für die Art der Nachsorge, oder etwa bestimmte Kriterien, unter welchen in der PTCA-Gruppe auf Behandlung mit Stent umzusteigen wäre. Diese Überlegungen blieben den behandelnden Ärzten überlassen. Ebenso ergab sich eine Indikation zur Revaskularisierung jeweils initial aus klinischer Symptomatik und nicht aus angiographischer Nachsorge. 44 Zentren aus verschiedenen Bundesstaaten der U.S.A. und Kanadas nahmen teil. Ursprünglich war vorgesehen, knapp 2200 Patienten in die Studie aufzunehmen, wegen schleppender Rekrutierung wurde die Studie jedoch mit 479 Patienten beendet.

Das Krankheitsbild der Patienten war eine koronare Eingefäßerkrankung, meist mit instabiler Angina pectoris, zu einem geringeren Teil auch mit Zustand nach akutem Myokardinfarkt (>24 h nach Ereignis). In der Gruppe mit Provisional Stenting erhielten 37% der Patienten Stents. Die medikamentöse Behandlung der Patienten mit Aspirin, Ticlopidin, und Heparin erfolgte in beiden Gruppen nach demselben Muster. Die Verwendung von Abciximab war freigestellt. 14% der Patienten in der Stent- und 13% in der PTCA-Gruppe erhielten das Medikament, in der PTCA-Gruppe vermutlich meist nach Provisional Stenting oder Bailout Stenting. Die Daten der Studie stammen aus dem Zeitraum von Mitte 1996 bis Januar 1998.

Gesundheitseffekte

Der primäre Endpunkt der Studie setzt sich zusammen aus Herzinfarkt, Revaskularisation, Bypass-Operation oder Tod. Sekundäre Endpunkte waren die kumulativen Kosten während sechs Monaten, Angina-Pectoris-Score, sowie körperliche Leistungsfähigkeit und Behandlungszufriedenheit. Ein- und Ausschlusskriterien beziehen sich auf klinische Parameter sowie auf Art der Läsion und Gefäßmorphologie. Ausschlusskriterien waren neben akutem Myokardinfarkt vor weniger als 24h eine Läsionslänge >20mm, eine Referenzgefäßdurchmesser <3mm, und ein Stenosedurchmesser <70%. Als Effektmaß für die ökonomische Analyse dient die Summe der direkten Kosten für stationäre Behandlung nach 6 Monaten.

Kosten

Die Erhebung der Kosten bezieht sich auf die direkten Kosten der Krankenhausaufenthalte und der Interventionen im Herzkatheterlabor; Arztrechnungen werden explizit ausgeschlossen. Die Kosten der Intervention werden anhand des individuellen Ressourcenverbrauchs und Stückkostenschätzungen relativ detailliert erhoben. Die Kosten des Krankenhausaufenthaltes werden anhand einer Umrechnung der Rechnungsbeträge in Kostenbeträge mittels CCR (cost-to-charge ratio) erhoben. Es erfolgt ein summarischer Vergleich der Kosten beider Behandlungsgruppen. Eine Be-

rechnung von Kosten-Effektivität o.ä. findet nicht statt. Die Kostenangaben erfolgen in U.S.-Dollar.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

In der Stentgruppe erreichten 14% der Patienten im Studienzeitraum einen primären Endpunkt (MACE), in der PTCA-Gruppe waren dies 37%. Für die Patienten der Stent-Gruppe errechneten sich für die initiale Krankenhausbehandlung Kosten von durchschnittlich US\$ 9.234, gegenüber US\$ 8.434 in der PTCA-Gruppe. Der Unterschied entstand vor allem durch die um ca. US\$ 1.000 höheren Kosten der Stent-Gruppe für die Revaskularisation. Nach sechs Monaten beliefen sich die Gesamtkosten auf US\$ 10.206 (Stent) bzw. US\$ 10.490 (PTCA), also traten geringe Mehrkosten für die PTCA-Gruppe mit fallabhängigem Stenting auf.

Behandlung von Unsicherheiten

Sensitivitätsanalysen o.ä. zur Behandlung von Unsicherheiten werden nicht beschrieben.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Als Einschränkung ihrer Studie erwähnen die Autoren, dass die Nachbeobachtung nur über 6 Monate stattfand, und deshalb spätere Komplikationen wie In-Stent-Restenosen kaum erkannt werden konnten. Auch trafen durch die relativ engen Einschlusskriterien die Studienergebnisse nur auf einen begrenzten Anteil der in der Realität mit Ballonangioplastie und Stent behandelten Patienten zu, da nur klinisch stabile Patienten mit gut für Stents geeigneter Gefäßgeometrie zugelassen waren. Dadurch können die Ergebnisse nicht sicher auf Notfallpatienten oder Patienten mit weniger geeigneten Läsionen übertragen werden.

Die Schlussfolgerung lautet, dass die routinemäßige Implantation koronarer Stents für geeignete Gefäße, bei gleichen oder geringeren Kosten nach 6 Monaten, zu besseren Akut- und Langzeitergebnissen führt, .

Kommentar

Im Text der Publikation fielen zwei sinnenstehende vermutliche Verwechslungen auf, die den Sinn der Aussage ins Gegenteil verkehren: "stenting results... in a higher restenosis rate than balloon angioplasty" (S. 2199); "an optimum result - defined as more than 30% residual stenosis" (S. 2200). In der entscheidenden Übersichtstabelle (zu den erreichten Endpunkten nach 6 Monaten) fielen zudem zwei Fehler in den Prozentangaben auf, die beide fälschlicherweise die Stent-Gruppe begünstigen: Stentgruppe 3,9% (nicht 3,0%) TVR; PTCA-Gruppe nur 12,9% (nicht 14,9%) Revaskularisation und Bypass-Operation. Problematisch ist die Tatsache, dass für die PTCA-Gruppe per Studiendesign keine expliziten Kriterien definiert wurden, für welche eine Stent-Behandlung zugelassen wurde. Eine Reihe positiver Aspekte führt zu einer insgesamt positiven methodischen Bewertung der Studie. So wurden in beiden

Gruppen die gleichen Vorgaben für die Begleitmedikation Aspirin und Ticlopidin verwendet. Auch Abciximab wurde, wenn auch zufällig (da dem behandelnden Arzt überlassen), in beiden Gruppen annähernd gleich häufig eingesetzt (13 vs. 14%). Ferner entstammen die Effekt- und Kostendaten nicht einem einzelnen Zentrum, sondern den gemeinsamen Ergebnissen verschiedener Zentren. Zwar erfolgte die Nachbeobachtung lediglich über 6 und nicht über 12 Monate wie in den meisten anderen hier besprochenen Studien.

Insgesamt spricht diese Studie dafür, dass elektives Stenting gegenüber Provisional Stenting kostenneutral bis kostensparend ist.

Es handelt sich insgesamt um eine Studie guter Qualität, deren Ergebnisse aufgrund der Fragestellung und der verglichenen Behandlungsgruppen relevant für das deutsche Gesundheitssystem sind. Die Übertragbarkeit der Studie auf Deutschland ist bedingt vorhanden, insbesondere könnten anhand der relativ detailliert dargelegten Mengen- und Stückkostengerüste Anpassungen im Rahmen weiterführender Forschung oder Modellierungen für den deutschen Kontext erfolgen. Von einer direkten Übertragbarkeit kann aufgrund der Herkunft der Studie aus Kanada und U.S.A. und den damit verbundenen unterschiedlichen Kostenstrukturen nicht ohne weiteres ausgegangen werden.

Yock CA, Boothroyd DB, Owens DK, et al. Projected long-term costs of coronary stenting in multivessel coronary disease based on the experience of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). American Heart Journal 2000;140:556-64

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Diese Studie modelliert den Kostenverlauf der Behandlungsalternativen in Patienten mit Mehrgefäßerkrankung über einen Zeitraum von 4 Jahren. Dies geschieht anhand Daten von Primärstudien an Patienten mit Eingefäßerkrankung, die zumeist einen Zeithorizont von 1 Jahr hatten. Verglichen werden PTCA, Provisional Stenting, primäres Stenting (Stentimplantation an allen geeigneten Läsionen), und CABG. Die Perspektive wird nicht angegeben. Die ökonomische Evaluation entspricht am ehesten einer Kostenminimierungsstudie: zwar sind die Gesundheitseffektdaten implizit in den dargestellten Übergangswahrscheinlichkeiten des Modells enthalten, sie werden jedoch nicht als unterschiedliche Gesundheitseffekte behandelt und damit implizit als nicht unterschiedlich behandelt. Es wird auch keine Kosten-Effektivitäts-Analyse durchgeführt, da die Effekte nicht mit den Kosten in Beziehung gesetzt werden.

Studiendesign und Studienpopulation

Beim Studiendesign handelt es sich um ein Entscheidungsanalysemodell unter Verwendung eines Markov-Modells auf Basis der Effekt- und Kostendaten anderer Studien. Es passt die Daten aus der BARI-Studie, wo noch keine Stents verfügbar waren, an derzeitige Gegebenheiten an. Zusätzliche Daten bezüglich des Effektes von

Stenting stammen aus den Benestent I- und STRESS-Studien und einigen weiteren, die alle zwischen 1996 und 1998 publiziert worden waren. Das Modell wurde zunächst anhand der 4-Jahres-Follow-up-Daten aus BARI-SEQOL validiert, deren Kostangaben mit Schwankungen von etwa 1% erreicht wurden. Unter Verwendung bestimmter Annahmen wurden anhand der Daten der BARI-Patienten die Kosten- und Gesundheitseffekt-Verläufe je nach Stenting-Strategie (Provisional Stenting oder primäres Stenting) modelliert. Die Strategie Provisional Stenting sah vor, nur mittelgradige bis schwere Dissektionen als Komplikation einer PTCA mit Stent zu versorgen. Die Strategie primäres Stenting sah vor, an allen geeigneten Läsionen in Gefäßen von $\geq 2,75$ mm Durchmesser einen Stent zu implantieren. Die Verwendung von Ticlopidin als Begleitmedikation wurde für alle Fälle einer Stentimplantation angenommen, aber nicht bei alleiniger PTCA.

Gesundheitseffekte (bei Synthesen von Primärstudien)

Als Gesundheitseffekte werden im Modell berücksichtigt: die Rate an Restenosen, an CABG, und an Todesfällen. Myokardinfarkte, wie sie in anderen Studien im Rahmen der 'MACE' erfasst werden, sind hier nicht berücksichtigt, wohl weil sie aus dem Rahmen der hier berücksichtigten Kosten fallen. Die verwendeten Zahlen für die Gesundheitseffekte dienen ausschließlich zur Berechnung der anfallenden Therapiekosten, und in keiner Weise zur Beschreibung unterschiedlicher medizinischer Effekte der Behandlungsalternativen. Eine wichtige Annahme des Modells ist, dass die Restenosewahrscheinlichkeit für jede behandelte Läsion unabhängig ist. Die Annahmen für die verschiedenen Übergangswahrscheinlichkeiten wurden aus den verwendeten Primärstudien erfasst und dem derzeit üblichen Therapieregime in bezug auf die Begleitmedikation (keine Antikoagulation mehr nach Stentimplantation) angepasst. Kriterien für die Wahl der Primärstudien werden nicht genannt, ebenso wird keine Vorgehensweise für die Literaturrecherche beschrieben. Effektmaße für die ökonomische Analyse sind die Raten an perkutanen Reinterventionen und CABG.

Kosten

Die Kosten für initiale und wiederholte Krankenhausbehandlung und Interventionen sowie Arztkosten werden in die Kostenanalyse einbezogen. Daten für Langzeitbehandlungskosten wurden der BARI-SEQOL-Studie entnommen, mit einer Korrektur für Behandlungsergebnisse der Stentpatienten ohne Antikoagulation, wie es heutigem Procedere entspricht. Die Kosten für die verschiedenen Interventionen und Reinterventionen und die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens gehen in das Modell ein und ergeben die kumulativen Gesamtkosten der einzelnen Behandlungsstrategien über den gesamten Nachfolgezeitraum.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Im Ergebnis zeigte sich eine Strategie mit PTCA und Provisional Stenting dem primären Stenting trotz höherer Revaskularisationsraten ökonomisch überlegen. Primäres

Stenting ist über 4 Jahre hinweg 4,2% teurer als Provisional Stenting. Provisional Stenting ist auch günstiger als CABG, selbst unter der Annahme gesunkener Kosten für Bypass-Operationen. Insgesamt bleiben die Unterschiede der kumulativen Kosten über einen Zeitraum von 4 Jahren hinweg im Bereich weniger Prozent.

Behandlung von Unsicherheiten

Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt und deren Ergebnisse ausführlich dargestellt; eine Halbierung der Stent-Preise etwa würde demnach die 4-Jahres-Gesamtkosten von primärem Stenting auf das Niveau von CABG senken, und damit immer noch über den Kosten für Provisional Stenting liegen. Die Autoren diskutieren auch, dass ihre Annahme, das Restenoserisiko berechne sich unabhängig je Läsion und nicht je Patient, möglicherweise die Stentimplantation in diesem Vergleich benachteilige.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Über einen Zeithorizont von 4 Jahren, in Patienten mit Mehrgefäßerkrankung, ist elektives Stenting 4,2% teurer als Provisional Stenting. Auch die Modellierung eines Nachsorgezeitraumes von nur 1 Jahr, wie er in den meisten Primärstudien angewendet wird, ergibt einen leichten Kostenvorteil für Provisional Stenting gegenüber elektivem Stenting.

Kommentar

Ergebnisse aus Studien zu Eingefäßerkrankungen wurden verwendet, um Outcomes bei Mehrgefäßerkrankungen zu simulieren. Es ist unklar, inwiefern diese Daten wirklich übertragen werden können, da nicht bekannt ist, ob das Restenoserisiko für jede Läsion unabhängig ist oder patientenabhängig ist. Die Herkunft der verwendeten Effektdaten aus verschiedenen Studien an Patienten mit Eingefäßerkrankung wird zwar angegeben, aber die Sinnhaftigkeit ihrer Verwendung in einer Modellierung des Krankheitsverlaufs von Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen wird nicht näher erläutert und ist nicht gesichert.

Das Modell wird validiert an Daten einer Studie, die zwar schon 1991 erhoben worden waren, aber anhand jüngerer Daten aktualisiert wurden. Die Validierung des Modells ergab recht geringe Abweichungen von den Studiendaten von etwa 1%. Diese Abweichung liegt unter den modellierten Kostenunterschieden der verschiedenen Behandlungsarten von mehreren Prozent, so dass durch das Modell eine ausreichend hohe Präzision erreicht wurde, um die Behandlungsarten in teurere und günstigere Verfahren zu trennen.

Provisional Stenting schneidet in diesem Modell zu Mehrgefäßerkrankungen immer günstiger als elektives Stenting ab, sowohl bei einem Zeithorizont von einem, als auch von vier Jahren. Grundsätzlich sind diese Ergebnisse aufgrund der gleich gelagerten Behandlungsoptionen, die hier verglichen werden, auch für Deutschland relevant, allerdings können die Ergebnisse dieser amerikanischen Studie aufgrund der unterschiedlichen Kostenstruktur in Deutschland nicht ohne weiteres direkt übertragen werden. Bereits um wenige Prozent abweichende Kosten in einzelnen Behand-

lungsgruppen könnten die Resultate des Kostenvergleichs entscheidend verändern bzw. ins Gegenteil verkehren. Die Studie wird allerdings als relevant eingestuft, da sie die einzige identifizierte Studie ist, die den Verlauf von Patienten mit Mehrgefäß-erkrankung über mehr als ein Jahr hinaus modelliert.

Zwart van Rijkom JEF, Klungel OH, Leufkens HGM, et al. Costs and effects of combining stenting and abciximab (ReoProR) in daily practice. International Journal of Cardiology 2001;77:299-303.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Die Studie vergleicht Angioplastie-Patienten mit oder ohne Stentbehandlung, wobei alle Patienten Abciximab erhielten. Es wurden Effekte und Kosten verglichen, aber keine Kosten-Effektivitäts-Analysen durchgeführt. Der Vergleich fand unter Alltagsbedingungen ('daily practice') statt. Die Perspektive wird nicht explizit genannt. Der Follow-up der Patienten erfolgte über sechs Monate.

Studiendesign und Studienpopulation

Im Rahmen einer prospektiven, nicht randomisierten Beobachtungsstudie wurden von Mitte 1995 bis Mitte 1999 die Daten von 184 Patienten gesammelt. Die Studie lief an einem niederländischen Regional Krankenhaus. 101 Patienten wurden mit Stent, 83 ohne Stent behandelt. In den beschriebenen Patientencharakteristika finden sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch waren Stent-Patienten häufiger männlich, Diabetiker, Raucher, und wiesen eine Hypercholesterinämie auf. Stent-Patienten waren hingegen seltener Infarktträger. Die verwendeten statistischen Testverfahren wurden dargelegt und enthielten u.a. logistische Regressionsverfahren.

Gesundheitseffekte

Die untersuchten Zielgrößen waren Gesamtkosten sowie zwei zusammengesetzte Endpunkte, zum einen Tod oder Myokardinfarkt, zum anderen Tod, Myokardinfarkt, oder jede Art von Revaskularisationsbehandlung. Weitere Ein- oder Ausschlusskriterien waren nicht angegeben. Nachuntersuchungen erfolgten nach ein und sechs Monaten durch klinische Untersuchung und EKG. Rekrutiert wurden alle konsekutiven Patienten dieses Zentrums, die Abciximab erhielten und zur Angioplastie vorgesehen waren, auch wenn es sich dabei um die Behandlung von Restenosen handelte. Die erfassten Ereignisse waren Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation und perkutane koronare Interventionen. Als Effektmaße wurden u.a. die Number Needed to Treat (NNT) sowie die relative Risikoreduzierung (RRR) verwendet.

Kosten

Die Kostenerhebungen basieren auf der individuellen Anzahl erfasster Ereignisse je Patient, kombiniert mit niederländischen Stückkostenschätzungen aus der ökonomischen Auswertung der Benestent-II-Studie (Serruys et al. 1998).

Diskontierung

Eine Diskontierung fand nicht statt.

Ergebnisse

Im Ergebnis traten bei Stent-Patienten weniger MACE auf (6,9% vs. 16,9%; $p < 0,05$), wobei es sich hauptsächlich um eine geringere Anzahl wiederholter Revaskularisationsbehandlungen handelte. Wenn aber mittels logistischer Regression die Einflüsse der unterschiedlichen Charakteristika der Patientengruppen auf die Behandlungseffekte berücksichtigt wurden, war der Unterschied nicht mehr signifikant.

Die errechneten Gesamtkosten nach sechs Monaten waren annähernd gleich (€ 7844 bei Stentbehandlung, € 7904 bei PTCA).

Behandlung von Unsicherheiten

Logistische Regressionsverfahren zur Berücksichtigung der Patientencharakteristika zeigten, dass Diabetes mellitus im Gegensatz zu anderen Studien keinen signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Die Autoren sehen Einschränkungen ihrer Studie v.a. in der kleinen Teilnehmerzahl und in Faktoren, die aus dem Studientyp einer Beobachtungsstudie resultieren, wie der fehlenden Randomisierung und dem ungeklärten Einfluss von Faktoren, die auch bei Adjustierung mittels logistischer Regression nicht berücksichtigt werden.

Die Schlussfolgerung der Autoren lautet, dass unter Behandlung mit Abciximab die zusätzliche Verwendung von Stents zusätzlichen Nutzen zu haben scheint, ohne die Kosten zu erhöhen. Größere Studien seien aber nötig.

Kommentar

Die Studie hat Einschränkungen v.a. im Hinblick auf die geringe Patientenzahl und den Beobachtungscharakter ohne randomisierte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen. Deshalb ist ein Selektionsbias nicht auszuschließen. Allerdings bezieht sie sich ausdrücklich auf die Umstände der alltäglichen Patientenbehandlung außerhalb randomisierter klinischer Studien, und erhebt hieraus zumindest implizit den Anspruch auf eine größere Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Die Generalisierbarkeit ist jedoch wiederum vermindert aufgrund der Durchführung der Studie an einer einzelnen Klinik.

Die Studie wurde unter der Voraussetzung einer Behandlung mit Abciximab durchgeführt, was die Effekte in den beiden Behandlungsgruppen u.U. auf verschiedene Art beeinflussen könnte, und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse für Gruppen ohne Abciximab in Frage stellen würde. Abciximab wird aufgrund der hohen Kosten nicht generell angewendet, insbesondere nicht bei konventioneller PTCA, so dass die Ergebnisse bezüglich der Behandlungseffekte aus dieser Studie keine sicheren Rückschlüsse für einen gesundheitsökonomischen Vergleich beider Techniken ohne Abciximab zulassen. In den meisten anderen Studien und vermutlich auch in der Routi-

neanwendung kommt Abciximab hauptsächlich bei Stentpatienten zum Einsatz. Dies gibt Anlass zu der Frage, welche Patientenmerkmale in dieser Studie den Einsatz von Abciximab auch ohne Stentimplantation rechtfertigten, und ob diese Patienten normalen PTCA-Patienten entsprechen. So wurden zwar beim direkten Vergleich der Behandlungsgruppen signifikant unterschiedliche Effekte gefunden, die Signifikanz ging jedoch nach Adjustierung für unterschiedliche Patientenfaktoren verloren. Da es wegen der fehlenden Randomisierung unabdingbar ist, für unterschiedliche Einflussfaktoren der Patientenkollektive zu adjustieren, und nach Adjustierung keine signifikanten Unterschiede in den Effekten mehr nachweisbar sind, geht damit die Relevanz der Ergebnisse der Studie verloren. Wie die Autoren selbst feststellen, liegt allerdings die Vermutung nahe, dass die Ursache hierfür lediglich in den zu kleinen Fallzahlen der Studie liegt. Weiterhin eröffnet die lange Datenerhebungsphase der Studie (4 Jahre) die Möglichkeit für ein zeitbedingtes Confounding: wenn in einer späten Phase der Studie vermehrt Stentpatienten rekrutiert wurden, weil zu diesem Zeitpunkt bereits häufiger Stents verwendet wurden, aber auch die Lernkurve bezüglich der Technologie insgesamt fortgeschritten war (Begleitmedikation, Dilatationsdruck, etc.), würde dies die vor allem in der frühen Phase der Studie erhobenen Daten der PTCA-Patienten im Vergleich benachteiligen.

Aufgrund der genannten Unsicherheiten bezüglich Abciximab und wegen der Möglichkeit eines Selektionsbias bei mit Abciximab behandelten PTCA-Patienten bzw. des nicht ausreichenden Signifikanzniveaus der adjustierten Ergebnisse wird diese Studie für die Entscheidungsfindung im deutschen Kontext als nicht geeignet angesehen.

II C.5.2.2 Studien zur Intervention bei akutem Myokardinfarkt

Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, et al. Cost-effective analysis of primary infarct-artery stenting versus optimal primary angioplasty (the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO trial). American Journal of Cardiology 2000;85;1247-9.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Diese Studie vergleicht optimale konventionelle Ballon-Angioplastie mit elektiver Stentimplantation in Infarktarterien bei akutem Myokardinfarkt. Der Zeithorizont der Studie beträgt 12 Monate. Die Perspektive der Studie ist nicht angegeben. Auf eine eingehende Beschreibung der verwendeten medizinischen Technologie wird verzichtet. Die ökonomische Evaluation besteht in einer Kosten-Effektivitäts-Analyse mit Synthese der Effekt- und Kostendaten und Angabe der durchschnittlichen und inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Quotienten.

Studiendesign und Studienpopulation

Das Studiendesign entspricht einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie. Eine Datierung der zugrunde liegenden Daten fehlt. 150 Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurden nach optimaler PTCA zur Hälfte zu einer zusätzlichen, elektiven Stentimplantation randomisiert; laut Studiendesign waren Cross-overs deshalb nicht vorgesehen. Die Studie wurde an einem einzelnen Zentrum in Florenz (Italien) durchgeführt. Die verwendeten statistischen Testverfahren werden genannt.

Gesundheitseffekte

Endpunkte waren ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt nach 6 Monaten, bestehend aus Tod, MI, und Re-TVR, sowie nach 12 Monaten die Endpunkte Mortalität, Morbidität, Funktioneller Status (Erhebung via Telefon von einweisenden Ärzten), sowie ereignisfreies Überleben (Ereignisse: Tod, MI, Re-PCI aber nicht Re-TVR, Bypass-Operation oder Schlaganfall). Ausgeschlossen waren Patienten mit einem Referenzgefäßdurchmesser von <2,5 mm. Rekrutierungsmodus und Teilnahmerate sind mit Verweis auf frühere Publikationen in der hier ausgewerteten Studie nicht beschrieben. Die Auswertung erfolgte nach Intention-to-treat, nachdem laut Studiendesign (Randomisierung erst nach erfolgter optimaler PTCA) keine Cross-overs zur anderen Behandlungsgruppe vorkamen. Im Widerspruch dazu ist jedoch in einer Tabelle der Studie bei 9 Patienten der PTCA-Gruppe ein Stenting während des ersten Krankenhausaufenthaltes aufgeführt.

Kosten

Die direkten Kosten wurden erfasst bezüglich Krankenhausaufenthalt, Herzchirurgie, peripherer vaskulärer Chirurgie und perkutaner Interventionen, Arzneimittelbehandlung, sowie für Herzkatheterlabor-Materialien und Stents. Das Mengengerüst und Stückkosten werden beschrieben, letztere basieren auf Kostenschätzungen anhand interner Kosteninformationsdaten des Studienzentrums. Das Mengengerüst beider Gruppen liegt in Tabellenform vor. Die Kosten werden in U.S.-Dollar angegeben.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Der primäre Endpunkt (Zusammenfassung aus Tod, MI, und Re-TVR) trat nach 6 Monaten bei 9% der Stent- und 28% der PTCA-Patienten ($p=0,003$) auf, wobei der Unterschied jedoch weitestgehend auf zusätzliche Revaskularisationen in der PTCA-Gruppe zurückzuführen ist. Nach 12 Monaten war bei 65% der Patienten der PTCA-Gruppe und bei 87% der Stent-Gruppe kein Ereignis aufgetreten ($p=0,002$). Zwischen den Ergebnissen beider Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied nur in bezug auf die Häufigkeit perkutaner Reinterventionen am Zielgefäß, jedoch nicht hinsichtlich Tod, MI oder CABG. Im Kostenvergleich nach 12 Monaten ergaben sich durchschnittliche Kosten von US\$ 10.217 pro PTCA-Patient und US\$ 10.422 pro Stent-Patient, und ein durchschnittlicher Kosten-Effektivitäts-Quotient von US\$ 15.638 pro ereignisfrei Überlebenden bei PTCA und von US\$ 12.026 bei Stenting. Der inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Quotient beträgt US\$ 962 für jeden zusätzlichen durch Stenting ereignisfrei Überlebenden.

Behandlung von Unsicherheiten

Sensitivitätsanalysen werden nicht berichtet.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Abschließend erwähnen die Autoren Unsicherheiten in der Erfassung von Effektivität, in der Kostendefinition und Kostenmessung, ohne dass ein Bezug klar würde. Insgesamt lautet ihre Schlussfolgerung, dass Stenting die klinischen Behandlungsergebnisse bei Infarktpatienten verbessert, und die Ergebnisse die primäre Verwendung von Stents bei dieser Indikation unterstützen.

Kommentar

Mit 150 Patienten handelt es sich um eine relativ kleine Studie, die im vorliegenden Artikel auch nur relativ kurz beschrieben wird. Die Ergebnisse lassen dennoch den Schluss zu, dass Stenting bei Infarktpatienten auch bei vorangegangener optimaler Ballondilatation der Infarktarterie eine zusätzliche Verbesserung des Outcome erbringt. Die Stent-Patienten benötigen v.a. weniger Wiederholungseingriffe während des Nachsorgezeitraumes. Dieser Gewinn über einen Zeitrahmen von 12 Monaten wird mit einem sehr geringen finanziellen Einsatz pro zusätzlichem ereignisfreien Patienten erreicht. Die Autoren errechnen hierfür US\$ 962. Der uneingeschränkte Stenteinsatz bei Infarktpatienten würde demnach eine ausgesprochen kosten-effektive Investition bedeuten.

Die Studienergebnisse besitzen Relevanz für Deutschland. Ausgehend von der Annahme, dass in Deutschland die Relation der Behandlungskosten beider Gruppen ähnlich ist, die Behandlungskosten in beiden Gruppen also in etwa gleich hoch sind, kann bei deutlich besseren Gesundheitseffekten in der Stentgruppe auch für Deutschland von der Kosten-Effektivität der Stentanwendung ausgegangen werden.

Da Mengengerüste angegeben werden, könnte in weitergehenden Forschungsschritten nach Anpassung der Stückkosten an deutsche Verhältnisse eine Übertragung der Studienergebnisse mit noch größerer Sicherheit erfolgen.

Rocha-Singh KJ, McShane KJ, Ligon R, et al. One-year clinical outcomes and relative costs of primary infarct artery stenting versus angioplasty following systemic thrombolysis for acute myocardial infarction. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 2000;49;135-41.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Diese Studie vergleicht PTCA und Stentimplantation bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach erfolgter Thrombolyse. Verwendung von IVUS und Begleitmedikation (Antikoagulation, Ticlopidin, ASS) waren freigestellt, Stents waren vom Palmaz-Schatz-Typ. Die Perspektive wird nicht explizit genannt. Der Follow-up erfolgte über 1 Jahr. Kosten und Effekte der untersuchten Behandlungsstrategien werden gegenübergestellt. Die Analyse enthält damit Elemente einer Kosten-Effektivitäts-Analyse, jedoch wird kein Verhältnis zwischen Kosten und Effektivität errechnet.

Studiendesign und Studienpopulation

Das Design der Studie ist prospektiv, aber nicht randomisiert, wobei allerdings die behandelnden Ärzte blind gegenüber einer Studienteilnahme der Patienten waren. Daten wurden erhoben zwischen August 1995 und Januar 1997. Die Studie fand an einem Krankenhaus in Illinois, U.S.A., statt. 220 Patienten wurden prospektiv aufgenommen, wobei 128 eine Behandlung mit PTCA ohne Stent und 92 eine primäre Stent-Behandlung erhielten. Die zur statistischen Auswertung verwendeten Verfahren werden beschrieben; sie enthalten u.a. logistische Regressionsverfahren.

Gesundheitseffekte

Untersuchte Zielgrößen waren die Häufigkeit von Tod, Re-Infarkt, Bypass-Operation und TVR während des initialen Krankenhausaufenthaltes sowie nach 1 Jahr. Eine weitere Zielgröße waren die Gesamtkosten für Krankenhausbehandlung nach 1 Jahr. Eingeschlossen wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit Streptokinase oder tPA (tissue plasminogen activator) behandelt worden waren; ausgeschlossen wurden Patienten, die Abciximab o.ä. erhalten hatten, die perkutane koronare Interventionen mit anderen Verfahren (wie z.B. Rotablation) erhalten hatten, bereits für eine Bypass-Operation vorgesehen waren (staged surgical revascularization), oder bei denen keine Infarktarterie identifiziert worden war. Die Patienten wurden konsekutiv einem prospektiven Register zugeführt. Die Auswertung erfolgte nach Intention-to-treat, da Patienten mit Bailout Stenting in der PTCA-Gruppe verblieben. Der abschließende Follow-up nach 1 Jahr verwendete Daten aus Telefoninterviews, Fragebögen und Krankenakten. Dieser Follow-up bezüglich der Gesundheitseffekte schloss 99,5% der Patienten ein.

Kosten

Die Kosten wurden für den Bereich des Herzkatheterlabors im Bottom-Up-Verfahren individuell ermittelt. Sie enthielten verbrauchtes Material und Zeit. Für den Krankenhausbereich erfolgte die Berechnung anhand individueller Kostendaten aus dem Krankenhausabrechnungssystem. Ambulante Versorgungskosten und Arztrechnungen wurden nicht berücksichtigt. Die Darstellung der Kosten erfolgt tabellarisch in groben Kategorien. Der Follow-up bezüglich Kosten war nur für 87% der Patienten vollständig.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Im Ergebnis war die Mortalität der PTCA-Gruppe initial erhöht (4 vs. 0%, $p=0,01$) und nach 1 Jahr erhöht (6,25 vs. 0%, $p=0,002$). Die Rate der Re-Interventionen während der initialen Krankenhausbehandlung (inkl. CABG) war ebenfalls erhöht (7 vs. 0%, $p=0,0009$). Nach 1 Jahr waren 27% der PTCA- gegenüber 11% der Stent-Patienten erneut revaskularisiert worden ($p=0,001$). Die initialen Behandlungskosten waren in der Stent-Gruppe signifikant höher (US\$ 11.818 vs. US\$ 9.723). Nach 1 Jahr waren sie zwar noch höher, jedoch nicht signifikant unterschiedlich (US\$ 13.938 vs. US\$ 12.914).

Behandlung von Unsicherheiten

Sensitivitätsanalysen werden nicht berichtet.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Dargelegte Einschränkungen beziehen sich auf die fehlende Randomisierung sowie den Beobachtungs- und Single-Center-Charakter der Studie, weshalb die Generalisierbarkeit auf andere Zentren oder auf das Gesundheitssystem nicht gegeben sein könnte. Ebenfalls erwähnt wird, dass nur 6,25% der PTCA-, aber 73% der Stent-Patienten Ticlopidin erhielten, was die Ergebnisse zum Vorteil für Stenting beeinflusst haben könnte.

Kommentar

Bei dieser Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte Beobachtungsstudie, mit allen daraus resultierenden Möglichkeiten für Confounding und Bias. So wurde z.B. ein tendenziell größerer Referenzdurchmesser der Gefäße der stentversorgten Patienten dargelegt (3,3 vs. 3,15 mm), was die Stentgruppe begünstigen würde. Noch größer war allerdings der Unterschied bei den nach Stenting bzw. PTCA erreichten Gefäßdurchmessern (3,6 vs. 3,04 mm; $p=0,0001$) und dieser Unterschied für sich kann die besseren medizinischen Resultate der Stentgruppe in dieser Studie erklären, da größere Gefäßdurchmesser ein geringeres Restenoserisiko bedeuten (Neumann et al. 1995). Zu möglichem Bias trägt ebenfalls bei, dass Re-Interventionen in anderen Zentren nicht verfolgt wurden, wodurch ein Selektionsbias unklarer Richtung im Verlauf des Follow-up entstanden sein könnte. Außerdem fehlt

für 13% der Patienten ein vollständiger Follow-up der Behandlungskosten, wodurch ebenfalls ein Selektionsfehler entstanden sein könnte, wenn das Loss to Follow-Up differentieller Natur war. Die medikamentöse Begleittherapie der Patienten war ebenfalls nicht vergleichbar. Patienten unter Warfarin-Antikoagulation waren in dieser Studie noch eingeschlossen, und Ticlopidin erhielten hauptsächlich Stent-Patienten (73 vs. 6%), was möglicherweise die Stentgruppe begünstigt hat.

Trotz all dieser Einschränkungen sprechen die gravierenden Unterschiede in den Behandlungsergebnissen beider Gruppen für den Stentingeeinsatz, insbesondere weil sie sich auf die Mortalität und nicht nur auf Reinterventionsraten beziehen. Reduzierte Mortalität und Reinterventionsraten werden mit relativ geringen zusätzlichen Kosten von US\$ 1.024 (+8%) für die Stentgruppe erreicht. Insgesamt sprechen die Ergebnisse diese Studie für die Verwendung von Stents bei akutem Myokardinfarkt.

Bei moderaten Mehrkosten führt Stenting also zu deutlich besseren medizinischen Ergebnissen. Ausgehend von der Annahme, dass die relativen Kosten der Gruppen zueinander auch in Deutschland ähnlich sind, und auch die deutlichen Effektivitätsunterschiede in Deutschland Gültigkeit haben, sind die Studienergebnisse grundsätzlich übertragbar und für das deutsche Gesundheitssystem relevant.

Suryapranata H, Ottervanger JP, Nibbering E, et al. Long term outcome and cost-effectiveness of stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction. Heart 2001;85;667-71.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Die Studie untersucht die Langzeitergebnisse bezüglich Effektivität und Kosten von Stentimplantation bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt im Vergleich zu konventioneller Angioplastie. Die Perspektive wird nicht explizit genannt. Die Patienten wurden über 24 Monate verfolgt. Es findet eine Kosten-Effektivitäts-Analyse der Outcome-Daten statt. Zur Anwendung kamen nur Stents vom Palmaz-Schatz-Typ. Quantitative Koronarangiographie zur Beurteilung der Angioplastieergebnisse wurde bei allen Patienten nach Entlassung und nach 6 Monaten durchgeführt. Nicht verwendet wurden Thrombolytika, Abciximab o.ä., oder IVUS. Zu Beginn der Studie hatten die Stent-Patienten noch Antikoagulantien erhalten; später wurde Ticlopidin eingesetzt, jedoch ebenfalls nur bei Stent-Patienten.

Studiendesign und Studienpopulation

Die Durchführung der Studie erfolgte randomisiert und prospektiv. 112 Patienten wurden in die Stent-, 115 in die PTCA-Gruppe randomisiert. Die Patienten hatten vergleichbare Grundcharakteristika. Die Studie lief an einem niederländischen Allgemeinkrankenhaus. Der abschließende Follow-up nach 24 Monaten erfolgte v.a. über Telefoninterviews mit den zuständigen Hausärzten. Die verwendeten statistischen Auswertungsverfahren werden dargelegt.

Gesundheitseffekte

Die untersuchten Zielgrößen waren die kumulative Ereignisrate an Tod, Re-Infarkt bzw. Zielgefäßrevaskularisation (primärer Endpunkt) sowie die Restenoserate nach 6 Monaten und die Kosten-Effektivität nach 24 Monaten (sekundäre Endpunkte). eingeschlossen wurden Patienten, deren Behandlung eines Infarktereignisses innerhalb der ersten 6 Stunden begann, und deren Infarktarterie für eine Stentimplantation geeignet war. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte auf Intention-to-treat-Basis. Effektmaße für die ökonomische Analyse waren u.a. das durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Verhältnis und das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Ergebnisse der Kosten-Effektivität wurden auch in Form einer zweidimensionalen Kosten-Effektivitäts-Graphik mit Konfidenzellipsen dargestellt.

Kosten

Die Kostenbetrachtungen werden in dieser Studie detailliert dargelegt. In Tabellen werden die verwendeten Stückkosten wiedergegeben. Die Gesamtkosten über 2 Jahre wurden aus den durchschnittlich verbrauchten Einheiten pro Patient errechnet. In den Kostenberechnungen berücksichtigt wurden alle direkten medizinischen Kosten der Erstbehandlung, der Nachfolgebehandlungen und der Nachsorge während 24 Monaten. Die Kostenangaben erfolgen in niederländischen Gulden.

Diskontierung

Eine Diskontierung wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Bei den ermittelten Gesundheitseffekten ergab sich zwischen den Vergleichsgruppen kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität. Bei anderen Endpunkten ergaben sich signifikante Unterschiede, jeweils nach 24 Monaten: Tod oder MI trat ein bei 4% der Stent- und 11% der PTCA-Patienten ($p=0,04$); eine wiederholte Revaskularisation wurde bei 13% der Stent- und 34% der PTCA-Patienten durchgeführt ($p<0,001$). 84% der Stent-Patienten überlebten ohne kardiale Ereignisse gegenüber 62% der PTCA-Patienten ($p<0,001$). Die Ergebnisse bezüglich der Kosten zeigten höhere Kosten der Stent-Patienten für die initiale Behandlung (Dfl 21.484 vs. Dfl 18.625), jedoch fast gleiche Gesamtkosten nach 2 Jahren (Dfl 31.423 vs. Dfl 32.933). Die Synthese von Kosten und Effekten ergab durchschnittliche Kosten pro ereignisfrei überlebenden Patienten von Dfl 37.408 für Stent-Patienten und Dfl 53.117 für PTCA-Patienten. Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis betrug damit für Stent-Patienten Dfl -6.297, d.h. Stenting ist die dominante Behandlungsstrategie.

Behandlung von Unsicherheiten

Sensitivitätsanalysen werden nicht berichtet.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Einschränkungen der Studie werden von den Autoren ausführlich diskutiert, z.B. dass es sich um eine Single-Center-Studie handelt, dass die Behandlung nicht verblindet erfolgen konnte, oder indirekte Kosten nicht berücksichtigt wurden, die die

Kostenbetrachtungen für Stents u.U. noch positiver hätten ausfallen lassen. Die eingeschränkte Generalisierbarkeit wird ebenfalls diskutiert, aber eine Anpassung an ein anderes Kostenumfeld wird vorgeschlagen anhand einer Modifizierung der angegebenen Mengen- und Kostengerüste. Die Schlussfolgerung der Autoren lautet, dass primäres Stenting bei Herzinfarktpatienten ohne Kostensteigerung einen besseren Langzeiterfolg erbringt.

Kommentar

Diese Studie ist methodisch klar dargelegt und zeigt ausgeprägt positive Resultate für die Patienten der Stent-Gruppe. Sie betrachtet einen relativ langen Nachfolgezeitraum von 2 Jahren. Allerdings handelt es sich nur um die Ergebnisse eines einzelnen Zentrums. Auch die Patientenzahl ist mit 112 und 115 Patienten pro Gruppe eher klein. Trotz der kleinen Fallzahlen werden jedoch teils hochsignifikante Unterschiede festgestellt. Die Studie spricht insgesamt für den Einsatz von Stents bei akutem Myokardinfarkt auch unter ökonomischen Aspekten. Aufgrund der guten Methodik und klar dargelegten Ergebnisse ist die Studie auch für den deutschen Kontext relevant. Bei Bedarf könnte in weiteren Forschungsschritten anhand der angegebenen Mengengerüste eine Anpassung der Kosten an den deutschen Versorgungskontext durchgeführt werden, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse noch zu verbessern.

II C.5.3 Bewertung der Studienqualität

Die 17 in den HTA-Update eingeschlossenen Studien wurden anhand des im Methodenteil beschriebenen 56-Punkte-Kriterienkatalog bezüglich der Studienqualität bewertet. Der Kriterienkatalog ist dargestellt in Anhang II-2. Für die Erfüllung eines Kriteriums wurde ein ganzer Punkt vergeben, für die teilweise Erfüllung ein halber Punkt und bei Nichterfüllung kein Punkt. Es wurde die Angabe 'nr' für 'nicht relevant' gemacht, wenn ein Kriterium z.B. aufgrund des Typs der Studie nicht zutraf.

Tabelle II-4 stellt die Einzelergebnisse zu allen 56 Punkten für jede Studie dar. In Tabelle II-5 wird zeilenweise der durchschnittliche prozentuale Erfüllungsgrad eines jeden Qualitätskriteriums ermittelt, um einen direkten Vergleich der Publikationen zu ermöglichen. Dabei wurden für die einzelnen Studien die nicht-relevanten Items im Nenner nicht berücksichtigt. Der Durchschnittsscore der einzelnen Studien und deren Rang sind am Fuße der jeweiligen Tabellenspalte dargestellt.

Das Gesamtdurchschnittsscore aller Studien lag bei 65%. Der Bereich des Durchschnittsscores der einzelnen Studien reichte von 34 bis 83%. Am besten wurden die Studien von Meads et al. (Meads et al. 2000), Topol et al. (Topol et al. 1999b), Pfund et al. (Pfund et al. 2000) und Zwart van Rijkom et al. (Zwart van Rijkom et al. 2001) bewertet. Sie erhielten Gesamtscores von 72% bis 83%. Am schlechtesten bewertet wurde die Studie von Kobayashi (Kobayashi et al. 2000) mit 34%.

15 der 17 Studien erreichten ein Durchschnittsscore von 60% oder darüber, 5 Studien erreichten ein Durchschnittsscore von 70% oder darüber. Über 60% der Studien lagen zwischen 60% und 70%.

Was die verschiedenen Fragenkomplexe der Qualitätskriterien zu bestimmten Unterthemen betrifft, lagen die durchschnittlichen Scores aller Studien je nach Themenbereich zwischen 17% und 88%. Am schlechtesten schnitt der Bereich 'Diskontierung' mit einem mittleren Erfüllungsgrad von 17% ab, am besten die Bereiche 'Fragestellung' (88%) und 'Analysemethoden und Modellierung' (89%), darauf folgten die Bereiche 'Schlussfolgerungen' (84%) und 'Evaluationsrahmen' (78%). Relativ schlecht bewertet wurden die Bereiche 'Diskussion' (49%), 'Behandlung von Unsicherheiten' (52%), und 'Kosten' (54%). Im mittleren Qualitätsbereich lagen 'Ergebnispräsentation' (62%) und 'Gesundheitseffekte' (73%).

Verbesserungsbedarf besteht also vorrangig im Bereich 'Kosten' und 'Behandlung von Unsicherheiten' sowie 'Diskussion', dagegen ist das schlechte Abschneiden bezüglich Diskontierung bei Studien mit einem Zeithorizont von meist 1 Jahr nicht von nennenswertem Nachteil.

Tabelle II-4: Bewertung der Qualität der einzelnen Studien anhand der Checkliste des "Kriterienkatalogs zur Bewertung der inhaltlichen und methodischen Studienqualität gesundheitsökonomischer Studien".

| Qualitätskriterien | Cohen U.S.A. 1999 | Farshid Australien 1999 | Ikeda Japan 2000 | Kobayashi Japan 2000 | Meads Großbritannien 2000 | Oinonen U.S.A. 2000 | Peterson U.S.A. 1999 | Pfund Deutschland 2000 | Rodriguez Argentinien u.a. 1998 | Serruys Niederlande 2000 | Topol U.S.A. 1999 | Weaver U.S.A. 2000 | Yock U.S.A. 2000 | Zwart van Rijkom Niederlande 2000 | Antonucci Italien 2000 | Rocha-Singh U.S.A. 2000 | Sunyanata Niederlande 2001 |
|---|----------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Fragestellung | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 Präzision | 0 | 1/2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1/2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 2 Darstellung | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1/2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1/2 | 1 | 1 |
| Evaluationsrahmen | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 Technologiespezifikation | 0 | 1 | 1/2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1/2 | 1 | 1/2 | 1/2 | 1 | 1/2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 4 Anzahl Alternativtechnologien | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 5 Begründung Vergleichstechnologien | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1/2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 6 Zielpopulationsbeschreibung | 0 | 1 | 1/2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 7 Zeithorizont | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1/2 | 1 | 1/2 | 1 | 1 | 1 |
| 8 Ökonomischer Evaluations-typ | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 9 Kosten+Effekte | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 10 Perspektive | 0 | 0 | 1/2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1/2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/2 | 0 | 1/2 | 1/2 |
| Analysemethoden und Modellierung | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 Modellbeschreibung | 1/2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1/2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 12 Modelldokumentation | 1/2 | nr | 0 | 0 | nr | nr | nr | 1 | nr | nr | nr | nr | 1 | nr | nr | nr | nr |
| 13 Annahmen | 0 | 1 | 1 | 1 | nr | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 14 Pfadwahrscheinlichkeiten | 1/2 | nr | 1 | 1 | nr | nr | nr | 1 | nr | nr | nr | nr | 1 | nr | nr | nr | nr |

| | Qualitätskriterien | Cohen U.S.A. 1999 | Farshid Australien 1999 | Ikeda Japan 2000 | Kobayashi Japan 2000 | Meads Großbritannien 2000 | Oinonen U.S.A. 2000 | Peterson U.S.A. 1999 | Pfund Deutschland 2000 | Rodriguez Argentinien u.a. 1998 | Serruys Niederlande 2000 | Topol U.S.A. 1999 | Weaver U.S.A. 2000 | Yock U.S.A. 2000 | Zwart van Rijkom Niederlande 2000 | Antonucci Italien 2000 | Rocha-Singh U.S.A. 2000 | Suryapranata Niederlande 2001 |
|----|--------------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| | Gesundheitseffekte | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | Gesundheitszustände | 0 | 1 | 1 | 0 | nr | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1/2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 16 | Effektquellen | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 17 | Design+Auswertungsmethoden | nr | 1 | nr | nr | nr | 1 | 1 | nr | 1 | 1 | 1 | 1 | nr | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 18 | Effektparameter | 1 | nr | 1/2 | 1/2 | 1 | nr | nr | 1 | nr | nr | nr | nr | 1 | nr | nr | nr | nr |
| 19 | Präferenzmethoden | 0 | 0 | 0 | 0 | 1/2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1/2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | Präferenzquellen | nr | nr | nr | nr | 1/2 | nr | nr | nr | nr | nr | nr | 1/2 | nr | nr | nr | nr | nr |
| 21 | Evidenz | 1/2 | 1 | 0 | 0 | nr | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Kosten | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22 | Mengengerüst | 1/2 | 1 | 1/2 | 0 | nr | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1/2 | 1/2 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 23 | Mengengerüst: Quellen+Methoden | 1 | 1 | 1/2 | 1 | nr | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1/2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 24 | Preisgerüst | 0 | 1 | 1/2 | 0 | nr | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1/2 | 1/2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 25 | Preisgerüst: Quellen+Methoden | 0 | 1 | 0 | 0 | nr | 1 | 1 | 1 | 1/2 | 0 | 1 | 1/2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 26 | Perspektive | 1/2 | 1/2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1/2 | 1 | 1/2 | 1/2 | 1/2 | 1/2 | 1/2 | 1/2 | 1/2 | 1 | 1 |
| 27 | Indirekte Kosten | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 28 | Währung | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 29 | Währungskonversion | 0 | 0 | 0 | 0 | nr | 0 | 0 | nr | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 30 | Preis Anpassung | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Diskontierung | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 31 | Effekte und Kosten | 0 | 0 | 1/2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 32 | Referenzjahr | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 33 | Diskontrate | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 34 | Begründung | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tabelle II-5: Beurteilung der Studien nach dem Erfüllungsgrad der Qualitätsdimensionen (Angaben in %)

| Qualitätsdimensionen | Cohen U.S.A. 1999 | Farshid Australien 1999 | Ikeda Japan 2000 | Kobayashi Japan 2000 | Meads Großbritannien 2000 | Oinonen U.S.A. 2000 | Peterson U.S.A. 1999 | Pfund Deutschland 2000 | Rodriguez Argentinien u.a. 1998 | Serrys Niederlande 2000 | Topol U.S.A. 1999 | Weaver U.S.A. 2000 | Yock U.S.A. 2000 | Zwart van Rijkom Niederlande 2000 | Antonucci Italien 2000 | Rocha-Singh U.S.A. 2000 | Suryapranata Niederlande 2001 | Mittlerer Score je Qualitätsdimension |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------|------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Fragestellung | 50 | 75 | 100 | 50 | 100 | 75 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 75 | 100 | 75 | 100 | 100 | 88 |
| Evaluationsrahmen | 50 | 75 | 81 | 38 | 100 | 88 | 75 | 75 | 75 | 94 | 88 | 69 | 81 | 75 | 88 | 81 | 94 | 78 |
| Analysemethoden und Modellierung | 38 | 100 | 50 | 50 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 75 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 89 |
| Gesundheitseffekte | 50 | 80 | 50 | 30 | 75 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 83 | 70 | 80 | 80 | 80 | 80 | 73 |
| Kosten | 33 | 61 | 50 | 22 | 75 | 56 | 61 | 88 | 33 | 50 | 61 | 44 | 33 | 61 | 72 | 56 | 67 | 54 |
| Diskontierung | 0 | 25 | 63 | 0 | 0 | 0 | 25 | 25 | 0 | 25 | 100 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 |
| Ergebnispräsentation | 50 | 67 | 43 | 43 | 80 | 67 | 67 | 57 | 50 | 83 | 83 | 67 | 71 | 50 | 67 | 50 | 67 | 62 |
| Behandlung von Unsicherheiten | 83 | 17 | 67 | 0 | 100 | 83 | 83 | 83 | 17 | 17 | 83 | 17 | 100 | 83 | 17 | 17 | 17 | 52 |
| Diskussion | 29 | 38 | 14 | 57 | 100 | 57 | 33 | 57 | 57 | 7 | 21 | 29 | 64 | 71 | 57 | 71 | 71 | 49 |
| Schlussfolgerungen | 50 | 100 | 100 | 50 | 100 | 50 | 50 | 50 | 100 | 75 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 84 |
| Qualitätsscore | 43 | 64 | 62 | 34 | 83 | 66 | 67 | 72 | 61 | 63 | 82 | 61 | 69 | 72 | 66 | 66 | 70 | 65 |
| Rang | 16 | 11 | 13 | 17 | 1 | 9 | 7 | 3 | 14 | 12 | 2 | 14 | 6 | 3 | 9 | 9 | 5 | - |

II C.5.4 Darstellung der methodischen Ansätze und Datenextraktion ökonomischer Parameter

Zur Darstellung relevanter qualitativer methodischer Merkmale und quantitativer Ergebnisparameter wurden die extrahierten Ergebnisse in einer Datenbank standardisiert wiedergegeben (Tabelle II-6).

Die einbezogenen Studien variieren bezüglich des Typs der ökonomischen Analyse. Die überwiegende Mehrzahl der Studien stellt keine Kosten-Effektivitäts-Analysen im eigentlichen Sinne an. Viele der Publikationen enthalten zwar Elemente einer solchen Analyse, beschränken sich aber darauf, Kosten und Effekte getrennt zu berichten. Meist beschränken sich die Angaben auch auf durchschnittliche Kosten und Effekte; inkrementelle Kosten und Effekte werden weniger häufig genannt. Eine Synthese der Kosten- und Effektmaße erfolgt in diesen Studien nicht, Angaben wie eine Kosten-Effektivitäts-Relation sind deshalb nicht enthalten.

Fünf Studien sind Kosten-Effektivitäts-Studien (Serruys et al. 2000; Topol et al. 1999b; Antoniucci et al. 2000; Suryapranata et al. 2001; Cohen 1999). Vier dieser Studien (Antoniucci et al. 2000; Cohen 1999; Serruys et al. 2000; Suryapranata et al. 2001) geben das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von Stenting pro zusätzlich ereignisfrei überlebenden Patienten an. Eine dieser vier Studien (Cohen 1999) gibt zusätzlich die Kosten pro QALY an. Die fünfte dieser Studien (Topol et al. 1999b) macht Angaben zu den Kosten pro gewonnenem Lebensjahr.

Bei einer weiteren Studie (Yock et al. 2000) handelt es sich implizit um eine Kosten-Minimierungs-Analyse. Medizinische Outcomeparameter werden lediglich verwendet, um anhand der Zahl von Komplikationen oder Re-Interventionen die entstehenden Kosten zu modellieren. Letztlich werden nur Kosten, aber nicht Effekte miteinander verglichen, welche damit implizit gleichgesetzt werden.

Auch die Erfassung der Kostendaten variiert zwischen den Studien erheblich. Die meisten Studien beziehen nur direkte Kosten der medizinischen Versorgung ein. Eine Studie erwähnt das Resultat einer Sensitivitätsanalyse unter der Berücksichtigung des Produktionsausfalls (Pfund et al. 2000). Meist werden ambulante Versorgungskosten nicht erfasst. Häufig werden Ärztehonorare nicht als Kosten erfasst. In einigen Studien beruhen die Kostenangaben teilweise oder weitgehend auf Schätzungen. In einer Studie werden lediglich grob kalkulierte pauschale Fallkosten für die Vergleichstherapien und die wichtigste mögliche Re-Intervention (CABG) verwendet, um die Kosten zu vergleichen (Rodriguez et al. 1998).

In einigen Studien werden die individuell angefallenen Kosten im Herzkatheterlabor anhand Materialverbrauch, Behandlungszeitdauer, und Abrechnung anhand Stückkosten kalkuliert (Farshid et al. 1999; Topol et al. 1999b; Weaver et al. 2000; Zwart van Rijkom et al. 2001; Rocha-Singh et al. 2000; Suryapranata et al. 2001; Peterson et al. 1999). In anderen Studien werden bestimmte Parameter, z.B. die Behand-

lungszeitdauer, in den Vergleichsgruppen als gleich angenommen (Serruys et al. 2000; Ikeda et al. 2000; Kobayashi et al. 2000).

Auch die Kosten der Krankenhausbehandlung werden in einem Teil der Studien relativ detailliert auf individueller Basis anhand der Abrechnungskosten errechnet (Farshid et al. 1999; Oinonen et al. 2000; Peterson et al. 1999; Topol et al. 1999b; Weaver et al. 2000; Serruys et al. 2000; Zwart van Rijkom et al. 2001; Suryapranata et al. 2001; Rocha-Singh et al. 2000; Antoniucci et al. 2000). In diesen Studien erfolgen häufig Umrechnungen von Daten aus Krankenhausrechnungen mittels CCR (cost-to-charge ratios), um sich einem Abbild der wahren Kosten anzunähern.

Aufgrund dieser Unterschiede ist eine Vergleichbarkeit der Studien nur in eingeschränktem Umfang gegeben.

Die ersten Studien in Tabelle II-6 beziehen sich auf die Indikation "elektives Stenting bei chronischer KHK", die letzten drei Studien beziehen sich auf "Stenting bei akutem Myokardinfarkt".

Insgesamt wurden 11 der evaluierten Studien bezüglich ihrer Ergebnisse als zumindest teilweise relevant bzw. übertragbar für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems eingestuft (Cohen 1999; Farshid et al. 1999; Meads et al. 2000; Peterson et al. 1999; Pfund et al. 2000; Serruys et al. 2000; Weaver et al. 2000; Yock et al. 2000; Antoniucci et al. 2000; Rocha-Singh et al. 2000; Suryapranata et al. 2001).

Neben der vergleichenden Darstellung der methodischen Merkmale dient Tabelle II-6 ferner der systematischen Gegenüberstellung der extrahierten quantitativen Ergebnisparameter in den einzelnen Studien.

Tabelle II-6: Datenbank zu methodischen Merkmalen und Ergebnisparameter der eingeschlossenen Studien

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|--|
| Autor, Jahr, Land | Cohen 1999, U.S.A. |
| Studiendesign | Entscheidungsanalysemodell; Review |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten-Effektivitäts-Analyse und Kosten-Nutzwert-Analyse |
| Perspektive | explizit 'gesellschaftlich' |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | Patientendaten verschiedener Studien (mit Daten aus 1989 bis 1996); Patienten mit symptomatischer Eingefäßkrankung |
| Setting | nordamerikanische und europäische Studiendaten |
| verglichene Alternativen | Stenting vs. konventioneller PTCA |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Zeithorizont 1 Jahr |
| klinische Effektdaten | gepoolte Effektdaten von Benestent II-Pilotstudie (Serruys et al. 1996) und STRESS-Studie (Fischman et al. 1994) bzgl. angiographischer Restenose-Raten |
| Kostenbeschreibung | verschieden; meist direkte Kosten für KH-Aufenthalt und Intervention |
| Kostenerfassung | Kostendaten aus ökonomischer Substudie zu STRESS (Cohen et al. 1995) |
| Währung | U.S.-Dollar |
| Diskontierung | keine |
| Ergebnisse zu Kosten | inkrementelle Kosten für Stenting nach 1 Jahr: US\$ 800 |
| Ergebnisse zu Effekten | Differenz in ereignisfreiem Überleben nach 1 Jahr: absolut ca. 10% weniger Ereignisse nach Stenting |
| Kosten-Effekt-Relation | Kosten/QALY US\$ 33.700; 8000 US\$ pro zusätzlich 1 Jahr ereignisfrei Überlebenden |
| Behandlung v. Unsicherheiten | Sensitivitätsanalyse zu Raten für Restenose und abrupten Verschluss: Kosten/QALY steigen auf US\$ 200.000 bei Typ-A-Stenose der mittleren rechten Koronararterie, 3% plötzlicher Verschluss-Rate und 25-30% Restenose-Rate |
| Autorenschlussfolgerungen | Stenting ist auch langfristig teurer als PTCA. Günstige Bewertung der Kosten-Effektivität im Vergleich mit anderen medizinischen Maßnahmen, aber nur bei geeigneter Indikation |
| Kommentar | Die zugrunde liegenden Daten gehen z.T. zurück bis 1989 und sind wegen verschiedener Neuerungen u.U. nicht mehr anwendbar. Wenig detaillierte Kostenberichterstattung. Daten vorwiegend aus einer einzelnen amerikanischen Studie. Größenordnung der Ergebnisse für das deutsche Gesundheitswesen relevant. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|--|
| Autor, Jahr, Land | Farshid 1999, Australien |
| Studiendesign | Beobachtungsstudie; tlw. retrospektive Betrachtung der 1995er-Kohorte, prospektive Betrachtung der 1996er-Kohorte |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet |
| Perspektive | explizit 'gesellschaftlich' |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | unselektierte konsekutive Patienten; Konservatives Stenting (1995): n=347, Stenstrate 22,5% Aggressives Stenting (1996): n=401, Stenstrate 66,1%; Durchschnittsalter ca. 62 Jahre, Ein- und Mehrgefäßerkrankung, 71-76% männl., 25-34% instabile koronare Syndrome, 5-9% Diabetiker |
| Setting | 1 tertiäres Versorgungszentrum in Sydney, Australien |
| verglichene Alternativen | Vgl. der Kosten und Gesundheitseffekte einer 'konservativen' Stentverwendung 1995 mit einer 'aggressiven' Stenting-Strategie 1996 |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Bedarf für Wiederholungseingriffe, getrennt nach Art des Eingriffs (Re-PCI, CABG, Angiographie); Zeithorizont 1 Jahr |
| klinische Effektdaten | Originaldaten |
| Kostenbeschreibung | direkte Kosten der initialen und der folgenden Krankenhausbehandlungen und Interventionen |
| Kostenerfassung | Kosten der KH-Behandlung aus internen Durchschnittsdaten und individuelle Aufenthaltsdauer; Interventionskosten im Herzkatheterlabor aus Bottom-Up-Erfassung bzgl. verbrauchtem Material |
| Währung | australische Dollar von 1997 |
| Diskontierung | keine |
| Ergebnisse zu Kosten | 12-Monats-Gesamtkosten: 1995er Patienten A\$ 5.972 1996er Patienten A\$ 5.994 (Vergleich n.s.) |
| Ergebnisse zu Effekten | Vergleich konservatives Stenting (1995) vs. aggressives Stenting (1996): klin. Restenosen 16,7% vs. 8,5% (p=0,0006) TLR 14,7% vs. 8,5% (p=0,0075) Re-PCI 11,8% vs. 6,5% (p=0,011) CABG 4,3% vs. 2,5% (n.s.) |
| Kosten-Effekt-Relation | k.A. |
| Behandlung v. Unsicherheiten | keine |
| Autorenschlussfolgerungen | Aggressive Stenting-Strategie in unselektierten Patienten ist der konservativen Strategie klinisch überlegen und ist kosten-effektiv bei gleichwertigen Gesamtkosten nach 12 Monaten Follow-up. |
| Kommentar | Klar strukturiert. Eindeutig positives Ergebnis für koronare Stents bzgl. Effekten. Kosten praktisch gleich. Studie lässt Kosten-Effektivität von Stents vermuten. Operator- und Untersucher-Bias nicht auszuschließen. Zeiteffekte und Übungseffekte nicht abgrenzbar. Zeitraum fällt in die Phase des Wechsels von Warfarin zu Ticlopidin. Unterschiedlicher Anteil an Diabetikern. Ergebnisse als relevant für das deutsche Gesundheitswesen anzusehen. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|--|
| Autor, Jahr, Land | Ikeda 2000, Japan |
| Studiendesign | Entscheidungsanalysemodell |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet |
| Perspektive | nicht explizit genannt |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | Patienten mit KHK; erweitertes Indikationsgebiet für Angioplastie, da Modellierung sich auf japanische KHK-Patienten bezieht, die selten CABG erhalten |
| Setting | Beteiligung von 3 tertiären japanischen Versorgungszentren |
| verglichene Alternativen | Vergleich von Stenting und konventioneller PTCA bzgl. Effektivität und Kosten |
| Zielgrößen, Zeithorizont | ereignisfreies Überleben; Zeithorizont 3 Jahre |
| klinische Effektdaten | Annahmen aus Consensus-Angaben japanischer Experten aus 3 Referenzzentren, sowie Benestent I-, II- und STRESS-Outcomedaten (Serruys et al. 1994; Serruys et al. 1998; Fischman et al. 1994); Beispiele angenommener Effektdaten für 1 Jahr (3 Jahre) nach Intervention, Outcomes PTCA vs. Stent: Re-PCI 45,0 vs. 28,0% (50,0 vs. 30,5%) CABG 4,4 vs. 2,1% (5,4 vs. 3,1%) MI(Q-W.) 6,6 vs. 1,0% (10,6 vs. 5,0%) Tod 4,4 vs. 1,5% (4,4 vs. 1,5%) gesamt 60,4 vs. 32,6% (68,4 vs. 40,1%) |
| Kostenbeschreibung | direkte Behandlungskosten, Krankenhauskosten, und stationäre Nachsorgekosten |
| Kostenerfassung | Schätzungen aus Krankenhausabrechnungssystem, Kostenerstattungsbeträgen und Expertenschätzungen |
| Währung | japanische Yen |
| Diskontierung | 3% |
| Ergebnisse zu Kosten | Gesamtkosten nach 1 Jahr (3 Jahren): Stenting: ¥ 1.907.960 (¥ 2.070.684) PTCA: ¥ 1.955.633 (¥ 2.117.583) |
| Ergebnisse zu Effekten | Annahmen für Effekte, s.o. |
| Kosten-Effekt-Relation | k.A. |
| Behandlung v. Unsicherheiten | keine |
| Autorenschlussfolgerungen | Stenting ist die überlegene Behandlungsstrategie für KHK sowohl aus klinischer als auch ökonomischer Sicht |
| Kommentar | Stark unterschiedliche Annahmen für klinische Effektivität der Behandlungsalternativen; Annahme v. sehr hohen Komplikationsraten bei PTCA-Patienten. Modellierung bezieht amerikanische Effektdaten auf japanische Kostendaten. Für deutschen Kontext nicht relevant. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|--|
| Autor, Jahr, Land | Kobayashi 2000, Japan |
| Studiendesign | Entscheidungsanalysemodell |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet |
| Perspektive | nicht explizit genannt |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | k.A. |
| Setting | Beteiligung von 1 tertiärem japanischen Versorgungszentrum |
| verglichene Alternativen | Kostenvergleich von konventioneller PTCA und Stenting in Japan |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Zeithorizont nicht genannt |
| klinische Effektdaten | Übernahme der Effektivitätsdaten aus STRESS-Studie (Fischman et al. 1994) (U.S.A.): TVR-Rate nach PTCA 21% TVR-Rate nach Stent 15% |
| Kostenbeschreibung | direkte Behandlungs- und Krankenhauskosten |
| Kostenerfassung | Kostenberechnung anhand Preisen an japanischem Universitäts-Klinikum und Mengenangaben aus der STRESS-Studie, unter vereinfachenden Annahmen für Aufenthaltsdauer etc. |
| Währung | japanische Yen |
| Diskontierung | k.A. |
| Ergebnisse zu Kosten | ¥ 1.188.583: konventionelle PTCA (Restenosebehandlung ebenfalls mit PTCA); ¥ 1.279.848: konventionelle PTCA (Restenosebehandlung mit Stents); ¥ 1.564.238: primäres Stenting |
| Ergebnisse zu Effekten | Annahmen für Effekte, s.o. |
| Kosten-Effekt-Relation | k.A. |
| Behandlung v. Unsicherheiten | keine |
| Autorenschlussfolgerungen | Stenting ist in Japan nicht kosten-effektiv; dennoch fraglich, ob aus ethischen Überlegungen darauf verzichtet werden kann, weil bessere medizinische Effekte gesichert scheinen |
| Kommentar | Ergebnis entsteht aus amerikanischen Effektdaten und aus vereinfachenden japanischen Kostendaten; die Studie hat für das deutsche Gesundheitssystem deshalb keine Relevanz. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|--|
| Autor, Jahr, Land | Meads 2000, Großbritannien |
| Studiendesign | HTA-Bericht, Synthesestudie |
| ökonomischer Evaluationstyp | Ergebnisse von Kosten-Effektivitäts- und Kosten-Nutzen-Analysen werden referiert |
| Perspektive | staatliches Gesundheitswesen (NHS) |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | Patienten mit KHK (Ein- und Mehrgefäßerkrankungen, subakute KHK und akuter Myokardinfarkt); vor 1996 publizierte Studien wurden ausgeschlossen |
| Setting | |
| verglichene Alternativen | - koronare Stents vs. PTCA in subakuter KHK - koronare Stents vs. CABG in subakuter KHK - koronare Stents vs. PTCA in akutem MI |
| Zielgrößen, Zeithorizont | 4 Monate bis ≥ 1 Jahr |
| klinische Effektdaten | Durchführung mehrerer Meta-Analysen zu verschiedenen Vergleichstherapien und verschiedenen Zielgrößen |
| Kostenbeschreibung | Das HTA berichtet, dass in den meisten eingeschlossenen Studien die Kostenbeschreibung nicht ausreichend detailliert ist |
| Kostenerfassung | Das HTA berichtet, dass die Kostenerfassung der eingeschlossenen Studien variiert; meist wurden nur direkte Kosten, gelegentlich auch indirekte Kosten erfasst |
| Währung | brit. Pfund |
| Diskontierung | k.A. |
| Ergebnisse zu Kosten | <u>KHK</u> : Kosten pro ereignisfrei Überlebenden ist geringer für Stenting als PTCA, evtl. kostenneutral; Differenz schrumpft wenn indirekte Kosten miteinbezogen werden <u>MI</u> : keine Kostendaten für Vgl. v. Stent vs. PTCA |
| Ergebnisse zu Effekten | <u>subakute KHK</u> : Stents vermindern Anz. an Ereignissen (OR 0,68), hauptsächlich Re-Interventionen (OR 0,57); Einfluss auf Tod, MI, CABG unsicher (wenige Fälle); Einfluss auf AP unsicher (wenige Studien) <u>akuter MI</u> : Stents vermindern Anz. an Ereignissen (OR 0,39), hauptsächlich Re-Interventionen (OR 0,44); Einfluss auf Tod, MI, CABG unsicher (wenige Fälle); Einfluss auf AP unsicher (wenige Studien) |
| Kosten-Effekt-Relation | <u>Kosten pro ereignisfreies Überleben</u> : Differenz von Stenting vs. PTCA zwischen +38% und -31% <u>Kosten pro QALY</u> : meist £ 20.000 bis £ 30.000 (Gesamtrange £ 6.812 bis £ 250.000) |
| Behandlung v. Unsicherheiten | Darstellung der Sensitivitätsanalysen der Primärstudien (Kosten pro QALY bis zu £ 772.000) |
| Autorenschlussfolgerungen | KHK: initiale Kosten für Stents können durch niedrigere Reinterventionsraten gegenüber PTCA größtenteils aufgewogen werden; MI: keine relevanten Kostendaten identifiziert; unklare Evidenzlage für Provisional Stenting |
| Kommentar | Studie für das Gesundheitswesen Großbritanniens, bietet sehr guten Überblick zum Thema, klar strukturiert, mit einer Reihe von Meta-Analysen zu verschiedenen Unterthemen. Argumentativ stark an den Bedingungen des NHS orientiert, z.B. bei der Einschätzung der Wichtigkeit der Vermeidung von Reinterventionen, wie dies so auf deutsche Verhältnisse nicht zutrifft. Positive Ergebnisse für Stents. Insgesamt relevant für deutsches Gesundheitswesen. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|---|
| Autor, Jahr, Land | Oinonen 2000, U.S.A. |
| Studiendesign | Datenbankauswertung (Beobachtungsstudie) |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet |
| Perspektive | explizit: Gesundheitssystem |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | 27.020 Patienten 13.254 mit Stent 13.766 nur PTCA Einschluss über ICD-Codes für PTCA oder Stent Ausschluss über Kodierungsinkonsistenzen, und wenn bereits Angioplastie in letzten 6 Monaten |
| Setting | 60 akademische Krankenhäuser in 32 Bundesstaaten |
| verglichene Alternativen | PTCA und Stentimplantation bei allen behandelten Indikationen |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Krankenhausmortalität, Wiederaufnahmeraten, erneute Revaskularisationen, Aufenthaltsdauer, Kosten; Zeithorizont 1 Jahr |
| klinische Effektdaten | Datenbank von o.g. Zentren aus 1996 und 1997 |
| Kostenbeschreibung | direkte Kosten initialer und erneuter Krankenhausaufenthalte |
| Kostenerfassung | wahre Kosten konvertiert aus Abrechnungsdaten |
| Währung | U.S.-Dollar |
| Diskontierung | k.A. |
| Ergebnisse zu Kosten | Mediane Gesamtkosten Stent vs. PTCA: US\$ 10.033 vs. US\$ 8624 Stenting verursacht US\$ 1.409 zusätzliche Fallkosten |
| Ergebnisse zu Effekten | Während initialem Krankenhausaufenthalt: Notfall-CABG: 1,4% nach Stent, 2,6% nach PTCA (p<0,001) Mortalität: 1,7% nach Stent, 2,7% nach PTCA (p<0,001) Erneute PCI am selben KH: 7,4% nach Stent, 8,5% nach PTCA (p=0,001) |
| Kosten-Effekt-Relation | Mediane Gesamtkosten: Stenting US\$ 10.033, PTCA US\$ 8624 Stenting kostet US\$ 149.354 pro gerettetes Leben |
| Behandlung v. Unsicherheiten | Multiple logistische Regression zur Kontrolle von Confounding |
| Autorenschlussfolgerungen | Stents sind effektiv in der Behandlung plötzlicher Gefäßverschlüsse und der Prävention von Restenosen. |
| Kommentar | Confounding aufgrund fehlender Randomisierung möglich. Ereignisse außerhalb teilnehmender Kliniken nicht erfasst, dadurch unvollständige Daten. Begleitmedikation unbekannt. Sehr hohe Zahl an Patienten und teilnehmenden Zentren, deshalb geringe Wahrscheinlichkeit für zufällige Fehler und vermutlich gute Darstellung des realen Behandlungsumfeldes. Kaum Vorteil für Stenting bei Revaskularisationsrate. Stenting nicht kosten-effektiv. Relevanz für deutsches Gesundheitswesen zweifelhaft. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|--|
| Autor, Jahr, Land | Peterson 1999, U.S.A. |
| Studiendesign | Datenbankauswertung (Beobachtungsstudie) |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet |
| Perspektive | k.A. |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | gesamt n=543 Stent n=384 PTCA n= 159 Altersdurchschnitt 61 J.; Ausschluss, falls Ballon <2,7 mm, Läsion in Hauptstamm oder altem Bypass, ≤ 2 Tg. seit akut. MI, sofort. Bypass-OP nach Angioplastie, 'staged revascularization', oder kein Palmaz-Schatz-Stent |
| Setting | 1 universitäres Zentrum in U.S.A. |
| verglichene Alternativen | Kosten und Effektivität von PTCA vs. Stenting (PTCA ohne, Stenting mit Ticlopidin-Begleitmed.) |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Zeithorizont 1 Jahr |
| klinische Effektdaten | Abrechnungsdatenbank des Krankenhauses und Datenbank des Herzkatheterlabors aus 1995 und 1996 |
| Kostenbeschreibung | direkte Kosten initialer und wiederholter Krankenhausaufenthalte und ambulanter Katheterisierungen und Arzthonorare |
| Kostenerfassung | Bottom-Up-Kostendaten aus klinikeigenem Abrechnungssystem und individuell erfasstem Ressourcenverbrauch im Herzkatheterlabor |
| Währung | U.S.-Dollar von 1996 |
| Diskontierung | k.A. |
| Ergebnisse zu Kosten | Kosten nach 1 J.: Stent US\$ 22.140, PTCA US\$ 22.571 |
| Ergebnisse zu Effekten | Outcomes Stent vs. PTCA: erneute stat. Einweisung: 29% vs. 42% (p=0,006) Angiographie: 27% vs. 43% (p=0,001) erneute Revaskularisation: 14% vs. 30% (p=0,001) Tod: 3% vs. 3% (p=0,7) MI: 2% vs. 5% (p=0,04) Angina pectoris: 23% vs. 29% (p=0,14) Arbeitswiederaufnahme: 75% vs. 63% (p=0,06) |
| Kosten-Effekt-Relation | k.A. |
| Behandlung v. Unsicherheiten | Berechnungen (a) nur für Pat. mit TLR (b) nur für Pat. mit erstmalig. Revaskularisation; Regressionsverfahren zur Adjustierung bzgl. Ungleichheiten der Behandlungsgruppen |
| Autorenschlussfolgerungen | Bei derzeit üblicher Anwendungsweise scheinen koronare Stents klinische Ergebnisse zu verbessern ohne Erhöhung der Langzeitkosten i. Vgl. zu konventioneller PTCA |
| Kommentar | Nur Stentpatienten erhielten Ticlopidin. Abciximab freigestellt (28 vs. 35%). Selektionsbias möglich wg. fehlender Randomisierung. Stentpatienten nach 1 Jahr signifikant häufiger in Arbeitstätigkeit (86 vs. 66%, p=0,001). Die Studie erhielt materielle Unterstützung von Johnson&Johnson. Effektdaten auch zu Angina pectoris und Rückkehr ins Erwerbsleben (jeweils positiv für Stenting). Letztere Ergebnisse sind wegen der Bedeutung für die Senkung indirekter Kosten durch Stenting auch für Deutschland relevant. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|---|
| Autor, Jahr, Land | Pfund 2000, Deutschland |
| Studiendesign | Entscheidungsanalysemodell (Markov-Modell) |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet |
| Perspektive | nicht explizit genannt; implizit gesamtgesellschaftlich |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | 60-jähriger Modell-Patient mit Eingefäßerkrankung |
| Setting | k.A. (aber Kosten aus deutschem Universitätsklinikum) |
| verglichene Alternativen | langfristige Kosten nach Stenting bzw. PTCA bei elektiven Ein-Gefäß-Interventionen, mit besonderer Berücksichtigung der In-Stent-Restenose |
| Zielgrößen, Zeithorizont | 'bis zur definitiven Versorgung der Läsion' |
| klinische Effektdaten | Effektdaten von Benestent I und STRESS bzgl. Akutkomplikationen und Restenoseraten; modifiziert bzgl. verringerter Blutungskomplikationen bei Ticlopidin (ohne Antikoagulation) |
| Kostenbeschreibung | direkte Kosten für Krankenhausaufenthalt, Intervention, Re-Intervention; indirekte Kosten für Produktivitätsausfall |
| Kostenerfassung | direkte Kosten einer deutschen Universitätsklinik aus eigener Erhebung (Tagessätze, Entgelte und Materialverbrauch) sowie indirekte Kosten nach Literatur |
| Währung | Euro |
| Diskontierung | k.A. |
| Ergebnisse zu Kosten | direkte Kosten: Stent € 6.237; PTCA € 5.345 zusätzlich mit Produktionsausfall: Stent € 9.067, PTCA € 8.581 |
| Ergebnisse zu Effekten | Stenting vs. PTCA: Tod: 0,4% vs. 0,8% Akut-CABG: 3,6% vs. 3,9% frei von Folgekomplikationen (Tod/Restenose/CABG): 71,0% vs. 60,2% Revaskularisation: 17,6% vs. 32,1% elektive CABG: 7,7% vs. 2,8% |
| Kosten-Effekt-Relation | k.A. |
| Behandlung v. Unsicherheiten | verschiedene Sensitivitätsanalysen, z.B. mit/ohne Einbezug indirekter Kosten |
| Autorenschlussfolgerungen | Stenting vermindert Rate an Reinterventionen, führt aber letztendlich zu einer höheren Rate an Bypass-Operationen aufgrund häufigerer In-Stent-Restenosen; bei Einbeziehung indirekter Kosten sind die Unterschiede gering (Stenting +5%) |
| Kommentar | Kostendaten entstammen einem Zentrum. Effektdaten stammen von 1991-93, wurden jedoch neueren Therapieregimen angepasst. Spricht für kritischen Umgang mit Stents, da Vorteile (geringere Restenoseraten) durch spätere Nachteile (höhere Raten an Bypassoperationen) aufgehoben werden können. Die Ergebnisse der Studie sind relevant für den deutschen Kontext. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|---|
| Autor, Jahr, Land | Rodriguez 1998 (OCBAS), Argentinien/Chile/Uruguay/USA |
| Studiendesign | RCT |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet |
| Perspektive | k.A. |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | gesamt n=116 elektives Stenting n=57 optimale PTCA n=59 Pat. mit symptomatischer KHK und PTCA an de novo-Läsionen (≤ 20 mm Länge, $\geq 2,5$ mm Durchmesser, stent-geeignet); Randomisierung erfolgte erst nach optimaler PTCA |
| Setting | 1 U.S.-amerikanisches und 8 südamerikanische Krankenhäuser |
| verglichene Alternativen | optimal verlaufene konventionelle Ballon-Angioplastie ('optimale PTCA' nach Ausschluss von Early Loss durch postinterventionelle Angiographie) vs. zusätzliche elektive Implantation eines Stents |
| Zielgrößen, Zeithorizont | primär: angiograph. Restenosen und TVR nach 6 Mon.; sekundär: ereignisfreies Überleben ohne MACE nach 6 Mon. |
| klinische Effektdaten | Originaldaten hauptsächlich von 1996 |
| Kostenbeschreibung | direkte Kosten der Krankenhausbehandlung und Intervention |
| Kostenerfassung | pauschale Fallkostenschätzungen: US\$ 4.500 pro PTCA US\$ 3.000 pro zusätzlichem Stent US\$ 600 pro Krankenhaustag US\$ 14.000 pro CABG (bei Kompl.) |
| Währung | U.S.-Dollar |
| Diskontierung | k.A. |
| Ergebnisse zu Kosten | Gesamtkosten nach 1 Jahr: US\$ 591.740 für 57 Stent-Patienten US\$ 398.480 für 59 PTCA-Patienten |
| Ergebnisse zu Effekten | Outcome Stenting vs. PTCA: angiograph. Restenose: 19,2% vs. 16,4% TVR: 17,5% vs. 13,5% ereignisfreies Überleben: 80,8% vs. 83,1% (mit 13,5% Provisional Stenting in PTCA-Gruppe) |
| Kosten-Effekt-Relation | k.A. |
| Behandlung v. Unsicherheiten | k.A. |
| Autorenschlussfolgerungen | Stentimplantation sollte vermieden werden außer bei angiographischem Nachweis von Early Loss kurz nach Intervention |
| Kommentar | Kleine Patientenzahlen. Sehr hoch angesetzte Stent-Kosten beeinflussen das Ergebnis zugunsten von PTCA. Pauschale Kostenberechnungen: Bei genauerer Evaluation dürfte sich die etwas zeitaufwändige Zweitangiographie kostentreibend auswirken. Erhöhte logistische Anforderungen; Angiographien bei vielen Patienten, um bei wenigen ein erhöhtes Restenosepotenzial frühzeitig festzustellen. Mangelhafte Kostenberechnungen und wenig praktikabel erscheinende medizinische Vorgehensweise schränken die Relevanz der Ergebnisse für das deutsche Gesundheitswesen ein. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|--|
| Autor, Jahr, Land | Serruys 2000, Niederlande |
| Studiendesign | RCT |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten-Effektivitäts-Analyse |
| Perspektive | nicht explizit genannt |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | gesamt n=620 primäres Stenting n=97 PTCA mit Doppler n=523; davon Bailout Stents n=129 Pat. mit de-novo Eingefäßerkrankung <25mm mit stabiler oder instabiler AP, ohne AMI, ohne Ostium- und Bifurkationsläsionen |
| Setting | Multizenterstudie, weltweit, ohne U.S.A. |
| verglichene Alternativen | primäres Stenting vs. konventionelle Angioplastie unterstützt durch Doppler-CFR - Messung, mehrere Untergruppen je nach CFR und Randomisierung mit/ohne Stent |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Tod, MI, Re-Intervention; Zeithorizont 1 Jahr |
| klinische Effektdaten | Originaldaten |
| Kostenbeschreibung | direkte Kosten für Krankenhausbehandlung und Intervention |
| Kostenerfassung | Krankenhauskosten abhängig von Länge des Aufenthaltes, Herzkatheterlabor-Kosten abhängig von Materialverbrauch (Zeitverbrauch im Herzkatheterlabor wurde nicht berücksichtigt) |
| Währung | Euro |
| Diskontierung | keine |
| Ergebnisse zu Kosten | Gesamtkosten nach 1 Jahr: 1) primäres Stenting € 5.885 2) Provisional PTCA € 6.573 3) optimale PTCA + Stent € 5.632 4) optimale PTCA ohne Stent € 5.533 5) suboptimale PTCA + Stent € 6.764 6) suboptimale PTCA ohne Stent € 6.519 7) PTCA + Bailout Stenting € 7.763 Strategie 2) ist ein gewichteter Durchschnitt aus den Strategien 3) bis 7) |
| Ergebnisse zu Effekten | ereignisfreies Überleben nach 1 J.: 1) primäres Stenting 86,6% 2) Provisional PTCA 85,6% 3) optimale PTCA + Stent 93,5% 4) optimale PTCA ohne Stent 84,1% 5) suboptim. PTCA + Stent 89,3% 6) suboptim. PTCA ohne Stent 73,3% 7) PTCA + Bailout Stenting 82,2% Strategie 2) ist ein gewichteter Durchschnitt aus den Strategien 3) bis 7) |
| Kosten-Effekt-Relation | inkrementelle Kosten-Effektivität pro ereignisfrei Überlebenden ohne MACE nach 12 Mon.: Stenting -1000€ |
| Behandlung v. Unsicherheiten | Wahrscheinlichkeitsellipsen für Darstellung der IKER |
| Autorenschlussfolgerungen | Provisional PTCA nach 1 Jahr ohne klinische Vorteile und teurer als primäres Stenting. Auch nach optimaler Angioplastie Vorteile durch Stenting. |
| Kommentar | Begleitmedikation nicht dargelegt. Einteilung in optimales/suboptimales PTCA-Ergebnis wurde nach Doppler-CFR-Messung durchgeführt. In den Stent-Untergruppen teilweise erhöhte Mortalität gegenüber Untergruppen ohne Stenting. Stenting führt ansonsten im wesentlichen zu reduziertem Bedarf an perkutanen Wiederholungseingriffen. Bei vergleichbaren Kosten in den Hauptvergleichsgruppen keine eindeutige Abwägung zugunsten von Stenting möglich. Die Studie ist für Deutschland relevant. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|---|
| Autor, Jahr, Land | Topol 1999, U.S.A. |
| Studiendesign | RCT |
| ökonomischer Evaluations-typ | Kosten-Effektivitäts-Analyse |
| Perspektive | explizit 'gesellschaftliche' Perspektive für Kosten-Effektivitäts-Analyse, aber explizit ohne Berücksichtigung von indirekten Kosten |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | Patienten mit Ein- oder Mehrgefäßerkrankung; gesamt n=2399 Stenting ohne Abcixim. n=809 Stenting mit Abciximab n=794 PTCA mit Abciximab n=796 |
| Setting | Multizenterstudie an 63 Kliniken in U.S.A. und Kanada |
| verglichene Alternativen | Stentimplantation plus Abciximab vs. Stentimplantation ohne Abciximab vs. PTCA plus Abciximab (Ticlopidin erhielten im Gegensatz zu den Stent-Patienten nicht alle PTCA-Patienten) |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Tod, MI, CABG, Re-PCI; Zeithorizont 1 Jahr |
| klinische Effektdaten | Originaldaten von 1997 |
| Kostenbeschreibung | direkte Kosten für Krankenhausbehandlung, Intervention, Nachbehandlung, inkl. Arztrechnungen |
| Kostenerfassung | Krankenhauskosten errechnet aus abteilungsspezifischen CCR; individuelle Ressourcenverbrauchsdaten; Kostendaten für Nachsorge aus EPILOG-Studie (Mark et al. 2000) |
| Währung | U.S.-Dollar von 1994 und 1997 |
| Diskontierung | 3% |
| Ergebnisse zu Kosten | Gesamtkosten nach 1 Jahr: Stenting mit Abcixim. US\$ 17.951 Stenting ohne Abcixim. US\$ 17.019 PTCA mit Abciximab US\$ 17.370 |
| Ergebnisse zu Effekten | Mortalität / Tod od. MI / alle TVR / PCI ohne CABG / EFS (kein Tod, MI, TVR) nach 1 Jahr (p-Werte unbekannt): Stent + Abciximab 1% / 6,8% / 15,2% / 13,6% / 20,1% PTCA + Abcixim. 2,1% / 8,9% / 20,0% / 18,3% / 25,3% |
| Kosten-Effekt-Relation | Stent mit Abciximab vs. PTCA mit Abciximab: a) Kosten pro gewonnenem Lebensjahr US\$ 5.291 b) inkrement. Kosten nach 1 Jahr US\$ 581 |
| Behandlung v. Unsicherheiten | Sensitivitätsanalyse: Stent-Preis US\$ 1.400 vs. US\$ 1.600 (⇒ kaum Einfluss) |
| Autorenschlussfolgerungen | Stentimplantation plus Abciximab verringert die Mortalität im Vgl. zu Stenting ohne Abciximab und zu PTCA plus Abciximab. Die zusätzlichen Therapiekosten sind nach üblichen Kriterien günstig. |
| Kommentar | Die Studie findet Outcome-Unterschiede auch bezüglich Mortalität, nicht nur der Rate an TVR. Sie vergleicht allerdings primär das Stenting mit und ohne Abciximab, so dass teilweise die Signifikanzangaben für den Vergleich von Stenting und PTCA fehlen. Ticlopidin-Begleitmedikation erhielten zwar alle Stent-Patienten, aber nicht alle PTCA-Patienten (⇒ möglicher Bias). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Behandlungsgruppen ohne Abciximab ist nicht gesichert. Die Relevanz der Ergebnisse ist deshalb fraglich. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|---|
| Autor, Jahr, Land | Weaver 2000 (OPUS-I), U.S.A. |
| Studiendesign | RCT |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet |
| Perspektive | k.A. |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | 479 Pat. v. 21-81 J. mit Eingefäßerkrankung in nativen Koronararterien; primäres Stenting n=230 (99% erhielten Stents); 'optimale PTCA' n=249 (37% erhielten Stents) Ausschluss, falls MI < 24h, Stenose < 70%, Läsionslänge > 20 mm, Referenzdurchmesser < 3 mm, mehr als eine Läsion |
| Setting | Multizenterstudie, 44 KH in USA und Kanada |
| verglichene Alternativen | primäres Stenting vs. PTCA mit Provisional Stenting |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Kombination aus Tod, MI, CABG und TVR; Zeithorizont 6 Monate |
| klinische Effektdaten | Originaldaten von Mitte 1996 bis Jan. 1998 |
| Kostenbeschreibung | direkte Kosten der Krankenhausbehandlung, Herzkatheterlabor-Kosten (jew. ohne Arztrechnungen) und Folgebehandlungen |
| Kostenerfassung | Erfassung des individuellen Ressourcenverbrauchs, Stückkostenschätzungen aus Daten zweier anderer Studien, Krankenhauskosten aus CCR |
| Währung | U.S.-Dollar (für Währungskonversion Dollar von 1996 angenommen) |
| Diskontierung | keine |
| Ergebnisse zu Kosten | Kosten nach 6 M.: Stenting US\$ 10.206 PTCA + ggf. Stent US\$ 10.490 |
| Ergebnisse zu Effekten | Outcome primäres Stenting vs. Provisional Stenting (p-Wert): Tod 0,4% vs. 1,2% (n.s.) MI 1,7% vs. 2,4% (n.s.) CABG 1,3% vs. 2,9% (n.s.) TVR 3,9% vs. 10,1% (<0,05) erneute Revaskularisation oder CABG 5,2% vs. 12,9% (<0,01) Ereignisse gesamt 6,1% vs. 14,9% (<0,01) |
| Kosten-Effekt-Relation | k.A. |
| Behandlung v. Unsicherheiten | k.A. |
| Autorenschlussfolgerungen | Primäres Stenting ist effektiver als PTCA mit Provisional Stenting, bei vergleichbaren oder sogar niedrigeren Gesamtkosten nach 6 M. |
| Kommentar | Text enthält sinnentstellende Wortfehler; eine Tabelle enthält Fehler (Prozentangaben) zugunsten von Stenting. Ansonsten überzeugende randomisierte Studie mit alltagsorientiertem Studienprotokoll z.B. mit freier Wahl von Begleittechniken und klinischer statt angiographischer Nachsorge; ebenfalls positiv die gleichen Protokollvorgaben für die medikamentöse Begleittherapie in beiden Gruppen u.a. für Ticlopidin; auch Abciximab wurde fast gleich häufig verwendet. Auch ein Angina-Pectoris-Score wurde erfasst. Detaillierte Mengen- und Kostengerüste. Die Ergebnisse unterstützen Stenting und sind relevant für den deutschen Kontext. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|--|
| Autor, Jahr, Land | Yock 2000, U.S.A. |
| Studiendesign | Entscheidungsanalysemodell (Markov-Modell) |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten-Minimierungs-Analyse |
| Perspektive | k.A. |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | Patienten mit Mehrgefäßerkrankung |
| Setting | k.A. |
| verglichene Alternativen | 4-Jahres-Kosten von PTCA ohne Stent, Provisional Stenting (falls akute Komplikationen), primäres Stenting (alle geeigneten Läsionen), und CABG; nur Stent-Arme mit Ticlopidin-Begleitmedikation |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Kosten über 1 bis 4 Jahre; Outcome-Modellierung anhand Wahrscheinlichkeit für Re-Interventionen; Zeithorizont 4 Jahre |
| klinische Effektdaten | BARI-, Benestent II-, STRESS-Studien |
| Kostenbeschreibung | nicht explizit genannt; implizit direkte Kosten initialer und erneuter Krankenhausaufenthalte und Interventionen |
| Kostenerfassung | BARI SEQOL-Studie für Langzeitbehandlungskosten, Korrektur mit Outcome-Daten aus Benestent II und STRESS, inkrementelle Kosten für Stenting aus Beth Israel Hospital Studie |
| Währung | U.S.-Dollar von 1995 |
| Diskontierung | |
| Ergebnisse zu Kosten | <u>Kosten über 4 Jahre:</u> PTCA ohne Stenting: US\$ 50.899 Provisional Stenting (31% mit Stent; 1,65 Stents pro Pat.): US\$ 49.157 Primäres Stenting (76% mit Stent; 2,0 Stents pro Pat.) US\$ 51.232 <u>Kosten über 1 Jahr:</u> PTCA ohne Stenting US\$ 35.755 Provisional Stenting US\$ 34.125 primäres Stenting US\$ 35.914 |
| Ergebnisse zu Effekten | Modellvalidierung mit Daten aus BARI SEQOL (Hlatky et al. 1997); Anpassung an derzeitige Therapiestandards mit Effektdaten aus Benestent- und STRESS-Studie; Übergangswahrscheinlichkeiten für Modellbaum aus 9 Studien publiziert von 1996 bis 1998 |
| Kosten-Effekt-Relation | bei impliziter Kosten-Minimierungs-Analyse nicht anzugeben |
| Behandlung v. Unsicherheiten | uni- und bivariate Sensitivitätsanalysen abhängig von Kosten und Restenoseraten; Modellvalidierung durch Vgl. mit tatsächlichen Ergebnissen aus SEQOL. |
| Autorenschlussfolgerungen | Bei Mehrgefäßerkrankung ist PTCA mit Provisional Stenting kosten-effektiver als primäres Stenting oder Bypass-Operation. Primäres Stenting ist nach 4 Jahren 4,2% teurer als Provisional Stenting. |
| Kommentar | Ergebnisse aus Studien zu Eingefäßerkrankungen wurden verwendet, um Outcomes bei Mehrgefäßerkrankungen zu simulieren. Gute Validierung der Modellierungsergebnisse. Fragliche Annahme, dass Risiko einer Restenose für jede Läsion unabhängig ist, benachteiligt Stenting in diesem Modell. Letztlich unterscheiden sich die Kosten der verglichenen Therapien nur um wenige Prozent. Die Ergebnisse besitzen Relevanz für Deutschland. |

Kategorie: Elektives Stenting

| | |
|--|--|
| Autor, Jahr, Land | Zwart van Rijkom 2000, Niederlande |
| Studiendesign | Beobachtungsstudie |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet |
| Perspektive | nicht explizit genannt |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | gesamt n=184 Stent n=101 PTCA n=83 Einschluss: alle Patienten für Angioplastie +/- Stentimplantation unter Abciximab-Begleitmedikation, auch Patienten mit Restenose und Zustand nach altem Myokardinfarkt |
| Setting | 1 niederländisches Regional-KH |
| verglichene Alternativen | Stentimplantation plus Abciximab vs. PTCA plus Abciximab |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Kombinierte Endpunkte: a) Tod oder MI b) MACE Zeithorizont 6 Monate |
| klinische Effektdaten | Originaldaten |
| Kostenbeschreibung | direkte Kosten der initialen und erneuten Krankenhausbehandlungen und Interventionen |
| Kostenerfassung | individuelle Kosten anhand selbst erhobener Mengengerüste und den Schätzungen für Stückkosten aus Benestent II-Studie (Serruys et al. 1998) |
| Währung | Euro |
| Diskontierung | k.A. |
| Ergebnisse zu Kosten | Gesamtkosten nach 6 M.: Stent und Abciximab € 7.844 PTCA und Abciximab € 7.904 |
| Ergebnisse zu Effekten | a) Tod oder MI: Stent und Abciximab 1,0% PTCA und Abciximab 3,6% (n.s.) b) MACE: Stent und Abciximab 6,9% PTCA und Abciximab 16,9% (p<0,05) |
| Kosten-Effekt-Relation | k.A. |
| Behandlung v. Unsicherheiten | Logistische Regression für Adjustierung von Confounding bzgl. Alter, Geschl. und verschiedenen Diagnosen |
| Autorenschlussfolgerungen | Auch im Alltag scheint bei Angioplastie eine Stentimplantation zusätzlich zur Abciximab-Therapie vorteilhaft zu sein. Größere Studien nötig. |
| Kommentar | Kleine Patientenzahlen, zu wenig Power: trotz positivem Trend für Stenting in allen Outcomes keine signifikanten Unterschiede nach Adjustierung. Keine Randomisierung, daher Selektionsbias möglich. Mehr Männer und Diabetiker in der Stent-Gruppe: Selektionsbias? Ergebnisse u.U. nicht auf einen Vergleich von Behandlungen ohne Abciximab übertragbar. Zeitlicher Bias durch 4-jährige Datenerhebung? Die Ergebnisse erscheinen aufgrund dieser Mängel nicht relevant für den deutschen Kontext. |

Kategorie: Stenting bei akutem Myokardinfarkt

| | |
|--|--|
| Autor, Jahr, Land | Antoniucci 2000, Italien |
| Studiendesign | RCT; Randomisierung erst nach optimalem PTCA-Ergebnis |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten-Effektivitäts-Analyse |
| Perspektive | k.A. |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | Pat. mit akutem Myokardinfarkt (Ausschlusskriterium: Referenzgefäßdurchmesser <2,5mm); gesamt: n=150 PTCA: n=75 Stent: n=75 |
| Setting | 1 Zentrum, Florenz, Italien |
| verglichene Alternativen | optimale konventionelle Ballonangioplastie vs. elektive Stentimplantation bei Patienten mit AMI |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Endpunkt nach 6 M.: Tod, MI oder Re-TVR Endpunkt nach 12 M.: Mortalität, Morbidität, Funktionsstatus, ereignisfreies Überleben ohne MACE; Zeithorizont 1 Jahr |
| klinische Effektdaten | Originaldaten (kein Zeitraum genannt) |
| Kostenbeschreibung | direkte Kosten für KH-Aufenthalt, Herzchirurgie, vaskuläre Chirurgie, perkutane Interventionen, Medikation, Material |
| Kostenerfassung | Angabe eines Mengengerüstes; Angabe von Stückkosten aus Schätzungen anhand des hauseigenen Kosteninformationssystems |
| Währung | U.S.-Dollar |
| Diskontierung | k.A. |
| Ergebnisse zu Kosten | Gesamtkosten nach 1 Jahr: Stenting: US\$ 10.422 PTCA: US\$ 10.217 |
| Ergebnisse zu Effekten | Tod, MI oder Re-TVR nach 12 M. (bzw. ereignisfreies Überleben): Stent: 13% (87%) PTCA: 35% (65%) (p=0,002) |
| Kosten-Effekt-Relation | Durchschnittliche Kosten pro ereignisfrei Überlebendem: Stenting: US\$ 12.026 PTCA: US\$ 15.638 Inkrementelle KER: US\$ 962 pro ereignisfrei Überlebendem |
| Behandlung v. Unsicherheiten | k.A. |
| Autorenschlussfolgerungen | Stenting verbessert die klinischen Behandlungsergebnisse bei Infarktpatienten; die Ergebnisse stützen die primäre Verwendung von Stents bei AMI |
| Kommentar | Relativ kleine Studie; sehr hohe Kosten-Effektivität für Stenting. Ergebnisse für Deutschland relevant; anhand der dargelegten Mengengerüste wäre eine Übertragung auf Deutschland anhand deutscher Stückkosten möglich. |

Kategorie: Stenting bei akutem Myokardinfarkt

| | |
|--|---|
| Autor, Jahr, Land | Rocha-Singh 2000, U.S.A. |
| Studiendesign | prospektive, nicht randomisierte klinische Studie; Ärzte verblindet gegenüber Studienteilnahme |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet |
| Perspektive | nicht explizit genannt |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | Pat. mit akutem Myokardinfarkt und Behandlung mit Streptokinase oder tPA (IVUS und Ticlopidin erlaubt, aber Ausschluss u.a. wenn andere Verfahren wie Rotablator, Abciximab auch eingesetzt wurden); Pat. meist Männer mit Eingefäßerkrankung; gesamt n=220 Stents n=92 PTCA n=128 |
| Setting | 1 Zentrum, Illinois, U.S.A. |
| verglichene Alternativen | primäre Stentimplantation oder konventionelle PTCA nach Thrombolyse bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Tod, MI, CABG, TVR; Zeithorizont 1 Jahr |
| klinische Effektdaten | Originaldaten von August 1995 bis Januar 1997 |
| Kostenbeschreibung | direkte Kosten von Krankenhausaufenthalt, Interventionen und Re-Interventionen |
| Kostenerfassung | individuelle Krankenhausaufenthaltskosten (nicht Rechnungsbeträge), Bottom-Up-Analyse der Herzkatheterlabor-Kosten, Follow-up der Kosten nur für 87% der Pat. vollständig |
| Währung | U.S.-Dollar |
| Diskontierung | k.A. |
| Ergebnisse zu Kosten | Gesamtkosten nach 1 Jahr: Stent-Pat. US\$ 13.938 PTCA-Pat. US\$ 12.914 |
| Ergebnisse zu Effekten | Outcome Stenting vs. PTCA: Mortalität im KH: 0% vs. 4% (p=0,01) CABG od. Re-PCI im KH: 0% vs. 7% (p=0,001) Mortalität, n. 1 J.: 0% vs. 6,25% (p=0,002) erneute Revaskularisation, nach 1 Jahr: 11% vs. 27% (p=0,001) |
| Kosten-Effekt-Relation | k.A. |
| Behandlung v. Unsicherheiten | k.A. |
| Autorenschlussfolgerungen | Nach Thrombolyse reduziert primäre Stentimplantation bei AMI-Patienten die Mortalität und Revaskularisationsraten sowohl initial im Krankenhaus als auch nach 1 Jahr. |
| Kommentar | Trend zu größerem Referenzgefäßdurchmesser in Stentgruppe (damit bessere Prognose). Ticlopidin häufiger bei Stent-Patienten (73 vs. 6%) (bevorzugt Stentgruppe). Kein Follow-up für Reinterventionen an anderen Zentren (Selektionsbias?). Kosten-Follow-Up nicht für alle Patienten vollständig. Geringere Mortalität in der Stentgruppe initial und nach 1 Jahr. Ergebnisse relevant für deutsches Gesundheitswesen. |

Kategorie: Stenting bei akutem Myokardinfarkt

| | |
|--|---|
| Autor, Jahr, Land | Suryapranata 2001, Niederlande |
| Studiendesign | RCT |
| ökonomischer Evaluationstyp | Kosten-Effektivitäts-Analyse |
| Perspektive | nicht explizit genannt |
| Patienten, Ein-/Ausschlusskriterien | gesamt n=227 Stenting n=112 PTCA n=115 Einschluss, wenn AMI jünger als 6 h, Infarktarterie identifiziert und geeignet für Stent |
| Setting | Ein niederländisches allgemeines KH |
| verglichene Alternativen | Stenting vs. konventionelle PTCA in AMI ohne vorherige Thrombolyse (nur Stent-Pat. erhielten Warfarin zu Beginn der Studie, später Ticlopidin) |
| Zielgrößen, Zeithorizont | Tod, MI, TVR, Restenose Zeithorizont 2 Jahre |
| klinische Effektdaten | Originaldaten (Zeitraum nicht angegeben) |
| Kostenbeschreibung | direkte Kosten der stationären Behandlung und Intervention, ambulante Diagnostik und Nachsorge |
| Kostenerfassung | individueller Verbrauch anhand Mengengerüst und Stückkosten |
| Währung | Dfl (holländische Gulden) |
| Diskontierung | k.A. |
| Ergebnisse zu Kosten | Gesamtkosten nach 2 Jahren: Stenting 31.423 Dfl PTCA 32.933 Dfl |
| Ergebnisse zu Effekten | nach 2 Jahren: kein signifikanter Unterschied in Mortalität (Stent 1%, PTCA 2%); Kombination Tod/MI: Stent 4%, PTCA 11% (p=0,04); TVR: Stent 13%, PTCA 34% (p<0,001); ereignisfreies Überleben: Stent 84%, PTCA 62% (p<0,001) PTCA-Patienten hatten einen deutlich höheren Bedarf an CABG im Follow-up-Zeitraum (16% vs. 6%, p=0,033) |
| Kosten-Effekt-Relation | Kosten pro ereignisfrei Überlebendem: Stenting 37.408 Dfl PTCA 53.117 Dfl IKER für Stenting: -6.297 Dfl |
| Behandlung v. Unsicherheiten | k.A. |
| Autorenschlussfolgerungen | Primäres Stenting von Infarktarterien führt zu besseren Langzeitergebnissen bei gleichbleibenden Gesamtkosten. |
| Kommentar | Beeinflussung des Ergebnisses durch Einsatz von Ticlopidin nur bei Stent-Patienten möglich. Ausgeprägt positive Ergebnisse für Stenting. Langer Nachfolgezeitraum. Klare Darlegung. Relativ kleine Patientenzahlen. Einzelzenterstudie. Die Ergebnisse sind relevant für Deutschland; Anpassung der Kostenergebnisse wäre anhand Mengengerüsten möglich. |

II C.5.5 Qualitative und quantitative Informationssynthese

II C.5.5.1 Währungskonversion

Um die Ergebnisse der einzelnen Studien vergleichen zu können, wurden Währungskonversionen auf Euro (€) durchgeführt. Die Währungskonversionen erfolgten anhand der Angaben aus OECD Health Data 2000 (OECD 2000). Als Konversionsfaktor wurden jeweils die BIP-Kaufkraftparitäten des Gesundheitssektors verwendet. Hierfür wurden Konversionsfaktoren für die Jahre 1996 oder 1997 verwendet; neuere Daten waren nicht verfügbar.

Während in der deskriptiven Tabelle II-6 alle Kostenangaben noch in der ursprünglich Währung angegeben wurden, wurden die numerischen Kostenangaben in Tabelle II-7 anhand der im Methodenteil im Kapitel Währungskonversion angegebenen Konversionsfaktoren in Euro umgerechnet.

II C.5.5.2 Tabellarische Synopsis

Die zentralen ökonomischen Parameter der berücksichtigten Studien werden zum direkten Vergleich tabellarisch gegenübergestellt. Die wichtigsten Ergebnisse der Studien wurden synoptisch nach folgenden Merkmalen zusammengefasst (s. Tabelle II-7):

Autor / Jahr der Publikation / Währung

Zugrundeliegender ökonomischer Studientyp

Art der eingeschlossenen Kosten

Inkrementelle Kosten

Inkrementelle Gesundheitseffekte

Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (zu detaillierteren Darstellung eigener Berechnungen s. Tabelle II-8)

Relevanz der Studienergebnisse für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems

Die ökonomischen Ergebnisse sind währungskonvertiert in Euro angegeben.

Die ökonomischen Studientypen variieren. Von 17 Studien stellen 5 eine vollwertige Kosten-Effektivitäts-Analyse dar. Bei einer weiteren Studie handelt es sich um eine Kosten-Minimierungs-Analyse, da die Effekte nicht als unterschiedlich dargestellt

werden. Eine andere Studie nimmt als HTA-Bericht eine Ausnahmestellung ein, da sie Informationen aus vielen Studien unterschiedlicher Arten einschließt, unter anderem vorwiegend Kosten-Effektivitäts-Analysen und Kosten-Nutzwert-Analysen. Die übrigen 10 Studien berichten Kosten und Effekte jeweils getrennt. Fast alle Primärstudien erfassen ausschließlich direkte Kosten. Dabei werden üblicherweise die Kosten der initialen Krankenhausbehandlung, die Kosten im Herzkatheterlabor, und die Kosten stationärer Nachbehandlungen berücksichtigt. Suryapranata et al. erfassen auch die Kosten ambulanter Diagnostik und Nachsorge. Pfund et al. berechnen anhand des verwendeten Modells in einer Sensitivitätsanalyse auch Kosten unter Berücksichtigung von Produktionsausfall. Indirekte Kosten werden ansonsten mit Ausnahme von Meads et al. nicht formal berücksichtigt. Aussagen hierzu finden sich nur gelegentlich im Kapitel Diskussion im Zusammenhang mit Limitationen und Unsicherheiten (Peterson et al. 1999; Suryapranata et al. 2001). Peterson et al. und Topol et al. bezogen explizit Arzthonorare bei der Kostenerfassung ein.

Bei den Effekten durch primäres Stenting ergibt sich sowohl für die elektive Intervention als auch bei akutem Myokardinfarkt ein weitgehend einheitlich positives Bild mit günstigen Effekten in Form von verminderten Raten für erneute Revaskularisation. Tendenziell ergeben sich häufig auch Vorteile bezüglich Mortalität, Bypass-Operation und Myokardinfarkt, die allerdings nur selten signifikant ausfallen. Für die Gruppe erneuter Revaskularisationen existieren eine Reihe verschiedener Zielgrößen, die sich auf das Zielgefäß (TVR, target vessel revascularization), auf die Zielläsion (TLR, target lesion revascularization), auf erneute perkutane Reinterventionen insgesamt (Re-PCI), auf Bypass-Operationen oder auf Revaskularisationen insgesamt (Rev) beziehen können. Die verschiedenen Raten an Wiederholungseingriffen sind je nach gewählter Definition somit nicht exakt miteinander vergleichbar.

Die Gesamtkosten des primären Stentings, welche meist über einen Zeitraum von sechs Monaten bis zu einem Jahr erfasst wurden, reichen für diesen Zeitraum über alle Indikationen hinweg von etwa € 5.000 (Farshid et al.) bis etwa € 27.000 (Yock et al.).

Die Angaben für die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen (IKER) variieren in einem noch weit größeren Bereich. Unter Einbeziehung der aus den extrahierten Daten nachberechneten IKER reichen sie von mehreren dominanten Ergebnissen für Stenting (d.h. Stenting ist gleichzeitig medizinisch effektiver und kostengünstiger als konventionelle PTCA) bis zur Dominanz von PTCA in bezug auf vermiedene TVR oder ereignisfreies Überleben. Der HTA-Bericht von Meads et al. beschreibt ebenfalls eine große Bandbreite von Ergebnissen, z.B. Kosten pro QALY zwischen etwa € 36.000 und € 55.000. Hingegen wird Stenting in den als relevant eingestuften Studien als kosten-effektiv oder sogar als dominant beschrieben.

Im folgenden werden zunächst die Hauptergebnisse zur Kosten-Effektivität dargestellt. In Kapitel II C.6 Diskussion werden die Limitationen der Kosten-Effektivitäts-Betrachtungen diskutiert und in Kapitel II C.7 werden im Sinne einer Gesamtwertung Schlussfolgerungen gezogen und Empfehlungen gegeben.

Tabelle II-7: Vergleichende Darstellung der währungskonvertierten Kosten (€) und des medizinischen Nutzens (Effektivität) als wichtigste Ergebnisparameter. Teilweise ergänzt durch eigene Berechnungen zur inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER).

| Autor/Jahr/Währung/ | Ökonomischer Studientyp | Eingeschlossene Kosten | Kosten (währungskonvertiert) | Medizinischer Nutzen (Effektivität) | Kosten-Effektivitäts-Relation für Stenting (währungskonvertiert)* Relevanz |
|--|--|---|--|---|---|
| Studien zur elektiven Intervention: | | | | | |
| Cohen 1999 ("Economics...") (U.S.-Dollar) | Kosten-Effektivitäts-Analyse | Verschieden; meist KH-Aufenthalt und Interventionskosten | Inkrementelle Kosten für Stenting vs. konventionelle PTCA nach 1 Jahr: € 593 | Differenz in ereignisfreiem Überleben nach 1 Jahr: absolut ca. 10% weniger Ereignisse nach Stenting | IKERs: € 24.984/QALY; € 5.931/EFS; Stenting ist kosten-effektiv Relevant für deut. Kontext |
| Farshid 1999 (austral. Dollar) | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet | Direkte Kosten der initialen und der folgenden Krankenhausbehandlungen und Interventionen | 12-Monats-Gesamtkosten: 1995er Patienten ('konservative' Stenting-Strategie) € 5.148; 1996er Patienten ('aggressive' Stenting-Strategie) € 5.167 | Vergleich konservatives Stenting (1995: Stenstrate 22.5%) vs. aggressives Stenting (1996, Stenstrate 66.1%) klin. Restenosen: 16,7% vs. 8,5% (p=0,0006) TLR: 14,7% vs. 8,5% (p=0,0075) Re-PCI: 11,8% vs. 6,5% (p=0,011) CABG: 4,3% vs. 2,5% (n.s.) | k.A. im Artikel; eigene Berechnung der IKER: € 306/TLR Stenting ist kosten-effektiv Relevant für deut. Kontext |
| Ikeda 2000 (Japan. Yen) | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet | Direkte Behandlungskosten, Krankenhauskosten, und stationäre Nachsorgekosten | Gesamtkosten nach 1 Jahr (3 Jahren): Stenting: € 17.086 (€ 18.543) PTCA: € 17.512 (€ 18.962) | Angenommene Effekte: Outcomes PTCA vs. Stent (nach 1 Jahr): Re-PCI: 45,0% vs. 28,0% CABG: 4,4% vs. 2,1% MI(Q-W.): 6,6% vs. 1,0% Tod: 4,4% vs. 1,5% gesamt: 60,4% vs. 32,6% Eigene Berechnung Rev. 49,4% vs. 30,1% | k.A. im Artikel; eigene Berechnung: Stenting ist dominant (bezüglich LS, EFS, Rev) Keine ausreichende Relevanz für deut. Kontext |

| Autor/Jahr/ Währung/ | konomischer Stu- dientyp | Eingeschlossene Kosten | Kosten (wahrungskonver- tiert) | Medizinischer Nutzen (Effektiv- tät) | Kosten-Effektivitäts- Relation für Stenting (währungskonvertiert)* Relevanz |
|--------------------------------|--|---|---|---|--|
| Kobayashi 2000 (Japan. Yen) | Kosten und Gesund- heitseffekte getrennt berichtet | Direkte Behandlungs- und Krankenhauskosten | Konvert. PTCA € 10.644 (Behand- lung von Restenosen auch mit PTCA) bzw. € 11.461 (Resteno- senbehandlung mit Stents); Stenting € 14.008 | Zugrundeliegende Daten: Effektivitätsdaten aus STRESS-Studie (U.S.A.): TVR-Raten nach PTCA 21%, nach Stent 15% | k.A. im Artikel; eigene Be- rechnung der IKER Stenting vs. PTCA (Restenosenbe- handlung mit Stents): € 42.450/TVR; Stenting ist nicht kosten- effektiv Keine ausreichende Rele- vanz für deut. Kontext |
| Meads 2000 (brit. Pfund) | Das HTA berichtet Er- gebnisse von einge- schlossenen Kosten- Effektivitäts- und Kos- ten-Nutzen-Analysen | Das HTA berichtet, dass die Kostenerfassung der eingeschlossenen Stu- dien variiert und oft nicht ausreichend detailliert ist. Meist wurden in den Studien nur direkte Kosten und nur zum Teil auch indirekte Kosten berichtet | <u>KHK</u> : Kosten pro ereignisfrei über- lebendem sind geringer für Sten- ting als PTCA, evtl. kostenneutral; Differenz wird kleiner bei Berück- sichtigung indirekter Kosten <u>MI</u> : keine Kostendaten für Ver- gleich von Stenting vs. PTCA | <u>Subakute KHK</u> : Stenting vs. PTCA: Ereignisraten (meist Tod, MI, Re- vaskularisation, CABG): OR = 0,68 Re-PTCA: OR = 0,57 <u>Akuter MI</u> : Stenting vs. PTCA: Ereignisraten (meist Tod, MI, Re- vaskularisation, CABG) OR = 0,39 Re-PTCA: OR = 0,44 Sowohl für subakute KHK als auch für akuten MI war der Interventions- einfluss auf Tod, MI und CABG unsi- cher (wenige Fälle); Einfluss auf An- gina pectoris ebenfalls unsicher (we- nige Studien) | <u>Subakute KHK</u> : Im allgemeinen waren die Kosten/EFs für Stenting gleich oder geringer als bei PTCA Die Mehrzahl der Kosten- Nutzwert-Studien berichten Ergebnisse im Bereich von € 36.000-€ 55.000/QALY Stenting ist kosten-effektiv (unsicher für Risiko- populationen) <u>Akuter MI</u> : Keine Aussagen möglich Relevant für deut. Kontext |

| Autor/Jahr/ Währung/ | Ökonomischer Studi- dientyp | Eingeschlossene Kosten | Kosten (währungs-kon- vertiert) | Medizinischer Nutzen (Effektiv- ität) | Kosten-Effektivitäts- Relation für Stenting (währungskonvertiert)* Relevanz |
|--------------------------------|--|--|---|---|---|
| Oinonen 2000 (U.S.-Dollar) | Kosten und Gesund- heitseffekte getrennt berichtet | Direkte Kosten initialer und erneuter Kranken- hausaufenthalte | Mediane Gesamtkosten nach 1 Jahr: Stenting: € 7.438 PTCA: € 6.394 | a) Notfall-CABG und (b) Mortalität während initialem Krankenhaus- aufenthalt: a) 1,4% nach Stent, 2,6% nach PTCA b) 1,7% nach Stent, 2,7% nach PTCA Erneute Revaskularisation am selben Krankenhaus: 7,4% nach Stent, 8,5% nach PTCA | IKERs: € 110.727/LS Spricht für Kosten- Effektivität von Stenting Eigene Berechnung: IKER: € 94.909/Rev Spricht gegen Kosten- Effektivität von Stenting => widersprüchliche Evidenz, Kosten-Effektivität von Sten- ting unklar Keine ausreichende Rele- vanz für deutschen Kontext |
| Peterson 1999 (U.S.-Dollar) | Kosten und Gesund- heitseffekte getrennt berichtet | Direkte Kosten initialer und wiederholter Kran- kenhausaufenthalte und ambulanter Katheter- isierungen und Arztho- norare | Kosten nach 1 J.: Stent € 16.414, PTCA € 16.734 | Outcomes Stent vs. PTCA: erneute stat. Einweisung: 29% vs. 42% (p=0,006) Angiographie: 27% vs. 43% (p=0,001) erneute Revaskularisation: 14% vs. 30% (p=0,001) Tod: 3% vs. 3% (p=0,7) MI: 2% vs. 5% (p=0,04) Angina pectoris: 23% vs. 29% (p=0,14) Arbeitswiederaufnahme: 75% vs. 63% (p=0,06) | k.A. im Artikel; eigene Be- rechnung: Stenting ist dominant (be- züglich erneuter Revaskulari- sation) Relevant für deut. Kontext |
| Pfund 2000 (Euro) | Kosten und Gesund- heitseffekte getrennt berichtet | Direkte Kosten für Kran- kenhausaufenthalt, Intervention, Re- Intervention; indirekte Kosten für Produktivitätsausfall | Direkte Kosten: Stent € 6.237; PTCA € 5.345; mit Produktionsausfall: Stent € 9.067, PTCA € 8.581 | Stenting vs. PTCA: Tod: 0,4% vs. 0,8% Akut-CABG: 3,6% vs. 3,9% frei von Folgekomplikationen (Tod/Restenose/CABG): 71,0% vs. 60,2% Revaskularisation: 17,6% vs. 32,1% elektive CABG: 7,7% vs. 2,8% | k.A. im Artikel; eigene Be- rechnung der IKER (nur di- rekte Kosten): € 8.259/EFS € 6.152/Rev Stenting ist kosten-effektiv Relevant für deut. Kontext |

| Autor/Jahr/- Währung/ | Ökonomischer Studi- entyp | Eingeschlossene Kosten | Kosten (währungs-kon- vertiert) | Medizinischer Nutzen (Effektiv- ität) | Kosten-Effektivitäts- Relation für Stenting (währungskonvertiert)* Relevanz |
|---------------------------------|---|--|--|---|--|
| Rodriguez 1998 (U.S.-Dollar) | Kosten und Gesund- heits-effekte getrennt berichtet | Direkte Kosten der Krankenhausbehand- lung und Intervention (jeweils pauschale Schätzungen) | Gesamtkosten nach 1 Jahr: € 438.700 für 57 Stent-Patienten, € 295.422 für 59 PTCA-Patienten; eigene Berechnung: Stenting: € 7.696 PTCA: € 5.007 | Outcome Stenting vs. PTCA: angiographische Restenose: 19,2% vs. 16,4% TVR: 17,5% vs. 13,5% ereignisfreies Überleben: 80,8% vs. 83,1% | k.A. im Artikel; eigene Be- rechnung der IKER: PTCA ist dominant (bezüg- lich Restenose, TVR, EFS) Keine ausreichende Rele- vanz für deut. Kontext |
| Serruys 2000 (Euro) | Kosten-Effektivitäts- Analyse | Direkte Kosten für Kran- kenhausbehandlung und Intervention | Gesamtkosten nach 1 Jahr: 1) Primäres Stenting: € 5.885 2) Provisional PTCA: € 6.573 3) optimale PTCA + Stent: € 5.632 4) optimale PTCA ohne Stent: € 5.533 5) suboptimale PTCA + Stent: € 6.764 6) suboptimale PTCA ohne Stent: € 6.519 7) PTCA + Bailout Stenting: € 7.763 Strategie 2 ist gewichteter Durch- schnitt aus Strategien 2) - 7) | EFS nach 12 Mon.: 1) Primäres Stenting: 86,6% 2) Provisional PTCA: 85,6% 3) optimale PTCA + Stent : 93,5% 4) optimale PTCA ohne Stent:: 84,1% 5) suboptimale PTCA + Stent:: 89,3% 6) suboptimale PTCA ohne Stent: 73,3% 7) PTCA + Bailout Stenting: 82,2% Strategie 2 ist gewichteter Durch- schnitt aus Strategien 2) - 7) | In der Publikation wurde eine negative IKER pro EFS für den Vergleich primäres Sten- ting (Strategie 1) vs. Provisional Stenting (Strategie 2) nach 12 Mon. angegeben; Stenting ist dominant (be- züglich EFS) Relevant für deut. Kontext |
| Topol 1999 (U.S.-Dollar) | Kosten-Effektivitäts- Analyse | Direkte Kosten für Kran- kenhausbehandlung, Intervention, Nachbe- handlung, inkl. Arztrech- nungen | Gesamtkosten nach 1 Jahr: Stenting mit Abcixim. € 13.308; Stenting ohne Abcixim. € 12.617 PTCA mit Abciximab € 12.878 Strategie 2 ist gewichteter Durch- schnitt aus Strategien 2) - 7) | Mortalität / Tod od. MI / alle TVR / PCI ohne CABG / EFS (kein Tod/MI/TVR) nach 1 Jahr: Stent + Abciximab: 1,0% / 6,8% / 15,2% / 13,6% / 20,1% PTCA + Abciximab: 2,1% / 8,9% / 20,0% / 18,3% / 25,3% Diskontierte (3%) inkrementelle Le- benserwartung Stent+Abciximab vs. PTCA+Abciximab: 0,11 Jahre | IKER für Stenting mit Abcixi- mab vs. PTCA mit Abcixi- mab: € 3.923/LYS Eigene Berechnung weiterer IKERs: € 39.182/LS; € 8.269/EFS € 8.979/TVR; Stenting ist kosten-effektiv Keine ausreichende Rele- vanz für deut. Kontext |

| Autor/Jahr/- Währung/ | Ökonomischer Studi- entyp | Eingeschlossene Kosten | Kosten (währungs-kon- vertiert) | Medizinischer Nutzen (Effektiv- ität) | Kosten-Effektivitäts- Relation für Stenting (währungskonvertiert)* Relevanz |
|--|--|--|--|---|---|
| Weaver 2000 (U.S.-Dollar) | Kosten und Gesund- heitseffekte getrennt berichtet | Direkte Kosten der Krankenhausbehand- lung, Herzkatheterlabor- kosten (jeweils ohne Arzt- rechnungen) und Folge- behandlungen | Kosten nach 6 M.: Stenting € 7.566; PTCA + ggf. Stent € 7.777 | Outcome primäres Stenting vs. Provisional PTCA: Tod 0,4% vs. 1,2% MI 1,7% vs. 2,4% CABG 1,3% vs. 2,9% TVR 3,9% vs. 10,1% erneute Revaskularisation oder CABG 5,2% vs. 12,9% Ereignisse gesamt 6,1% vs. 14,9% | k.A. im Artikel; eigene Be- rechnung: Stenting ist dominant (be- züglich LS, EFS, TVR) Relevant für deut. Kontext |
| Yock 2000 (U.S.-Dollar) | Kosten-Minimierungs- Analyse | Implizit direkte Kosten initialer und erneuter Krankenhausaufenthalte und Interventionen | Kosten über 4 Jahre: PTCA ohne Stenting: € 37.735; Provisional Stenting (31% mit Stent; 1,65 Stents pro Pat.): € 36.444; primäres Stenting (76% mit Stent; 2,0 Stents pro Pat.) € 37.982; Kosten über 1 Jahr: PTCA ohne Stenting € 26.508; Provisional Stenting € 25.299; primäres Stenting € 26.626 | (Effekt)daten aus BARI- u.a. Studien) | Implizite Kosten- Minimierungs-Analyse: Pro- visional Stenting ist die kostengünstigste Strategie Relevant für deut. Kontext |
| Zwart van Rij- kom 2000 (Euro) | Kosten und Gesund- heitseffekte getrennt berichtet | Direkte Kosten der initia- len und erneuten Kran- kenhausbehandlungen und Interventionen | Gesamtkosten nach 6 M.: Stent und Abciximab € 7.844 PTCA und Abciximab € 7.904 | a) Tod oder MI: Stent und Abciximab 1,0% PTCA und Abciximab 3,6% (n.s.) b) MACE: Stent und Abciximab 6,9% PTCA und Abciximab 16,9% (p<0,05) | k.A. im Artikel; eigene Be- rechnung: Stenting ist dominant (be- züglich EFS) Keine ausreichende Rele- vanz für deut. Kontext |
| Studien zu Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI): | | | | | |
| Antoniucci 2000 (U.S.-Dollar) | Kosten-Effektivitäts- Analyse | Direkte Kosten für KH- Aufenthalt, Herzchirur- gie, vaskul. Chir., perkuta- ne Interventionen, Medikation, Material | Gesamtkosten nach 12 M.: Stenting: € 7.727 PTCA: € 7.575 | Outcomes Stenting vs. PTCA: Tod, MI oder Re-TV nach 12 M. (ereignisfreies Überleben): 13% (87%) vs. 35% (65%) (p=0,002) Tod: 2% vs. 3% TVR: 8% vs. 27% | IKER aus Artikel: € 713/EFS; Stenting ist kosten-effektiv Relevant für deut. Kontext Eigene Berechnungen: € 15.200/LS € 800/TVR |

| Autor/Jahr/-Währung/ | Ökonomischer Studientyp | Eingeschlossene Kosten | Kosten (währungskonvertiert) | Medizinischer Nutzen (Effektivität) | Kosten-Effektivitäts-Relation für Stenting (währungskonvertiert)* Relevanz |
|--|--|---|---|---|--|
| Rocha-Singh 2000 (U.S.-Dollar) | Kosten und Gesundheitseffekte getrennt berichtet | Direkte Kosten von Krankenhausaufenthalt, Interventionen und Re-Interventionen | Gesamtkosten nach 1 Jahr: Stent-Pat. € 10.333 PTCA-Pat. € 9.574 | Outcome Stenting vs. PTCA: Mortalität im KH: 0% vs. 4% (p=0,01) CABG od. Re-PCI im KH: 0% vs. 7% (p=0,001) Mortalität, 1 J.: 0% vs. 6,25% (p=0,002) erneute Revaskularisation, 1 J.: 11% vs. 27% (p=0,001) | k.A. im Artikel; eigene Berechnung der IKERs: € 12.144/LS; € 4.744/Rev; Stenting ist kosten-effektiv Relevant für deut. Kontext |
| Suryapranata 2001 (Dfl, holländische Gulden) | Kosten-Effektivitäts-Analyse | Direkte Kosten der stationären Behandlung und Intervention, ambulanter Diagnostik und Nachsorge | Gesamtkosten nach 2 Jahren: Stenting € 17.385 PTCA € 18.221 | Outcome nach 2 Jahren: Tod: Stent 1%, PTCA 2% (n.s.); Kombination Tod/MI: Stent 4%, PTCA 11%; ereignisfreies Überleben: Stent 84%, PTCA 62%; TVR: Stent 13%, PTCA 34%; CABG im Follow-up-Zeitraum: Stent 6%, PTCA 16% | Im Artikel Angabe einer negativen IKER für Stenting; Stenting ist dominant (bezüglich LS, EFS, TVR) Relevant für deut. Kontext |

* Wenn in der Originalpublikation Angaben zur IKER vorlagen, wurden diese verwendet. Ansonsten erfolgten, wo dies möglich war, eigene Berechnungen aus den publizierten Daten. Die Bewertung "kosten-effektiv" erfolgte anhand der im Methodenteil beschriebenen Schwellenwerte.

EFS: ereignisfreies Überleben (event-free survival)

IKER: inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation

LS: gerettetes Leben (life)

LVS: gerettetes Lebensjahr (life-year saved)

MI: Myokardinfarkt

PTCA: perkutane transluminale Koronarangioplastie

QALY: Qualitätskorrigiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year)

Re-PCI: wiederholte perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention)

Rev: Revaskularisation

TLV: Revaskularisation der Zielläsion (target lesion revascularization)

TVR: Revaskularisation des Zielgefäßes (target vessel revascularization)

II C.5.5.3 Systematische Synthese der Kosten-Effektivitäts-Relationen

Eine quantitative Informationssynthese im Sinne einer Kosten-Effektivitäts-Relation wurde in nur in 5 der 17 Originalpublikationen durchgeführt werden. Diese Studien berichten auch inkrementelle Effektivität und inkrementelle Kosten, bzw. die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER).

Alle anderen Studien enthielten Merkmale von Kosten-Effektivitäts-Analysen, berichteten aber nur durchschnittliche Kosten und Effekte, und dies nur getrennt voneinander. Inkremente für Kosten und medizinische Effektivität wurden in diesen Studien nicht berichtet.

Für 5 weitere Studien wurden Inkremente bzw. die IKER aus den extrahierten Parametern berechnet und in wiederum 5 weiteren Studien konnte die Dominanz entweder für primäres Stenting oder für die konventionelle PTCA festgestellt werden (s. Tabelle II-8).

Eine entsprechende Analyse entfällt für die Studie von Yock et al. (Yock et al. 2000), da es sich bei dieser um eine Kosten-Minimierungs-Studie handelt, bei der die medizinische Effektivität nicht betrachtet wurde. Implizit kommt dies der Annahme von Äquivalenz der medizinischen Effektivität für die verschiedenen Interventionsstrategien gleich. Für den HTA-Bericht (Meads et al. 2000) wurden in der Originalpublikation bereits Bereiche von IKERs aufgeführt.

Tabelle II-8 stellt die zusätzlich angestellten eigenen Berechnungen der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse aus den extrahierten Parametern der Originalpublikationen dar.

Eine Übersicht über die Ergebnisse zur inkrementellen Kosten-Effektivität von primärem Stenting wird in Tabelle II-9-Tabelle II-11 gegeben. Sie beziehen sich auf als relevant (s. Tabelle II-7) beurteilte Studien aus diesem Bericht und auf die eingeschlossenen Studien aus dem früheren HTA-Bericht von Kochs et al., sofern in diesen entsprechende Daten berichtet wurden.

Da für Deutschland bislang kein eindeutiger, die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft reflektierender Schwellenwert der Kosten-Effektivität für medizinische Technologien existiert (Wasem 1999; Wasem & Siebert 1999), ist die Kosten-Effektivität einer Technologie anhand der berichteten Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse von jedem Entscheidungsträger selbst im jeweiligen Kontext zu beurteilen (Leidl 1998). Im Rahmen des vorliegenden HTA-Reports wurde im Sinne einer Arbeitsdefinition eine Technologie als kosten-effektiv bezeichnet, wenn das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis unter € 60.000/QALY lag, was nach einer konservativen Schätzung einem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von kleiner als 14.400 Euro pro vermiedener Revaskularisation oder pro zusätzlich ereignisfrei überlebendem Patient entsprach. Zu den Einzel-

heiten der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft und der Herleitung des genannten Schwellenwertes siehe Abschnitt II C.4.7.2 Gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft und Abschnitt II C.4.7.5 Umrechnung der Zahlungsbereitschaft für das Outcome vermiedene Restenose.

Tabelle II-8: Zusätzliche, eigene Berechnungen der inkrementellen Kosten und inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen (IKER). Diese Berechnungen basieren auf den extrahierten Parametern der Originalpublikationen und sollen die Angaben zur Kosten-Effektivität für diejenigen Studien ergänzen, bei denen eine solche Angabe nicht explizit erfolgte (Darstellung primäres Stenting versus konventionelle PTCA).

| Autoren/Jahr/- Währung/ Rele- vanz | Inkrementelle medizinische Effektivität (Stent minus PTCA)* | Inkrementelle Kosten (Stent minus PTCA)* | IKER[†] (Stent versus PTCA) |
|---|--|---|---|
| Cohen 1999 | EFS: Inkrement = 10% | Inkrement = US\$ 800 = € 593 | € 5.931/EFS Kosten-Nutzwert- Verhältnis aus Publi- kation: US\$ 33.700 = 24.984/QALY |
| Farshid et al. 1999 | TLR: -(8,5%-14,7%) = 6,2% | A\$ 5994 - A\$ 5972 = € 5.167 - € 5.148 = € 19 | € 306/TLR |
| Ikeda et al. 2000 | LS: (100%-1,5%)-(100%-4,4%) = 2,9% | ¥ 1.907.960 - ¥ 1.955.633 = € 17.086 - € 17.512 = € -426 | Stenting ist dominant bezüglich LS, EFS, Rev |
| | EFS: 60,4%-32,6% = 27,8% | | Bem.: Werte nach 1 Jahr verwendet |
| | Rev: -(30,1%-49,4%) = 19,3% | | |
| Kobayashi et al. 2000 | TVR: -(15%-21%) = 6% | ¥ 1.564.238 - ¥ 1.279.848 = € 14.008 - € 11.461 = € 2.547 | € 42.450/TVR |
| Oinonen et al. 2000 | Rev: -(7,4%-8,5%) = 1,1% | US\$ 10.033 - US\$ 8.624 = € 7.438 - € 6.394 = € 1.044 | € 94.909/Rev |
| | LS: (100%-1,7%)-(100%-2,7%) = 1,0% | | Aus Publikation: US\$ 149.354/LS = € 110.727/LS |
| Peterson et al. 1999 | Rev: -(14%-30%) = 16% | US\$ 22.140 - US\$ 22.571 = € 16.414 - € 16.734 = € -320 | Stenting ist dominant bezüglich Rev, LS |
| | LS: (100%-3%)-(100%-3%) = 0% (kein signifikanter Unter- schied) | | |

| Autoren/Jahr/- Währung/ Rele- vanz | Inkrementelle medizinische Effektivität (Stent minus PTCA)* | Inkrementelle Kosten (Stent minus PTCA)* | IKER [†] (Stent versus PTCA) |
|--|--|--|--|
| Pfund et al. 2000 | LS: (100%-0,4%)-(100%-0,8%) = 0,4% EFS: 71,0%-60,2% = 10,8% Rev: -(17,6%-32,1%) = 14,5% | Nur direkte Kosten: € 6.237 - € 5.345 = € 892 | Nur direkte Kosten: € 223.000/LS € 8.259/EFS € 6.152/Rev Bemerkung: Die Er- gebnisse beziehen sich auf die Analyse der direkten Kosten |
| Rodriguez et al. 1998 | EFS: 80,8%-83,1% = -2,3% TVR: -(17,5%-13,5%) = -4% | US\$ 591.740/57 Pat. - US\$ 398.480/59 Pat. = US\$ 10.381/Pat. - US\$ 6.754/Pat. = € 7.696 - € 5.007 = € 2.689 | PTCA ist dominant bezüglich EFS, TVR |
| Serruys et al. 2000 | EFS: 86,6%-85,6% = 1,0% | € 5.885 - € 6.573 = € -688 | Stenting ist dominant bezüglich EFS |
| Topol et al. 1999 | LS: (100%-1,0%)-(100%-2,1%) = 1,1% EFS: (100%-20,1%)-(100%-25,3%) = 5,2% TVR: -(15,2%-20,0%) = 4,8% LYS: Inkrement = 0,11 Jahre | US\$ 17.951 - US\$ 17.370 = € 13.308 - € 12.878 = € 430 | € 39.182/LS € 8.269/EFS € 8.979/TVR Aus Publikation: US\$ 5.291/LYS = € 3.923/LYS Bem.: Vergleich Stent+Abciximab vs. PTCA+Abciximab |
| Weaver et al. 2000 | LS: (100%-0,4%)-(100%-1,2%) = 0,8% EFS: (100%-6,1%)-(100%-14,9%) = 8,8% TVR: -(3,9%-10,1%) = 6,2% | US\$ 10.206 - US\$ 10.490 = € 7.566 - € 7.777 = € -211 | Stenting ist dominant bezüglich LS, EFS, TVR |
| Yock et al. 2000 | Implizit Inkrement = 0, da Kosten-Minimierungs-Analyse | Nach 1 Jahr: US\$ 35.914 - US\$ 34.125 = € 26.626 - € 25.299 = € 1.327 Nach 4 Jahren: US\$ 51.232 - US\$ 49.157 = € 37.982 - € 36.444 = € 1.538 | Provisional Stenting ist die kostengüns- tigste Strategie |
| Zwart van Rijkom et al. 2000 | EFS: (100%-6,9%)-(100%-16,9%) = 10,0% | € 7.844 - € 7.904 = € -60 | Stenting ist dominant bezüglich EFS |

| Autoren/Jahr/- Währung/ Rele- vanz | Inkrementelle medizinische Effektivität (Stent minus PTCA)* | Inkrementelle Kosten (Stent minus PTCA)* | IKER [†] (Stent versus PTCA) |
|--|--|--|---|
| Antoniucci et al. 2000 | LS: (100%-2%)-(100%-3%) = 1% TVR: (8%-27%) = 19% EFS: 87%-65% = 22% | US\$ 10.422 - US\$ 10.217 = € 7.727 - € 7.575 = € 152 | € 15.200/LS € 800/TVR Aus Publikation: US\$ 962/EFS = € 713/EFS |
| Rocha-Singh et al. 2000 | LS: (100%-0%)-(100%-6,25%) = 6,25% Rev: (11%-27%) = 16% | US\$ 13.938 - US\$ 12.914 = € 10.333 - € 9.574 = € 759 | € 12.144/LS € 4.744/Rev Bem.: Werte nach 1 Jahr |
| Suryapranata et al. 2001 | LS: (100%-2%)-(100%-3%) = 1% (kein signifikanter Unter- schied) EFS: 84%-62% = 22% TVR: (13%-34%) = 21% | Dfl 31.423 - Dfl 32.933 = € 17.385 - € 18.221 = € -836 | Stenting ist dominant bezüglich LS, EFS, TVR |

* Medizinische Überlegenheit von Stenting gegenüber PTCA positiv dargestellt, höhere Kosten bei Stenting gegenüber PTCA positiv dargestellt. "Schlechte" medizinische Outcomes wie Revaskularisationen, TLVs etc. wurden mit einem Minuszeichen versehen, um eine Reduktion dieser Outcomes bei Stenting im Vergleich zu PTCA als positive Zahl im Sinne vermiedenen "schlechter" Outcomes für den Nenner der IKER darzustellen. Gerettete Leben (LS) bzw. ereignisfreies Überleben (EFS) wurden wo erforderlich als 100%-Mortalität bzw. 100%-Ereignisinzidenz errechnet. Abweichungen der Endergebnisse von den Rechentermen kommen durch Rundungen zustande.

† Wenn in der Originalpublikation Angaben zur IKER vorlagen, wurden diese verwendet. Ansonsten erfolgten, wo dies möglich war, eigene Berechnungen aus den publizierten Daten.

EFS: ereignisfreies Überleben (event-free survival)

IKER: inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation

LS: gerettetes Leben (life)

LYS: gewonnenes Lebensjahr (life-year saved)

PTCA: perkutane transluminale Koronarangioplastie

Rev: Revaskularisation

TLR: Revaskularisation der Zielläsion (target lesion revascularization)

TVR: Revaskularisation des Zielgefäßes (target vessel revascularization)

Aus Tabelle II-9 ist ersichtlich, dass sich für die elektive Indikation die IKER pro zusätzlich ereignisfrei Überlebendem aus diesen Studien zwischen Dominanz für primäres Stenting bis zu ca. € 16.000 pro ereignisfrei Überlebendem bewegt. Die jüngeren Studien zeigen jedoch für Stenting z.T. sehr günstige Ergebnisse (zwischen Dominanz und ca. € 8.000/EFS). Für primäres Stenting bei akutem Myokardinfarkt liegen die Ergebnisse zwischen Dominanz für Stenting bis zu Kosten von nur ca. € 700 pro ereignisfrei Überlebendem.

Tabelle II-10 zeigt IKER für einen anderen Zielgrößenkomplex, dies sind verschiedene Definitionen von Revaskularisationen. Alle Werte sprechen deutlich für die Kosten-Effektivität der Verwendung von Stents für beide Indikationsbereiche.

Tabelle II-9: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relationen (IKER) für ereignisfreies Überleben (EFS). Darstellung für primäres Stenting versus konventionelle PTCA. Nur als relevant beurteilte Studien dargestellt.

| Autoren, Jahr | IKER pro ereignisfreies Überleben | Anmerkungen |
|---|--|--|
| <i>Elektiv:</i> | | |
| Cohen 1999 | € 5.931/EFS | |
| Pfund et al. 2000 | € 8.259/EFS | Nur direkte Kosten |
| Serruys et al. 2000 | Stenting dominant | |
| Weaver et al. 2000 | Stenting dominant | |
| Kochs 1998 | € 2.677/EFS | DM 5.236; aus HTA-Bericht von Kochs et al. |
| van Hout et al. 1999 (Benestent II, Phase IV) | € 3.733/EFS | Dfl 6.747; aus HTA-Bericht von Kochs et al. |
| Serruys et al. 1998 | € 10.710/EFS | Dfl 19.358; aus HTA-Bericht von Kochs et al. |
| van Hout et al. 1996 (Benestent II) | € 15.562/EFS | Dfl 28.127; aus HTA-Bericht von Kochs et al. |
| <i>Akuter Myokardinfarkt:</i> | | |
| Antoniucci et al. 2000 | € 713/EFS | |
| Suryapranata et al. 2001 | Stenting dominant | |

Tabelle II-10: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) pro vermiedene Zielgefäßrevaskularisation (TVR), Zielläsionsrevaskularisation (TLR), oder Revaskularisationen jeder Art einschließlich Bypass (Rev). Darstellung für primäres Stenting versus konventionelle PTCA. Nur als relevant beurteilte Studien dargestellt.

| Autoren, Jahr | IKER pro vermiedene Nachbehandlung | Anmerkungen |
|-------------------------------|---|--------------------|
| <i>Elektiv:</i> | | |
| Farshid et al. 1999 | € 306/TLR | |
| Peterson et al. 1999 | Stenting dominant bezüglich Rev | |
| Pfund et al. 2000 | € 6.152/Rev | Nur direkte Kosten |
| Weaver et al. 2000 | Stenting dominant bezüglich TVR | |
| <i>Akuter Myokardinfarkt:</i> | | |
| Antoniucci et al. 2000 | € 800/TVR | |
| Rocha-Singh et al. 2000 | € 4.744/Rev | |
| Suryapranata et al. 2001 | Stenting dominant bezüglich TVR | |

In Tabelle II-11 ist die Kosten-Effektivität als zusätzliche Kosten pro zusätzlich gerettetes Leben dargestellt. Für diese Zielgröße lag die Kosten-Effektivität zwischen Dominanz für primäres Stenting und einer IKER von € 223.000/LS. Da in keinem Fall ein deutlicher bzw. signifikanter Mortalitätsunterschied für primäres Stenting nachgewiesen wurde und die Fallzahlen zu klein für stabile statistische Schätzer waren, kann aus diesen Studien bzw. Daten kein abschließendes Bild über die Gleichheit oder Überlegenheit in Bezug auf Überleben für primäres Stenting gegenüber konventioneller PTCA gewonnen werden.

Ferner gab es zwei Studien für akuten Myokardinfarkt. Zwei Studien ergaben eine relativ günstige Kosten-Effektivitäts-Relation. Die Kosten von maximal ca. € 15.000 pro zusätzliches gerettetes Leben ergeben bereits bei nur einem Jahr Restlebenserwartung der Patienten ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von ca. € 15.000 pro gewonnenem Lebensjahr, was als kosten-effektiv zu bezeichnen ist. In einer dieser Studien war das Überleben in der Stent-Gruppe signifikant höher ($p = 0.002$) als in der Gruppe der konventionellen PTCA. Eine dritte Studie zum akuten Myokardinfarkt zeigte bezüglich der Mortalität keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, deutete aber auf eine Nettoeinsparung von Kosten durch Stenting hin. So ist primäres Stenting beim akuten Myokardinfarkt bezüglich der Mortalitätsdaten als kosten-effektiv zu bewerten.

Tabelle II-11: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) für zusätzliches gerettetes Leben (LS). Darstellung für Stenting versus konventionelle PTCA. Nur als relevant beurteilte Studien dargestellt.

| Autoren, Jahr | IKER pro zusätzlich gerettetes Leben | Anmerkungen |
|-------------------------------|---|---|
| <i>Elektiv:</i> | | |
| Peterson et al. 1999 | Stenting dominant | Mortalitätsunterschied nicht statistisch signifikant |
| Pfund et al. 2000 | € 223.000/LS | Mortalitätsunterschied aus Modellierung gering (0,4%) |
| Weaver et al. 2000 | Stenting dominant | Mortalitätsunterschied nicht statistisch signifikant |
| <i>Akuter Myokardinfarkt:</i> | | |
| Antoniucci et al. 2000 | € 15.200/LS | Mortalitätsunterschied nicht statistisch signifikant |
| Rocha-Singh et al. 2000 | € 12.144/LS | Mortalitätsunterschied statistisch signifikant (Stent: 0%, PTCA: 6,25%, $p=0,002$) |
| Suryapranata et al. 2001 | Stenting dominant | Mortalitätsunterschied statistisch signifikant |

Im folgenden werden für die Kosten-Effektivität des primären Stentings im Vergleich zur konventionellen PTCA für die beiden Zielgrößen vermiedene Revaskularisationen und ereignisfreies Überleben graphisch veranschaulicht. Da die Beurteilung der Relevanz der einzelnen Studien für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems einer gewissen Subjektivität unterlag, wurden alle untersuchten Studien (als relevante und als nicht-relevant eingestufte) in diese Darstellung aufgenommen. Dieses Verfahren stellt damit eine Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Beurteilung der Kosten-Effektivität dar und erlaubt darüber hinaus einen Vergleich der als relevant und als nicht-relevant eingestuften Studien.

Tabelle II-12 stellt unter Berücksichtigung der Relevanz für den deutschen Versorgungskontexts für vermiedene Revaskularisationen inkrementelle Kosten und inkrementelle Effektivität in Form von vermiedenen Revaskularisationen (Rev) dar. Diese Werte wurden in Abbildung II-1 graphisch veranschaulicht, um die Relation von inkrementellen Kosten (Angaben in Euro) zu inkrementellen Effekten (jeweilige Definition der Zielgröße für Revaskularisation: s. Tabelle II-12) anzugeben. Es zeigt sich eine große Heterogenität bezüglich der Wertepaare.

Tabelle II-12: Inkrementelle Kosten versus inkrementelle vermiedene Revaskularisationen. Darstellung für Stenting versus konventionelle PTCA. Alle Studien dargestellt (gerundete Werte). Diese Daten sind Grundlage für die folgende Abbildung zur Kosten-Effektivität in bezug auf die absolute Risikoreduktion (in %) für Revaskularisation.

| Autoren | Relevanz-bewertung | Zielgröße | Inkrementeller medizinischer Effekt* | Inkrementelle Kosten* |
|-------------------------------|--------------------|-----------|--------------------------------------|-----------------------|
| <i>Elektiv:</i> | | | | |
| Farshid et al. 1999 | relevant | TLR | + 6,2% | € 19 |
| Peterson et al. 1999 | relevant | Rev | + 16% | € -320 |
| Pfund et al. 2000 | relevant | Rev | +14,5% | € 892 |
| Weaver et al. 2000 | relevant | TVR | + 6,2% | € -211 |
| Ikeda et al. 2000 | nicht relevant | Rev | + 19,3% | € -426 |
| Kobayashi et al. 2000 | nicht relevant | TVR | + 6% | € 2.547 |
| Oinonen et al. 2000 | nicht relevant | Rev | + 1,1% | € 1.044 |
| Rodriguez et al. 1998 | nicht relevant | TVR | - 4% | € 2.689 |
| Topol et al. 1999 | nicht relevant | TVR | + 4,8% | € 430 |
| <i>Akuter Myokardinfarkt:</i> | | | | |
| Antoniucci et al. 2000 | relevant | TVR | + 19% | € 152 |
| Rocha-Singh et al. 2000 | relevant | Rev | + 16% | € 759 |
| Suryapranata et al. 2001 | relevant | TVR | + 21% | € -836 |

* Medizinische Überlegenheit von Stenting gegenüber PTCA positiv dargestellt, höhere Kosten bei Stenting gegenüber PTCA positiv dargestellt.

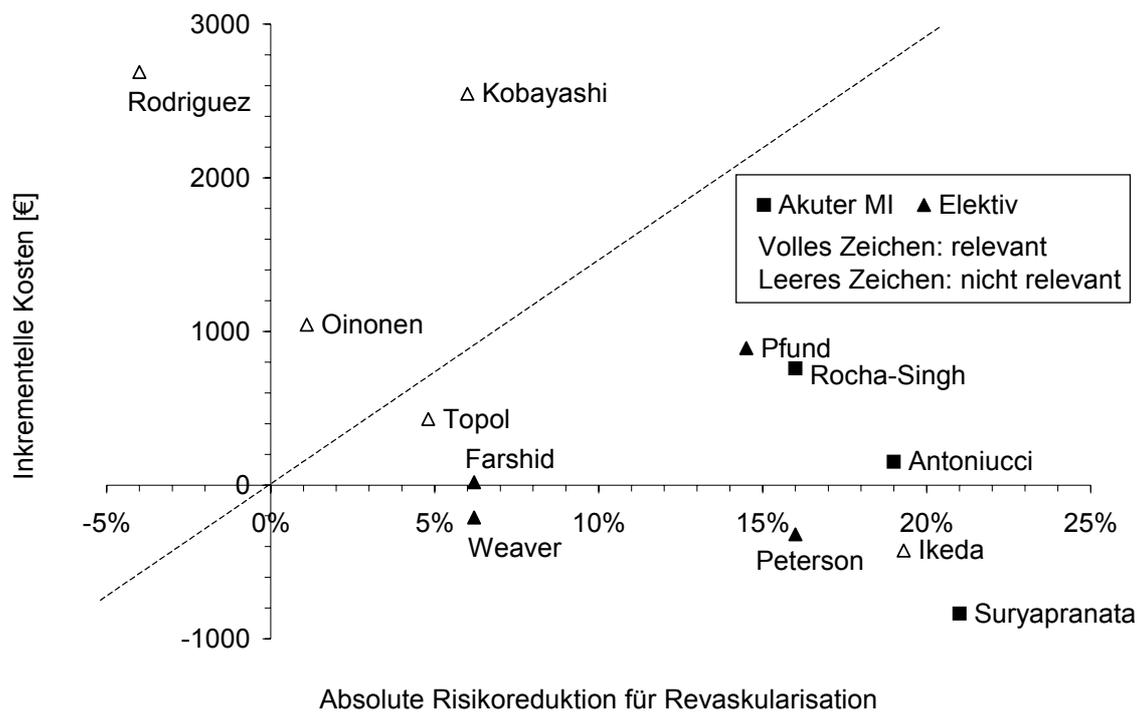


Abbildung II-1: Kosten-Effektivität in bezug auf die absolute Risikoreduktion (in %) für Revaskularisation. Studien zur elektiven Intervention und zur Intervention bei akutem Myokardinfarkt (MI). Die gestrichelte Linie kennzeichnet die konservativ angelegte Kosten-Effektivitäts-Schwelle von € 14.400 pro vermiedener Revaskularisation (Herleitung s. Methodenteil).

In Tabelle II-13 sind unter Berücksichtigung der Relevanz für das deutsche Gesundheitssystem inkrementelle Kosten und inkrementelle Effektivität in Form von ereignisfreiem Überleben (EFS) dargestellt. Abbildung II-2 veranschaulicht die Relation von inkrementellen Kosten (in Euro) zu inkrementellen Effekten bezüglich zusätzlich ereignisfrei überlebender Patienten (in Prozentpunkten). Hierbei ergibt sich ein relativ homogeneres Bild.

Aus acht eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Evaluationen für elektives Stenting konnte ein Effektivitäts-Verhältnis bezüglich ereignisfreiem Überleben ermittelt werden. In einer für Deutschland nicht relevante Studie dominierte PTCA die Stenting-Strategie. Alle für den deutschen Kontext als relevant eingestuft Studien ergaben ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis unter € 9.000 pro zusätzlich ereignisfrei Überlebendem. Da diese Schwelle unterhalb der konservativen Schwelle für vermiedene Restenosen liegt (s. Methodenteil) und die in die Zielgröße "ereignisfreies Überleben" eingeschlossenen Ereignisse in der Regel immer schwerwiegendere Ereignisse als die angiographischen Restenosen beinhalteten, spricht die für das Outcome ereignisfreies Überleben vorliegende Evidenz ebenfalls für die Kosten-Effektivität von primärem Stenting.

Fünf der sechs zwischen den äußersten Wertepaaren liegenden Datenpunkte geben die Werte relevanter Studien wieder und spiegeln hohe Kosten-Effektivität von Stenting bzw. dessen Dominanz wider. Die Studie mit der niedrigsten IKER und damit besten Kosten-Effektivität für Stenting bezieht sich auf die Stentimplantation bei der Behandlung des akuten Myokardinfarktes. Die verbleibende Studie, die Dominanz für PTCA ergibt, wurde als nicht relevant erachtet.

Zwei der drei eingeschlossenen Studien zum akuten Myokardinfarkt beinhalteten gesundheitsökonomische Evidenz für das Outcome ereignisfreies Überleben. Beide Studien sind für den deutschen Kontext als relevant eingestuft worden. In einer Studie war Stenting dominant bzw. kostensparend; in der zweiten lag das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis bei nur € 713 pro zusätzlich ereignisfrei Überlebendem.

Tabelle II-13: Inkrementelle Kosten versus inkrementelles ereignisfreies Überleben (EFS). Darstellung für Stenting versus konventionelle PTCA. Alle Studien dargestellt (gerundete Werte). Diese Daten sind Grundlage für die folgende Abbildung zur Kosten-Effektivität in bezug auf inkrementelles freies Überleben (in absoluten Prozentpunkten).

| Autoren | Relevanz- bewertung | Inkrementeller medizinischer Effekt | Inkrementelle Kosten |
|--|--------------------------------|--|---------------------------------|
| <i>Elektiv</i> | | | |
| Cohen 1999 | relevant | + 10% | € 593 |
| Pfund et al. 2000 (nur direkte Kosten) | relevant | + 10,8% | € 892 |
| Serruys et al. 2000 | relevant | + 1,0% | € -688 |
| Weaver et al. 2000 | relevant | + 8,8% | € -211 |
| Ikeda et al. 2000 | nicht relevant | + 27,8% | € -426 |
| Rodriguez et al. 1998 | nicht relevant | - 2,3% | € 2.689 |
| Topol et al. 1999 | nicht relevant | + 5,2% | € 430 |
| Zwart van Rijkom et al. 2000 | nicht relevant | + 10,0% | € -60 |
| <i>Akuter Myokardinfarkt:</i> | | | |
| Antoniucci et al. 2000 | relevant | + 22% | € 152 |
| Suryapranata et al. 2000 | relevant | + 22% | € -836 |

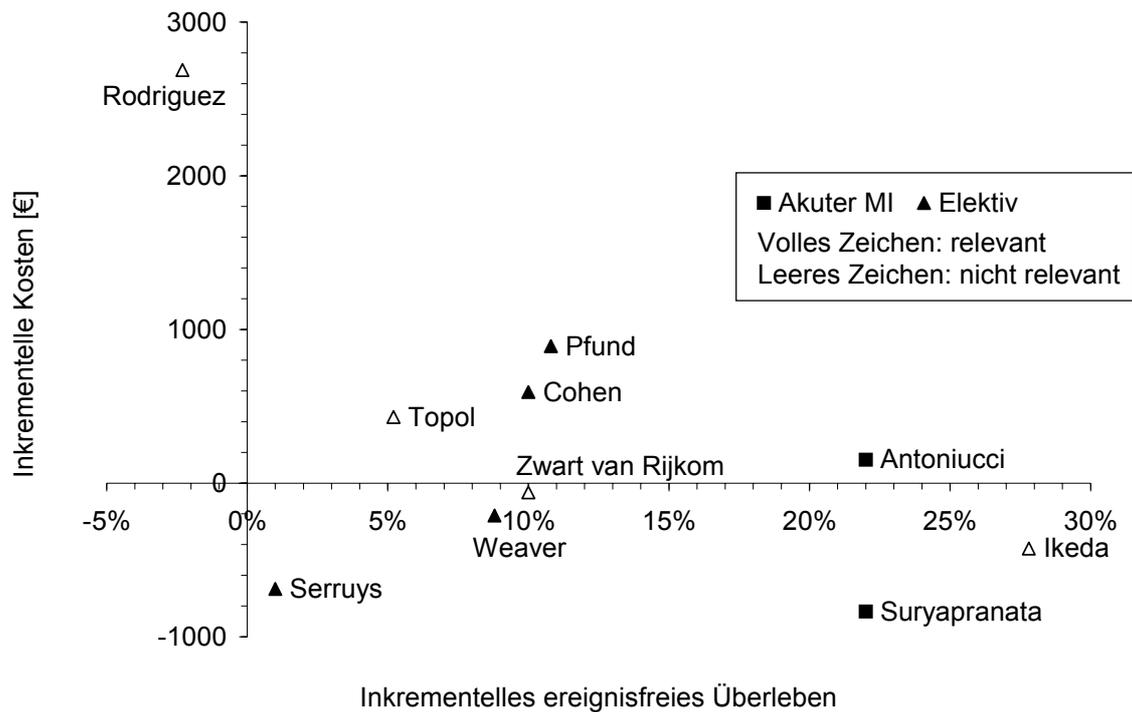


Abbildung II-2: Kosten-Effektivität in bezug auf inkrementelles freies Überleben (in absoluten Prozentpunkten). Studien zur elektiven Intervention und zur Intervention bei akutem Myokardinfarkt (MI)

Die Ergebnisse zum Outcome ereignisfreies Überleben stützen damit sowohl für das elektive Setting als auch für den akuten Myokardinfarkt die ökonomische Evidenz für das Outcome vermiedene Revaskularisationen im inner einer Kosten-Effektivität von primärem Stenting versus PTCA.

II C.6 Diskussion

Dieser Bericht stellt das Update eines 1999 erschienenen HTA-Berichtes zum Thema der koronaren Stentimplantation im Vergleich zur konventionellen Angioplastie unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten dar. Bereits dieser HTA-Bericht von Kochs, Welte und Leidl (Kochs et al. 1999) zum gesundheitsökonomischen Vergleich von alleiniger Angioplastie und Stentanwendung hatte Anhalt für eine akzeptable Kosten-Effektivität des Stentings ergeben. Dies traf insbesondere zu auf die Behandlung neu aufgetretener kurzstreckiger Stenosen in Gefäßen mit einem Durchmesser über 3 mm. Für eine der Studien (Benestent II) (Serruys et al. 1998), die für die Kosten-Effektivität der Verwendung von Stents sprach, wurde auch die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf Deutschland angenommen. Der frühere deutsche ökonomische HTA-Bericht von Kochs et al. fasste zusammen, dass die Verwendung von Stents unter bestimmten Gegebenheiten bezüglich Indikation (elektiv) und Läsion (geeignete kurzstreckige Stenosen bei ≥ 3 mm Referenzdurchmesser) kosten-effektiv zu sein scheint. Er verwies allerdings auf Datenlücken und weiteren Forschungsbedarf insbesondere bezüglich des Indikationsbereiches der Stentanwendung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Für das Stenting bei akutem Myokardinfarkt ließen sich zu diesem Zeitpunkt aufgrund fehlender Publikationen noch keine Erkenntnisse zur Kosten-Effektivität gewinnen. Für die medizinische Überlegenheit oder die ökonomische Effizienz in bezug auf patienten-relevante Outcomes, wie z.B. Erhöhung der Lebenserwartung oder Erhöhung der qualitätskorrigierten Lebenserwartung, lag keine ausreichende Evidenz vor.

Im Rahmen des vorliegenden HTA-Updates konnte die ökonomische Evidenz aufgrund zahlreicher neuer Studien deutlich erweitert werden und insbesondere auf das Stenting bei akutem Myokardinfarkt ausgedehnt werden, da im Gegensatz zum Zeitpunkt der Erstellung des früheren deutschen HTA-Berichts heute auch Studien existieren, welche für die Kosten-Effektivität von Stenting bei akutem Myokardinfarkt sprechen. Außerdem wurden die Daten zur Kosten-Effektivität bezüglich intermediärer Outcomes wie vermiedene Revaskularisation und ereignisfreies Überleben in einem formal-quantitativen Ansatz integriert und transformiert, um vergleichende Aussagen bezüglich einer Kosten-Effektivität in Kosten pro gewonnenem QALY zu ermöglichen.

Ein inzwischen von Meads et al. (Meads et al. 2000) veröffentlichter HTA-Bericht aus Großbritannien hat ebenfalls die Verwendung von Stents bei elektiven Indikationen befürwortet. Dieser HTA-Bericht untersuchte die Kosten-Effektivität allerdings speziell mit Blick auf den National Health Service (NHS).

Zum elektiven Einsatz von Stents bei chronischen Manifestationen der KHK liegen seit der Recherche des vorangehenden HTA-Berichtes zahlreiche neue Studien vor. Die meisten der seither hinzugekommenen ökonomischen Evaluationen sprechen für die Kosten-Effektivität (im Sinne der Arbeitsdefinition von IKER < 60.000 Euro pro QALY bzw. < 14.400 Euro pro vermiedene Restenose) oder gar die ökonomische

Dominanz von primärem Stenting bei KHK im Vergleich zu Provisional Stenting oder PTCA ohne Stenting, allerdings gibt es im einzelnen Resultate, die gegen die Kosten-Effektivität von primärem Stenting sprechen. Nicht bei allen im Rahmen dieses HTA-Updates identifizierten Studien ist die Übertragbarkeit auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems gesichert. Jedoch kann nach kritischer Betrachtung aller eingeschlossenen Studien und nach Selektion der als für Deutschland relevant beurteilten Studien festgestellt werden, dass sich insgesamt die Evidenz zugunsten der Kosten-Effektivität koronarer Stents bei elektiven Indikationen vergrößert und erhärtet hat.

Aufgrund neuer Studien zum Einsatz des primären Stentings bei akutem Myokardinfarkt konnten im Gegensatz zum früheren HTA-Bericht von Kochs, Welte und Leidl im vorliegende HTA-Update auch aussagekräftige Studien für diese Indikation eingeschlossen und berücksichtigt werden. Alle drei ökonomischen Evaluationen zu dieser Indikation kommen zu dem Ergebnis, dass die primäre Anwendung von koronaren Stents bei akutem Myokardinfarkt kosten-effektiv ist.

Die wesentlichen Charakteristika und Ergebnisse der im früheren HTA-Bericht von Kochs, Welte und Leidl sowie der im vorliegenden HTA-Update eingeschlossenen Studien werden in im Anhang (II-5, II-6) zur Übersicht und zum Vergleich wiedergegeben.

Die Verwendung von Stents zur Intervention bei akuten Verschlüssen nach Angioplastie wird nicht kontrovers diskutiert; dabei handelt es sich um ein klassisches Anwendungsgebiet koronarer Stents. Kaum in Frage gestellt wird auch die Verwendung bei suboptimalem Angioplastieergebnis (Provisional Stenting). Gesundheitsökonomische Überlegungen zur Stentanwendung beziehen sich daher im wesentlichen auf die Indikation des primären Stentings bei chronischer KHK und den Stenteinsatz bei akutem Myokardinfarkt.

Inzwischen erhalten in Deutschland insgesamt ca. 70%-80% aller PTCA-Patienten Stents. Der primäre Einsatz von Stents ist zur Routine geworden, ohne dass dessen Kosten-Effektivität bisher für das deutsche Gesundheitswesen hinreichend nachgewiesen wurde. Bei der Anwendung primären Stentings entstehen zunächst zusätzliche Initialkosten für den Einsatz von Stents. Die in den Publikationen berichteten Stentpreise variieren erheblich und reichen nach Währungskonversion von etwa € 450 bis über € 1200 (Cohen et al. 1999; Serruys et al. 2000; Topol et al. 1999b). Für Deutschland ist von deutlich geringeren Preisen auszugehen, ein Stent kostet in Deutschland derzeit zwischen € 200 und € 500, teils liegen die Preise einzelner Firmen noch tiefer, was an der großen Zahl der Stenthersteller in Deutschland (im Jahr 2001 ca. 60 Firmen) und dem relativ einfachen Lizenzierungsverfahren liegt. Schon früher konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Stents zwar insgesamt teurer als die konventionelle PTCA ist, aber im allgemeinen kosten-effektiv ist und damit einen effizienten Einsatz der Ressourcen im Gesundheitsbereich darstellt (Cohen et al. 1994a; Cohen & Baim 1995). Bei initial höheren Behandlungskosten wird dies begründet durch die Einsparung von durch Restenose bedingten Nachbehandlungen,

die nach konventioneller PTCA häufiger auftreten als nach Stenting (maßgebliche Studien: STRESS (Fischman et al. 1994), BENESTENT II (Serruys et al. 1998)). Inzwischen gibt es jedoch relevante Studien, die Nettoeinsparungen durch Stentimplantation bezüglich der Gesamtkosten über den Zeitraum eines Jahres berichten. Das primäre Stenting erweist sich also in einem Teil der relevanten Studien im angelegten Zeithorizont nicht nur als kosten-effektiv, sondern als die dominante Strategie gegenüber der konventionellen PTCA.

II C.6.1 Limitationen

Durch klar definierte Forschungsfragen wurde das Thema eingegrenzt, um mit einer systematischen Literaturrecherche möglichst umfassend alle hierzu relevanten Publikationen zu identifizieren. Durch die Beurteilung der Qualität der identifizierten Studien, deren systematische Auswertung und die Prüfung der Relevanz der Aussagen dieser Studien für den deutschen Versorgungskontext wird die Qualität dieses Berichts determiniert.

II C.6.1.1 Literaturrecherche und –auswahl

Dennoch unterliegt der vorliegende Bericht verschiedenen Limitationen. Auch eine umfassende und systematische Literatursuche kann nicht sicherstellen, dass tatsächlich alle relevanten Publikationen identifiziert werden. Es bleibt auch unklar, ob die identifizierten Studien einem Publikationsbias unterliegen. Eine entsprechende Untersuchung, z.B. anhand eines Funnel Plot, wurde im Rahmen des ökonomischen Teils des HTA-Updates nicht durchgeführt. Auch könnten wichtige Studien übersehen worden sein, weil sie noch nicht publiziert sind und daher der Suche entgingen, oder weil sie nicht in einer der berücksichtigten Sprachen vorliegen. Da jedoch Pre-Medline, Medline und Embase und einige weitere wichtige Literaturdatenbanken durchsucht wurden, ist davon auszugehen, dass nach unserem besten Wissen alle wichtigen Studien erfasst wurden. Die Suchkriterien wurden nicht zu eng gefasst, um eine hohe Sensitivität der Recherche zu gewährleisten. Ein gewisser Überschuss nach Durchführung der formalen Suchstrategie wurde bewusst der manuellen Aus-sortierung überlassen. Ferner wurden Experten bezüglich unveröffentlichter Studien befragt und die Referenzen von Reviews zum Thema durchgesehen und dies mit dem Ergebnis der Literaturrecherche aus den o.g. Datenbanken abgeglichen. Hierdurch konnten keine zusätzlichen Studien identifiziert werden. Ein Selektionsfehler erscheint deshalb unwahrscheinlich.

II C.6.1.2 Interventionsstrategien

Weitere Limitationen beziehen sich auf die Fragestellung bez. die spezifischen Varianten, die bezüglich der untersuchten Interventionsstrategien existieren. So wurde nicht untersucht, welchen Einfluss verschiedene Stenttypen haben. Auch verschiedene Hilfstechnologien der Angioplastie, wie IVUS oder Doppler-CFR-Messung, wur-

den nicht speziell berücksichtigt, ebenso wenig medikamentöse Begleittherapien wie die Thrombozytenaggregationshemmer (Ticlopidin, Clopidogrel) oder die neuartigen Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten (Abciximab u.a.). Speziell bei Verwendung der noch sehr teuren Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten entstehen nicht unerhebliche Konsequenzen für die Behandlungskosten, deren Berücksichtigung aber den Rahmen dieser Untersuchung zu sehr ausgeweitet hätte und damit hier nicht erfolgte.

II C.6.1.3 Studiendesign

Schließlich bestehen Limitationen auch durch Design und Umfang der Studien und deren Relevanz und Generalisierbarkeit für das Entscheidungsumfeld. Studien, die sich auf große Patientenzahlen stützen und bei denen die Studienpopulation die Heterogenität der Patientenpopulation abbildet, spiegeln zwar eher das reale Umfeld der Patientenversorgung wider, jedoch beinhalten diese Studien häufig retrospektiven Analysen und sind nur begrenzt kontrolliert in Bezug auf Bias und Confounding. Randomisierte klinische Studien, die gut kontrolliert sind und die aufgrund der Randomisierung auch Confounding weitgehend ausschließen, beziehen sich dahingegen meist nur auf ein enges Indikationsgebiet und eine durch strenge Einschlusskriterien selektierte Patientenpopulation und sind daher nur eingeschränkt auf reale Patientenkollektive in der Routineversorgungssituation übertragbar. Letztlich muss hier abwägend diskutiert werden, welche Art von Evidenz aus den jeweiligen Untersuchungen ableitbar ist. Oinonen et al. (Oinonen et al. 2000) heben einige Vorteile retrospektiver Datenbankauswertungen gegenüber RCTs hervor, wie z.B. die Betrachtung der üblichen medizinischen Vorgehensweise in der alltäglichen Praxis oder die Auswertung großer Patientenzahlen. Serruys et al. (Serruys et al. 2000) dagegen nehmen für ihr RCT in Anspruch, kurzstreckige Eingefäß-Verschlüsse würden 70% aller Stentimplantationen repräsentieren. Weaver et al. (Weaver et al. 2000) wiederum führen als Limitation ihres RCT die engen Einschlusskriterien auf, die eine weitergehende Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse verhindern. Auch von Yock et al. (Yock et al. 2000) wird bezweifelt, ob bestimmte Ergebnisse aus klinischen Studien in anderen Populationen dauerhaft erreicht werden können.

II C.6.1.4 Kostenarten

Die meisten Studien erheben nur direkte Kosten und lassen die indirekten Kosten außer Acht. In Kosten-Nutzwert-Studien kann der Nenner des inkrementellen Kosten-Nutzwert-Verhältnisses, also die inkrementellen qualitätskorrigierten Lebensjahre, jedoch bereits Aspekte der indirekten Kosten, nämlich das Lebensqualitätselement Arbeitsfähigkeit, enthalten. Aus diesem Grunde sollten in diesen Studien zur Vermeidung der sogenannten Doppelzählungsproblematik (double counting) die indirekten Kosten nicht zusätzlich im Zähler bei den inkrementellen Kosten berücksichtigt werden. Allerdings gibt es den Einwand, dass die qualitätskorrigierten Lebensjahre die indirekten Kosten nicht im Produktionszusammenhang darstellen und marktgerecht

monetär bewerten. Will man aus diesem Grund zusätzlich eine Messung und monetäre Bewertung des volkswirtschaftlichen Produktionsausfalls durchführen, sind auch indirekten Kosten zu berücksichtigen und darzustellen (Gold et al. 1996; Weinstein et al. 1996).

Indirekte Kosten wurden lediglich in den beiden Studien von Pfund et al. und Meads et al. explizit berücksichtigt (Pfund et al. 2000; Meads et al. 2000). Peterson et al. und Suryapranata et al. argumentieren, dass sich eine zusätzliche Berücksichtigung von indirekten Kosten den Kostenvergleich zusätzlich positiv für Stenting beeinflussen würde, da in der Stentgruppe mehr Patienten früher ins Arbeitsleben zurückkehren (Peterson et al. 1999; Suryapranata et al. 2001).

II C.6.1.5 Währungstransformation

Die Ergebnisse der in diesem Bericht in die Bewertung eingeschlossenen Studien lagen in unterschiedlichen Währungen vor. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten und die Ergebnisse verschiedener Währungen systematisch zusammenführen zu können, waren deshalb Währungskonversionen notwendig. Diese wurden anhand der Konvertierungsparameter der OECD-Gesundheitsdaten 2000 durchgeführt, wobei auf die Kaufkraftparitäten des Gesundheitssektors (Health Purchasing Power Parities) zurückgegriffen wurde, weil dieser am ehesten die verschiedenen Kostensektoren berücksichtigt, die für die Versorgung kardiovaskulärer Erkrankungen relevant sind. Die Ergebnisse dieses Vorgehen sind allerdings durch die Schwierigkeiten der Bestimmung eines sinnvollen Warenkorbs und insbesondere durch die Auswahl sinnvoll vergleichbarer Preise für die Berechnung der Kaufkraftparitäten des Gesundheitssektors limitiert. Erschwerend kommt hinzu, dass mit den Stents selbst, die im internationalen Vergleich große Preisunterschiede aufweisen, eine nicht unerhebliche Kostenkomponente im Güterkorb nicht ausreichend berücksichtigt ist. Um eine von diesen Faktoren unabhängige Beurteilung der bewerteten Evidenz zu ermöglichen, wurden deshalb zusätzlich die unkonvertierten Werte berichtet (Anhang II-6). Aufgrund der Größenordnungen der in den identifizierten Studien berichteten Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse, die in den meisten Fällen eine deutliche Distanz zur angenommenen gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft aufwiesen, ist allerdings nicht von einem maßgeblichen Einfluss der genannten Faktoren auf die Schlussfolgerungen dieses Berichtes auszugehen.

II C.6.1.6 Gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft und QALY-Konzept

Alle Aussagen über die Kosten-Effektivität sind, solange keine Dominanz vorliegt, abhängig von der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft, für die in Deutschland bislang kein eindeutiger Schwellenwert existiert (Wasem 1999; Wasem & Siebert 1999). Deshalb sollte die Kosten-Effektivität einer Technologie anhand der berichteten Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse von jedem Entscheidungsträger selbst im jeweiligen

Kontext beurteilt werden (Leidl 1998). Im vorliegenden HTA-Update wurden für alle Studien die Kosten-Effektivitäts-Relationen berichtet oder von den Autoren errechnet, sofern dies aus den publizierten Daten möglich war. Im Rahmen des vorliegenden HTA-Reports wurde im Sinne einer Arbeitsdefinition eine Technologie als kosteneffektiv bezeichnet, wenn das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis unter € 60.000/QALY lag, was nach einer konservativen Schätzung einem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von kleiner als 14.400 Euro pro vermiedener Revaskularisation oder pro zusätzlich ereignisfrei überlebendem Patient entsprach. Die Einzelheiten der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft und der Herleitung des genannten Schwellenwertes wurden in Abschnitt II C.4.7.2 Gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft und Abschnitt II C.4.7.5 Umrechnung der Zahlungsbereitschaft für das Outcome vermiedene Restenose erläutert.

Diese Herleitung stützt sich auf einen auch vom NICE verwendeten formalen Ansatz zur quantitativen Abschätzung der Langzeit-Kosten-Effektivitäts-Relation anhand von Kurzzeitoutcomes aktueller Studien und entscheidungsanalytischen Ergebnissen aus einer Studie von Cohen et al. (Cohen et al. 1994a). In dieser Studie wurden sowohl Effekte in Form vermiedener Restenosen als auch von gewonnenen QALYs berichtet. Das bedeutet, dass sich das im Rahmen dieses HTAs als konservativer Schwellenwert errechnete Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von kleiner als 14.400 Euro pro vermiedener Revaskularisation oder pro zusätzlich ereignisfrei überlebendem Patient auf das QALY-Konzept stützt, welches nicht unumstritten ist.

In der Studie von Cohen et al. (Cohen et al. 1994a) ergab sich für Stenting ein Gewinn von 0,04 QALYs über die gesamte Patientenkohorte hinweg. Dies erscheint zunächst ein sehr kleiner und damit potenziell messfehleranfälliger Wert, allerdings ist zu berücksichtigen, dass sich dieser Unterschied aus einem limitierten Zeithorizont des Restenoseprozesses ergab. Bei den Patienten, für die ein abrupter Gefäßverschluss vermieden werden konnte, ergab sich ein Gewinn von 0.07 QALYs über die gesamte Lebenszeit.

Die untersuchten Studien gaben keine Hinweise, dass erhebliche Messfehler bezüglich der qualitätskorrigierten Lebensjahre vorliegen und diese große Änderungen in dem errechneten Kosten-Effektivitäts-Schwellenwert bewirken könnten, die zudem noch eine Änderung der Schlussfolgerung bezüglich der Kosten-Effektivität des Stenteinsatzes nach sich ziehen würden. Dennoch sollte der Entscheidungsträger zusätzlich zu den anhand der Schwellenwerte getroffenen Aussagen die numerischen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse direkt betrachten, da diese nicht den Limitationen des QALY-Konzepts unterworfen sind.

II C.6.1.7 Studienqualität und Übertragbarkeit auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems

Die in den Update eingeschlossenen Studien sind bis auf eine Ausnahme (Pfund et al. 2000) ausländischer Herkunft. So kommt der Beurteilung der Übertragbarkeit der

Ergebnisse der identifizierten Studien auf die Verhältnisse im deutschen Gesundheitsversorgungssystem eine besondere Bedeutung zu. Dies ist eine komplexe und schwierige Aufgabe, für deren Bearbeitung ein validiertes und international akzeptiertes wissenschaftliches Verfahrarsarsenal nicht zur Verfügung steht. Im Rahmen dieses HTA-Updates konnte allerdings auf die "Prüfliste Übertragbarkeit ausländischer Studienergebnisse auf Deutschland" zurückgegriffen werden, die von Welte und Leidl (Welte & Leidl 1999) für den Einsatz im Rahmen deutscher HTA-Berichte entwickelt wurde. Diese Prüfliste enthält verschiedene Aspekte bzw. Kriterien, die für die bessere Lesbarkeit in diesem Bericht zusammenfassend im Gliederungspunkt "Kommentar" innerhalb des Kapitels II C.5.2 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien berücksichtigt wurden. Dort wurden insbesondere diejenigen Aspekte bzw. Kriterien besprochen, deren Prüfung zu besonders relevanten Problemen bei der Übertragbarkeit der jeweiligen Studienergebnisse führte. Die Aspekte bzw. Kriterien, bei denen keine besondere Übertragbarkeitsproblematik auffiel, wurden nicht alle gesondert aufgeführt. Die geprüften Kriterien umfassten Aspekte wie Perspektive der Studie, Präferenzen, relative und indirekte Kosten, Diskontrate, Skaleneffekte und Kapazitätsausnutzung, personelle Charakteristika, Inzidenz und Prävalenz der Krankheit, Fallmischung, Lebenserwartung, Reproduktion, prä- und postinterventionelle Versorgung, die Einbindung der Technologie in das Gesundheitssystem, sowie Anreizstrukturen. Um die Bedeutung des Themas Übertragbarkeit angemessen zu berücksichtigen, wird weiter unten die Übertragbarkeit der einzelnen Studien auf den Kontext des deutschen Versorgungssystems in einem eigenen Kapitel ausführlich diskutiert. Dies soll dem Leser neben den isolierten Abhandlungen bei der Kurzbeschreibung der einzelnen Studien im Kapitel II C.5.2 zusätzlich einen übergreifenden Eindruck der Übertragbarkeitssituation bezüglich aller relevanten Aspekte vermitteln (Kapitel II C.6.3).

Da bei Studien geringerer Studienqualität eine Prüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse ohnehin unterbleiben sollte (Leidl et al. 1999), ist die Beurteilung der Studienqualität (interne Validität) der erste Schritt bei der Auswahl von für Deutschland relevanten und aussagekräftigen Studien. Betrachtet man die vorliegende Evidenz im Überblick, so zeigt sich abgesehen von den drei Studien zum akuten Myokardinfarkt eine heterogene Ansammlung von Studien unterschiedlicher Qualität, Zielsetzung und Aussagekraft.

Keine der eingeschlossenen Studien untersuchte das Kosten-Nutzwertverhältnis (Kosten pro QALY), welches als Kriterium der Ressourcenallokation bei knappen Mitteln gilt (Gold et al. 1996; Weinstein et al. 1996). Studien, die die Auswirkung auf die Lebensqualität untersuchen, fehlen. Lediglich Weaver et al. (Weaver et al. 2000) liefert auch Untersuchungen zur Häufigkeit von Angina pectoris nach Stenting und PTCA. Aus diesem Grunde wurde im vorliegenden HTA-Report als methodische Basis zur Beurteilung der Kosten-Effektivität ein Ansatz gewählt, der bereits von Berry et al. in einem englischen HTA-Report im Rahmen des NHS R&D Health Technology Assessment Programme angewendet wurde (Berry et al. 2000b) und der unter bestimmten Annahmen die Umrechnung von inkrementellen Restenoserraten in inkrementelle QALYs umzurechnen. Unter Verwendung dieses Ansatzes wurde basierend

auf einer gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft von € 60.000 pro QALY ein Schwellenwert von € 14.400 pro vermiedene Restenose ermittelt, der als konservativer Schwellenwert für die Kosten pro vermiedener Revaskularisation oder vermiedene schwerwiegendem Ereignis verwendet wurde. Da die meisten Werte deutlich unter dieser bereits konservativen Schwelle lagen, kann von der Robustheit der Ergebnisse gegenüber den zugrundeliegenden Annahmen ausgegangen werden.

Die Beschreibung der Kostenerfassung ist in vielen Fällen unpräzise, und die verschiedenen Studien beziehen verschiedene Arten von Kosten ein, d.h. es besteht Heterogenität bezüglich der erfassten Kosten wie beispielsweise Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung von ambulanten Kosten, Ärztehonoraren, Diagnostik während der Nachsorge, Therapie und Nachsorge von Spätkomplikationen.

Auch die Ergebnisse der Studien unterliegen einer großen Heterogenität. Stenting ist nicht immer kosten-effektiv (Sensitivitätsanalyse, Cohen et al. (Cohen 1999), bis US\$ 200.000 pro ereignisfreies Überleben). Stenting verursacht je nach Studie höhere Gesamtkosten (Cohen 1999; Pfund et al. 2000) oder führt zu Einsparungen (Serruys et al. 2000; Weaver et al. 2000).

Effekte auf die Mortalität, CABG-Raten oder MI sind nur selten nachweisbar (Topol et al. 1999b; Weaver et al. 2000; Pfund et al. 2000). Meist ergibt sich für Stenting nur bezüglich der verringerten Revaskularisationsraten oder des verbesserten ereignisfreies Überlebens ein signifikanter Nachweis.

Diverse Zusatztechniken finden in die Studien Eingang, aber deren Auswirkung auf das Outcome bleibt weitgehend unklar (z.B. Doppler-CFR-Messungen in Studie von Serruys et al. (Serruys et al. 2000)). Auch die Auswirkungen von Abciximab u.ä. auf zukünftige Behandlungsregimes und Outcomes bedürfen weiterer Forschung.

Eine allgemeine Kritik gilt der Messung von Outcomes in Form kombinierter Outcomes ('MACE'), die höchst unterschiedlich zu bewerten sind: Tod und Reintervention sind im Ausmaß der Konsequenz nicht vergleichbar, und sollten nicht aggregiert ausgewertet werden (Meads et al. 2000). Diese Form der Zielgröße führt fast regelmäßig auch dazu, dass die Behandlungskosten pro ereignisfreies Überleben für Stenting geringer sind als für reine PTCA. Es muss jedoch hinterfragt werden, ob dies einen sinnvollen Vergleich darstellt, wenn beispielsweise in der Studie von Serruys et al. (Serruys et al. 2000) primäres Stenting sogar zu erhöhter Mortalität gegenüber dem Durchschnitt aller anderen Subgruppen führte, auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war.

Ebenso heterogen ist die Definition der Behandlungsalternativen. Serruys (Serruys et al. 2000) untersuchte hierzu sechs Gruppen, die meisten Autoren verglichen zwei Gruppen, allerdings in variabler Definition von Studie zu Studie. Der Stentimplantation wird 'optimale' PTCA ohne Cross-over zu Stenting gegenübergestellt, oder auch PTCA, mit quasi beliebigem Cross-over zu Stenting, je nach Definition einer 'suboptimalen' PTCA, welche daraufhin mit Stent zu behandeln ist. So kritisiert auch Meads (Meads et al. 2000), dass nicht einzelne Therapieoptionen, sondern eigentlich ganze

Behandlungspakete, die von Studie zu Studie variieren, miteinander verglichen werden. Selbstverständlich erschwert dies zwangsläufig auch die Vergleichbarkeit der einzelnen Studienergebnisse untereinander.

Limitierend auf die Publikationsqualität wirkt sich ferner aus, dass die Randomisierung der Behandlungsgruppen in den Studien selten näher erläutert wird. In fast allen Studien wird die Begleitmedikation entweder nicht definiert, oder sie bevorteilt vermutlich die Stentgruppe. Allein Weaver et al. (Weaver et al. 2000) definierten die Begleitmedikation bezüglich Ticlopidin für Gruppen mit und ohne Stenting gleich, und in ihrer Studie war auch der Prozentsatz an Patienten unter Abciximab ähnlich (13% bzw. 14%). Besonders in Studien zur Begleitmedikation, aber auch in allen anderen, sollten ausgewogene und klar definierte Voraussetzungen für die verwendete Begleitmedikation gesetzt werden, um deren Effekte von den Effekten der verglichenen Therapiealternativen besser abgrenzen zu können.

Schließlich bleibt anzumerken, dass eine Verblindung bezüglich Stentverwendung, insbesondere wenn sie die Nachsorge anhand Angiographie überdauern soll, praktisch nicht durchführbar ist. Allerdings wurden aber auch kaum Anstrengungen sichtbar, eine Verblindung zumindest solange wie möglich aufrecht zu erhalten. Das Studiendesign von Serruys (Serruys et al. 1994) in Benestent I mit getrennten Gruppen für angiographischen und klinischen Follow-up scheint keine Wiederholung gefunden zu haben.

II C.6.1.8 Überversorgung und medizinische Indikation

Im Gutachten des Sachverständigenrats für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen zur Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit (2000/2001) wurde auf die Überversorgung in Deutschland u.a. in bezug auf Koronarinterventionen hingewiesen (Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen 2001). Deshalb sind Aussagen zur Kosten-Effektivität des Stenteinsatzes sehr vorsichtig zu interpretieren und ausschließlich auf Fälle zu beziehen, in denen eine Koronarintervention überhaupt indiziert ist. Für nicht indizierte Koronarinterventionen haben die im Rahmen dieses HTAs abgeleiteten Ergebnisse zum Stenteinsatz keine Gültigkeit.

Die Frage, wann eine behandlungsbedürftige Koronarstenose vorliegt bzw. wann eine angiographisch sichtbare Koronarstenose hämodynamische Wirksamkeit besitzt, ist komplex. Zur Beurteilung stehen verschiedene nicht-invasive und invasive diagnostische Verfahren zur Verfügung, deren Einsatz selbst Gegenstand von Kosten-Effektivitäts-Analysen ist (Kuntz et al. 1999; Siebert et al. 2002b).

II C.6.1.9 Implikationen für das Diagnosis Related Groups-System (DRG-System)

Für die Krankenhausbehandlung in Deutschland ist beabsichtigt, ein durchgängiges Fallpauschalensystem auf Basis der australischen Diagnosis Related Groups (DRGs), angepasst auf die deutsche Versorgung und an deutsche Kostengewichte, einzuführen. Im australischen DRG-System wird bei der elektiven PTCA (ohne akuten Myokardinfarkt) unterschieden, ob diese PTCA ohne oder mit Einsatz mindestens eines Stents durchgeführt wurde. Im letzten Fall wird ein um die durchschnittlichen Prozedurkosten des Stents erhöhtes Relativgewicht in Ansatz gebracht. Dagegen wird bei einer PTCA bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nur eine einheitliche DRG in Ansatz gebracht, unabhängig davon, ob ein Stent eingesetzt wurde oder nicht. Inzwischen ergeben sich weitere Schwierigkeiten bei der Bildung von DRGs durch die Tatsache, dass aufgrund der ersten Ergebnisse in Studien zu neuen, mit antiproliferativen Medikamenten beschichteten Stents ('drug-eluting stents') eine weiteren Senkung der Restenoserate erwartet wird (s. hierzu Kapitel II C.2.2.2 Das Verfahren Stentimplantation - Lebenszyklus der Technologie) aber der Preis für die beschichteten Stents deutlich über dem konventioneller (nicht beschichteter) Stents liegen wird. Dies trifft insbesondere für Deutschland zu, da hier die Preise konventioneller Stents niedriger als in anderen Ländern liegen. Die Preisbildung für beschichtete Stent ist noch nicht abgeschlossen, aber derzeit ist die Kostendifferenz zwischen einer konventionellen PTCA und einem konventionellen (nicht-beschichteten) Stent deutlich geringer als der Unterschied zwischen einem konventionellen und einem beschichteten Stent. Daraus ergeben sich Schwierigkeiten bei der Bildung eines einheitlichen DRGs für alle Stentingverfahren. Eine einheitliche Erstattung könnte einen (möglicherweise medizinisch nicht gerechtfertigten) Anreiz für die Verwendung der konventionellen Stents auch in Fällen geben, wo ein beschichteter Stent sinnvoll wäre, so dass bei einer einheitlichen DRG, in die die Kosten des beschichteten Stents eingerechnet sind, teilweise auf den Einsatz dieses neuen Stenttyps verzichtet wird, um höhere Deckungsbeiträge zu erzielen. Bislang werden beschichtete Stents, wenn überhaupt, vorwiegend bei Risikopopulationen eingesetzt, die aber nicht eindeutig definiert sind. Das US Federal Registry hat einen eigenen Prozedurcode für die beschichteten Stents angekündigt, der ab 1. Oktober 2002 eingeführt werden soll: code 36.07, insertion of drug-eluting coronary artery stents(s). Ferner wird dort festgestellt, dass ein Hersteller gefordert hatte, nach einer Zulassung durch die FDA die beschichteten Stents dem höher bewerteten DRG 516 (Percutaneous Cardiovascular Procedure with Acute Myocardial Infarction, AMI) zuzuordnen, auch wenn kein akuter Myokardinfarkt vorliegt. Das US Federal Registry erwägt in seiner Stellungnahme nach einer Zulassung durch die FDA die Zuordnung des neuen Codes zu einem anderen DRG oder sogar eine komplette Neubeurteilung aller betroffenen DRGs. Dieses Beispiel verdeutlicht die aktuelle Komplexität, Problematik und Unsicherheit bezüglich der DRG-Einteilung für Stents.

Da die beschichteten Stents nicht Gegenstand dieses HTAs waren und sich die Sachlage bezüglich der Stentpreise nach Einführung der neuen medikamentenbeschichteten Stents ändern wird, können keine evidenzbasierten Empfehlungen zur

DRG-Gruppierung von Stents gegeben werden, sondern es kann lediglich darauf hingewiesen werden, dass bei Überlegungen hinsichtlich DRGs bei Koronarinterventionen die Entwicklung des Einsatzes der beschichteten Stents berücksichtigt werden muss.

Insbesondere ist zu überlegen, ob für die beiden Indikationen elektiver Eingriff bei chronischer KHK und akutem Myokardinfarkt eine DRG-Differenzierung in Gruppen für konventionelle PTCA, konventionelle Stents und beschichtete Stents sinnvoll ist. Die Evidenzbasis für die beschichteten Stents muss hierfür allerdings noch erarbeitet werden. Soll eine evidenzbasierte DRG-Einteilung vorgenommen werden, so wäre nach einem bestimmten Zeitraum (z.B. nach 12 Monaten) die Literaturlage und eine entsprechende Neueinteilung zu prüfen.

II C.6.2 Die Rolle entscheidungsanalytischer Modelle bei der Übertragung bzw. Durchführung von Kosten-Effektivitäts-Studien

Bevor auf die einzelnen Studien und deren Übertragbarkeit auf den Kontext des deutschen Versorgungssystems eingegangen wird, soll kurz die Rolle entscheidungsanalytischer Verfahren bei der Übertragung bzw. Durchführung von Kosten-Effektivitäts-Studien diskutiert werden.

In vier der Studien zur elektiven Intervention bei chronischen Manifestationen wurden entscheidungsanalytische Modelle eingesetzt. Der Vorteil des Einsatzes dieser Modelle liegt in der Möglichkeit, Evidenz aus verschiedenen Studien zusammenzuführen (Siebert et al. 2000), der Nachteil darin, dass es sich dabei nicht um reine randomisierte klinische Versuche im Sinne eines Experiments handelt. Letzteres ist aber insbesondere für die relevanten Outcomes wie Langzeitmorbidity, -mortality, und -kosten häufig nicht möglich. Randomisierte klinische Studien mit einem Studienzeitraum von 5 oder 10 Jahren sind teuer und aufgrund des schnellen medizinische Fortschrittes in der interventionellen Kardiologie nicht sinnvoll. Ferner sind heute sowohl bei Stenting als auch bei der PTCA die Mortalitätsraten so gering, dass die Fallzahlen für signifikante Mortalitätsunterschiede schwer zu erreichen sind. Deshalb bleibt für die Untersuchung dieser Verfahren die Entscheidungsanalyse ein wichtiges Instrument zur zusätzlichen Unterstützung der Entscheidungsfindung. Aufgrund der zeitveränderlichen Risiken und der Möglichkeit wiederholter Ereignisse bei Stenting oder Ballondilatation (z.B. Restenosen) sollten Markov Modelle eingesetzt werden (Beck & Pauker 1983; Sonnenberg & Beck 1993; Siebert & Kurth 2000). Diese eignen sich sowohl zur Zusammenführung von Daten zur Mortalität und zur Lebensqualität als auch zur Errechnung von Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen oder Kosten-Nutzwertverhältnissen, die ein wichtiges Kriterium der effizienten Ressourcenallokation darstellen (Leidl 1998; Wasem & Siebert 1999).

Zudem sind entscheidungsanalytische Modelle für die Übertragung der Evidenz internationaler Studien auf den Kontext des deutschen Versorgungssystems hilfreich oder gar notwendig. Obwohl mit der "Prüfliste Übertragbarkeit ausländischer Stu-

dienergebnisse auf Deutschland" von Welte und Leidl (Welte & Leidl 1999) ein wertvolles Instrument zur Beurteilung der Übertragbarkeit von internationalen Studienergebnissen auf den deutschen Versorgungskontext im Rahmen deutscher HTAs zur Verfügung steht, existiert noch kein validiertes und international akzeptiertes wissenschaftliches Verfahrensarsenal für eine detaillierte und systematische Bewertung der Übertragbarkeit, mit welchem sich insbesondere der Grad der Unsicherheit bei der Übertragung quantitativ abschätzen lässt.

Da auch damit zu rechnen ist, dass deutsche HTA-Berichte zur ökonomischen Bewertung neuer Maßnahmen und Verfahren der medizinischen Versorgung nicht nur kurz-, sondern auch mittel- und längerfristig auf empirisches Material aus ausländischen Studien angewiesen sind, ist die (Weiter-)Entwicklung von Verfahren zur Analyse und Beurteilung der Übertragbarkeit einschließlich der quantitativ beurteilten Unsicherheit von Ergebnissen aus solchen Studien auf Deutschland eine dringliche Forschungsaufgabe.

Da in den seltensten Fällen Studienresultate "uneingeschränkt" oder "überhaupt nicht" zu übertragen sind, kommt der Beurteilung von Teilen der innerhalb einer Studie berichteten Evidenz bzw. der disaggregierten Studienergebnisse eine besondere Bedeutung zu. So liefern beispielsweise manche Studien valide und übertragbare Ergebnisse zur Effektivität, verwenden aber für Deutschland nicht relevante Preisgerüste. Andere Studien können für den deutschen Versorgungskontext relevante Angaben zum Ressourcenverbrauch liefern. Preise können schließlich ggf. den aktuellen deutschen Preiskatalogen entnommen werden. Durch eine Zusammenführung dieser validen "partiellen Evidenzen" ließe sich ein sehr viel stabileres und sichereres Bild der Kosten-Effektivität einer medizinischen Maßnahme im deutschen Gesundheitssystem gewinnen, als dies der Fall ist, wenn man sich auf wenige oder gar nur eine einzige "uneingeschränkt" übertragbare Studie verlassen muss (vorausgesetzt eine solche liegt überhaupt vor).

Entscheidungsanalytische Modelle sind für die Übertragung der Evidenz internationaler Studien auf den Kontext des deutschen Versorgungssystems insbesondere deshalb hilfreich bzw. notwendig, weil anstelle aggregierter Ergebnisse die Einzelkomponenten übertragen werden können (Schöffski & Schulenburg Graf v. d. 2000; Siebert 2003a; Siebert 2003c; Siebert 2003d). In einem entscheidungsanalytischen Modell werden einzelne, aus verschiedenen für den deutschen Versorgungskontext relevanten Studien oder anderen Datenquellen (u.a. auch Preiskatalogen) zusammengeführte Evidenz-Komponenten zusammengeführt, um die Kosten-Effektivität einer medizinischen Maßnahme beurteilen zu können (Siebert 2002; Siebert 2003b). Im vorliegenden HTA könnte auf bereits aufwendig entwickelte und hochqualitative entscheidungsanalytische Modelle (z.B. Cohen et al. (Cohen et al. 1994a)) zurückgegriffen werden, und die Modellparameter durch die entsprechenden deutschen Werte ersetzt werden. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen kann schließlich festgestellt werden, welche Parameter unsicher sind, und gegebenenfalls welchen Einfluss diese Unsicherheit auf den Ausgang der Entscheidung hat (Weinstein et al. 1980; Siebert et al. 2000; Hunink et al. 2001).

Aus den genannten Gründen besteht ein Forschungsbedarf an der Neu- und Weiterentwicklung von entscheidungsanalytischen Modellen mit langem Zeithorizont. Insbesondere innerhalb der sich in Deutschland formierenden Kompetenznetzwerke besteht die Gelegenheit, Forschungsressourcen sinnvoll und effizient zu nutzen, um qualitativ hochwertige Modelle zu entwickeln, da in den Netzwerken sowohl hohe fachliche Kompetenz gebündelt ist als auch die nötigen Daten systematisch erhoben und zusammengeführt werden können.

Ein für die Zukunft geeignetes sinnvolles und effizientes Procedere bei der Beurteilung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann darin bestehen, bereits existierende internationale Modelle hoher Qualität und Flexibilität an den deutschen Kontext anzupassen. Eine (Re-)Analyse des strukturell adaptierten Modells unter Verwendung von für den deutschen Kontext spezifischen Daten können ein detaillierteres Bild zur klinischen Effektivität und ökonomischen Effizienz im Langzeitverlauf einschließlich der damit verbundenen quantifizierbaren Unsicherheit liefern.

Die Weiterentwicklung von modellgestützten Verfahren zur Analyse und Beurteilung der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus ausländischen Studien auf den deutschen Kontext ist eine dringliche Forschungsaufgabe, die im Rahmen einzelner inhaltlicher HTA-Berichte nicht oder allenfalls nur punktuell vorangetrieben werden kann. Aus diesem Grund hat das DIMDI den Methoden-HTA "Entscheidungsanalytische Modelle zur Sicherung der Übertragbarkeit internationaler Evidenz aus HTA auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems" in Auftrag gegeben, der sich technologieübergreifend mit diesem Thema befasst (Siebert 2003a).

Der vorliegende HTA-Update hat deutlich gezeigt, dass sowohl die klinische Effektivität als auch die Kosten von vielerlei Faktoren wie Begleitmedikation, Strategie der Nachsorge, oder Patientencharakteristika (Risikofaktoren, Läsionslänge und -art) abhängen. Die Umsetzung dieser Informationen in ein sinnvolles medizinisches Handeln ist die Aufgabe der Leitlinien. So konnte beispielweise nicht endgültig geklärt werden, ob und für welche Subpopulation ein generelles Provisional Stenting im deutschen Kontext kosten-effektiv ist. Zur Beantwortung wird angeregt, verstärkt entscheidungsanalytische Modelle einzusetzen, welche auf die vorhandenen internationalen und deutschen Daten zurückgreifen, um die medizinische Effektivität und Kosten-Effektivität für die einzelnen Subgruppen zu analysieren und damit zu einer den individuellen Gegebenheiten angepassten Vorgehensweise zu gelangen, die schließlich im Sinne einer Leitlinie weiterentwickelt werden kann.

II C.6.3 Diskussion der einzelnen Studien und Übertragbarkeit auf den Kontext des deutschen Versorgungssystems

Nachdem innerhalb des Kapitels II C.5.2 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien bereits jede Studie einzeln bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das

deutsche Versorgungssystem kommentiert wurde, erfolgt im folgenden eine zusammenfassende Diskussion der Übertragbarkeit der einzelnen Studien auf den Kontext des deutschen Versorgungssystems, um dem Leser einen übergreifenden Eindruck der Übertragbarkeitssituation in bezug auf die relevanten Aspekte zu vermitteln. Diese Diskussion umfasst zum einen die Validität der Ergebnisse für die Studienpopulationen in den einzelnen Studien, als auch die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation der Patienten im nationalen Routineversorgungskontext (externe Validität im nationalen Kontext) und die Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Kontext eines ausländischen auf das deutsche Versorgungssystem (externe Validität für den deutschen Versorgungskontext).

In der systematischen Literaturrecherche für den Zeitraum 1998 bis Juli 2001 konnten zahlreiche neue Studien identifiziert werden, die sowohl Effekte als auch Kosten der Vergleichstherapien berichteten. Siebzehn Studien wurden schließlich ausgewählt, beschrieben und zusammengefasst. Darunter finden sich ein übergreifender HTA-Report zum Thema aus der Sicht des Gesundheitswesens in Großbritannien (Meads et al. 2000), und drei Studien speziell zum Thema des primären Stentings bei akutem Myokardinfarkt im Vergleich zur PTCA ohne Stenting (Antoniucci et al. 2000; Suryapranata et al. 2001; Rocha-Singh et al. 2000).

Die anderen 13 Studien stellen eine Sammlung einiger verschiedener Studientypen bezüglich der Methodik der Datenerhebung sowie bezüglich der durchgeführten Kostenanalysen dar (Cohen 1999; Farshid et al. 1999; Ikeda et al. 2000; Kobayashi et al. 2000; Oinonen et al. 2000; Peterson et al. 1999; Pfund et al. 2000; Rodriguez et al. 1998; Serruys et al. 2000; Topol et al. 1999b; Weaver et al. 2000; Yock et al. 2000; Zwart van Rijkom et al. 2001).

Die Ergebnisse der Studien können nicht kritiklos übernommen werden; im folgenden werden die wichtigsten Aussagen und Schwächen der untersuchten Studien herausgegriffen und diskutiert.

Eine südamerikanische Studie (OCBAS) (Rodriguez et al. 1998) verglich optimale PTCA mit primärem Stenting, wobei optimale PTCA ohne Stenting bessere Resultate erzielte in bezug auf angiographische Restenosen und TVR. Der Kostenvergleich dieser Studie basierte allerdings auf pauschalen Annahmen für die Fallkosten der verschiedenen Interventionsarten, wobei die zusätzlichen Kosten für Stenting außerordentlich hoch angesetzt waren (US\$ 4.500 für PTCA plus zusätzlich US\$ 3.000 pro Stent). Da die initialen Behandlungskosten für Stenting durchweg höher sind als für reine Angioplastie, und in dieser Studie die Ergebnisse nach optimaler PTCA ohne Stent tatsächlich besser waren als nach Stenting, ist es allerdings für Ergebnis und Schlussfolgerung letztlich unerheblich, ob die Kosten für Stenting realistisch oder überhöht dargestellt wurden; Stenting wäre in diesem Vergleich nie kosten-effektiv.

In allen außer der Studie von Weaver et al. (Weaver et al. 2000) waren die Vergleichsgruppen potentiell unterschiedlicher Begleitmedikation ausgesetzt. Oft war die Begleitmedikation bezüglich Antikoagulation, Heparin und Thrombozytenaggregationshemmung nicht explizit berichtet. Wenn sie doch berichtet wurde, dann

erhielten die PTCA- und Stentpatienten meist unterschiedliche Behandlungsregimes speziell in bezug auf Ticlopidin oder Abciximab. Damit ist grundsätzlich die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der medizinischen Effektivität beider Verfahren fraglich. Davon wären folglich auch die darauf aufbauenden Aussagen zum Vergleich der Kosten-Effektivität der Verfahren betroffen.

Selbst in der Studie von Weaver et al. (Weaver et al. 2000) scheint der Anteil an Patienten, die Abciximab erhielten, nicht protokollgebunden, sondern nur zufällig gleich hoch gewesen zu sein. Auch diese scheinbare Gleichbehandlung muss hinterfragt werden. Ein Anteil der Stentpatienten erhielt aus nicht genannten Gründen Abciximab, ebenso ein Anteil der PTCA-Patienten. Dabei liegt jedoch die Vermutung nahe, dass es sich bei ihnen vermehrt um Patienten mit Provisional Stenting oder Bailout Stenting handelte, denen aus diesem Grund Abciximab verordnet wurde. Dies bedeutet, dass eine unmittelbare Vergleichbarkeit der Behandlungsstrategien hier nicht gewährleistet ist.

Mit Ausnahme der drei Studien (Antoniucci et al. 2000; Rocha-Singh et al. 2000; Suryapranata et al. 2001), die sich recht spezifisch auf die Intervention kurz nach akutem Myokardinfarkt beziehen, besteht unter den Studien auch ein recht breites Spektrum an Zielkonditionen. Einige Studien unterscheiden nicht zwischen Patienten mit oder ohne Stentbehandlung, sondern machen Annahmen und Beobachtungen im Sinne ökologischer Studien, ohne dass eine Kausalität der Beziehung belegbar wäre. Einige dieser Studien wurden wegen weiterer Schwächen als nicht relevant für den deutschen Kontext erachtet (Ikeda et al. 2000; Kobayashi et al. 2000; Oinonen et al. 2000; Zwart van Rijkom et al. 2001); drei Studien mit kritikwürdigen Charakteristika sollen hier kurz erörtert werden (Farshid et al. 1999; Oinonen et al. 2000; Peterson et al. 1999):

Bei der Studie von Farshid et al. (Farshid et al. 1999) handelt es sich um eine australische Einzelcenterstudie, die im Sinne einer Beobachtungsstudie aus zwei Behandlungsjahrgängen je eine Kohorte unselektierter Patienten bildete. Die Kohorten wurden teilweise (frühere Kohorte) oder gänzlich (spätere Kohorte) prospektiv verfolgt. Eine Randomisierung oder Verblindung erfolgte nicht. Die Gesamtkosten über 1 Jahr sind praktisch gleich, die Behandlungseffekte nach so genannter 'aggressiver' Stentingstrategie (66% vs. 22% der Patienten erhielten Stents) werden anhand reduzierter Restenoseraten als deutlich überlegen dargestellt. Dieses Ergebnis bezieht sich im Gegensatz zu vielen RCTs nicht auf eine eng nach bestimmten klinischen Kriterien definierte Patientengruppe. Das Studiendesign ermöglicht allerdings einen Behandlungsbias, wenn bei Stentpatienten die Möglichkeit einer Restenose als weniger wahrscheinlich angenommen wird und diese dementsprechend seltener diagnostiziert werden. Allerdings fallen die Studienergebnisse so deutlich positiv für Stents aus, dass andererseits ein ganz erheblicher Bias unterstellt werden müsste, um die deutliche Grundaussage der Kosten-Effektivität von Stenting zu negieren.

Die Studie von Oinonen et al. (Oinonen et al. 2000) beschreibt eine Datenbankauswertung mit großen Fallzahlen. Die Mortalität (1,7% vs. 2,7%) und die Raten an

erneuter perkutaner Intervention (7,4% vs. 8,5%) fallen nach Stentimplantation geringer aus. Berücksichtigt man nur die signifikant reduzierte Mortalität bei Stenting, so kann die Stentanwendung mit Kosten von ca. US\$ 150.000 pro gerettetem Leben als kosten-effektiv eingestuft werden. Die Autoren verwenden das Verfahren der multivariaten logistischen Regression zur Kontrolle von Confounding, wobei sich durch die Berücksichtigung bestimmter unterschiedlicher Patientenfaktoren in den Vergleichsgruppen aber keine entscheidenden Änderungen ergeben haben sollen.

Eine weitere Datenbankauswertung stammt von Peterson et al. (Peterson et al. 1999), allerdings an einem kleinen Kollektiv eines einzelnen Zentrums. Die Kostenerfassung erfolgt relativ detailliert nach Bottom-Up-Prinzip. Die Gesamtkosten für Stenting nach 1 Jahr liegen geringfügig niedriger als für PTCA. Im Zusammenspiel mit der deutlich höheren Effektivität (erneute Revaskularisation in nur 14% vs. 30% der Fälle) ergibt sich Stenting als die dominante Behandlungsstrategie. Ticlopidin wurde nur Stent-Patienten verabreicht; dies ist zum Nachteil der Angioplastie ohne Stenting eine Ungleichbehandlung wie in fast allen hier erfassten Studien.

Eine Beobachtungsstudie von Zwart van Rijkom in den Niederlanden erfasste 4 Jahre lang alle Patienten eines Zentrums, die eine Angioplastie mit oder ohne Stent erhielten und hierfür mit Abciximab behandelt wurden. MACE traten signifikant häufiger bei Patienten mit PTCA ohne Stent auf. Die Gesamtkosten nach 6 Monaten waren praktisch gleich. Aufgrund fehlender Randomisierung stellt sich allerdings die Frage nach einem Selektionsbias: weshalb auch die Patienten für PTCA mit Abciximab behandelt wurden, obwohl dies nicht der Routinepraxis anderer Zentren entspricht, ist nicht bekannt. Unter Umständen wiesen diese PTCA-Patienten besondere Risiken auf, die die Gabe von Abciximab induzierten. Auch wenn kein Bias vorläge, wären Ergebnisse unter Verwendung von Abciximab nicht sicher auf Gruppen ohne Abciximab übertragbar.

II C.6.3.1 Stentanwendung bei der elektiven Intervention bei chronischer KHK

Im folgenden soll auf acht Studien besserer Qualität, die sich thematisch vor allem auf den Indikationsbereich der elektiven Intervention bei chronischer KHK oder übergreifend auf alle Indikationsbereiche beziehen (Cohen 1999; Meads et al. 2000; Pfund et al. 2000; Rodriguez et al. 1998; Serruys et al. 2000; Topol et al. 1999b; Weaver et al. 2000; Yock et al. 2000), näher eingegangen werden.

Die Studie von Cohen et al. (Cohen 1999) setzt eine Entscheidungsanalyse ein. Es handelt sich um eines der detailliertesten Modelle für den Vergleich Stenting versus konventionelle PTCA in der Literatur überhaupt (Cohen et al. 1994a). Ursprünglich basierte das Modell auf Daten, die teilweise bis ins Jahr 1989 zurückgehen. Die vorliegende Modellierung wurde allerdings den heutigen Gegebenheiten angepasst und schließt Ergebnisse der STRESS- und Benestent I-Studien ein. Sie kommt zu dem Ergebnis, dass Stenting zwar teurer als PTCA, aber kosten-effektiv ist. Die Kosten-

Effektivität variiert allerdings stark mit Veränderungen bestimmter Parameter, insbesondere hängt sie stark von der Restenosewahrscheinlichkeit der behandelten Läsion ab. In einer Sensitivitätsanalyse variiert das Kosten-Nutzwert-Verhältnis für Stenting, welches in der Basisfallanalyse US\$ 33.700/QALY betrug nach oben bis zu einem Wert von US\$ 200.000/QALY. Dabei wird eine umso ungünstigere Kosten-Effektivität erreicht, je günstiger die klinischen Bedingungen sind und je niedriger damit das Restenoserisiko ist. Der obere Bereich dieses Spektrums liegt deutlich jenseits der Kosten, die für medizinische Interventionen üblicherweise als kosteneffektiv akzeptiert werden. Implizit spricht diese Beobachtung gegen ein grundsätzliches primäres Stenting ohne Berücksichtigung von Läsionsart, -lage und Risikofaktoren. In Form dieser grundsätzlichen Überlegung lässt sich dieses Studienergebnis auch auf deutsche Verhältnisse übertragen: nicht jede Stentimplantation muss kosten-effektiv sein.

Meads et al. sprechen sich in der Schlussfolgerung ihres HTA-Reports (Meads et al. 2000) für den vermehrten Einsatz von Stenting aus, auch in Indikationsbereichen, wo derzeit noch Bypass-Operationen durchgeführt werden. Diese Schlussfolgerung basiert teilweise aber auf den Voraussetzungen des Gesundheitswesens in Großbritannien. Ausdrücklich wird argumentiert, dass eine Verringerung der Raten an Reinterventionen unter den Bedingungen von Wartelisten für den Zugang zu perkutanen Interventionen und einem dringend notwendigen, aber nur langsam zu erreichenden Kapazitätsausbau besondere Wichtigkeit besitzt. Dies sei bedeutsam, auch wenn unter rein klinischen Aspekten Reinterventionen als relativ geringfügige Einschränkung der Gesamtbehandlungsqualität betrachtet würden. Für die Verhältnisse in Deutschland mit einer europaweiten Spitzenstellung in der Anzahl an Revaskularisationen pro Einwohner haben solche Überlegungen hingegen eine geringere Bedeutung. Der Wunsch nach niedrigen Reinterventionsraten erscheint in Deutschland eher von Seiten der Patientenbefindlichkeit oder vom Effekt auf die indirekten Kosten (Produktionsausfall etc.) oder die (unklaren) Langzeiteffekte begründet. Insofern ist eine der Hauptschlussfolgerungen des HTA-Berichtes aus Großbritannien nicht auf Deutschland übertragbar.

Bei der Studie von Pfund et al. (Pfund et al. 2000) handelt es sich um die einzige aus Deutschland stammende Publikation in dieser Auswertung. Es handelt sich um ein entscheidungsanalytisches Modell unter Verwendung eines Markov-Modells. Untersucht wird der Verlauf nach perkutaner koronarer Intervention unter besonderer Berücksichtigung der Rate an diffusen In-Stent-Restenosen. Diffuse In-Stent-Restenosen bedürfen im weiteren Verlauf häufig der endgültigen Behandlung mittels einer Bypass-Operation. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass aufgrund dieses Problems nach Stentimplantation letztlich vermehrt Bypass-Operationen notwendig werden, was den Kurzzeit-Vorteilen bezüglich klinischer Outcomes und Kostenvorteilen gegenübersteht. Die Zukunft wird zeigen, ob beispielsweise mit der Brachytherapie eine zufriedenstellende Prävention der In-Stent-Restenosen möglich wird, die diese Modellbetrachtungen relativieren kann. Gegenwärtig ist Stenting allerdings auch unter begünstigenden Annahmen in den Sensitivitätsanalysen dieser Studie stets teurer als PTCA. Dies gilt auch unter Betrachtung der indirekten Kosten, wo-

durch sich der Kostenabstand lediglich verringert, aber nicht umkehrt. Eine Bypass-Operation ist im Vergleich zur Restenosebehandlung mittels Angioplastie nicht nur teuer, sondern von der Operationsart wegen der chirurgischen Öffnung des Brustkorbes auch ausgesprochen invasiv, und deshalb sowohl aus der Perspektive des Gesundheitssystems als auch des Patienten eher unerwünscht. Das Modell errechnet für Stentpatienten langfristig 7,7% Reinterventionen mittels Bypass-Operation. Im Vergleich dazu würden nur 2,8% der PTCA-Patienten früher oder später einen Bypass benötigen. Ein derartiges Langzeitergebnis der Stentbehandlung müsste unabhängig von Kostenerwägungen aufgrund des vergleichsweise hochinvasiven Charakters einer Bypass-Operation auch auf die betroffenen Patienten abschreckend wirken. Nach den bei den anderen Studien größtenteils angewandten Kriterien bezüglich der Kosten-Effektivität, also des inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses für ereignisfreies Überleben, erscheint Stenting allerdings auch nach den von Pfund et al. präsentierten Ergebnissen kosten-effektiv (€ 8.259 pro ereignisfrei Überlebendem bei Berücksichtigung allein der direkten Kosten).

Die Studie von Rodriguez et al. (Rodriguez et al. 1998) wurde bereits wegen der pauschalen Art der Kostenabwägung erwähnt. Es wurden ohne individuelle Kostenerfassung Behandlungskosten von US\$ 4.500 für Stentpatienten und US\$ 3.000 für PTCA-Patienten angenommen. Die Autoren kamen beim medizinischen Vergleich von optimalem Angioplastieergebnis mit primärer Stentimplantation in einer kleinen Studie (n=116) zu tendenziellen, aber nicht signifikanten medizinischen Vorteilen für die optimale PTCA. Detailliert wird anhand angiographisch ermittelter Gefäßparameter berichtet, dass der größere sofortige Lumengewinn ('acute gain') in der Stentgruppe durch einen ebenfalls größeren späten Lumenverlust ('late loss') ausgeglichen wird. Dies resultiert in einem ähnlichen Nettogewinn für beide Verfahren bezüglich des dilatierten Gefäßdurchmessers. Allerdings wird dieser Gewinn bei den PTCA-Patienten ohne die mit Stents verbundenen zusätzlichen Kosten und das Risiko der diffusen In-Stent-Stenose erreicht. Nach den Kosten- und Effektivitäts-Daten der Studie ist Stenting demnach nicht kosten-effektiv. Das verwendete Verfahren zur Identifizierung einer raschen Restenosierung ('early loss') bedingt jedoch die Durchführung einer erneuten Gefäßdarstellung (Angiographie) etwa eine halbe Stunde nach beendeter Gefäßbehandlung (Angioplastie). Dieses Vorgehen würde eine Revision der üblichen Logistik in Herzkatheterlabors nötig machen und damit Kosten verursachen, die in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Weil sie prinzipiell zunächst zu Lasten der Kapazitäten der Herzkatheterlabors geht, dürfte diese Vorgehensweise deshalb aber gerade in Deutschland mit relativ hohen Kapazitäten (Meads et al. 2000) durchaus durchführbar sein. Weitere Überlegungen zur Übertragbarkeit auf Deutschland scheitern an den pauschalen Kostenannahmen dieser südamerikanischen Studie ohne Angabe eines Mengengerüsts, welches übertragen werden könnte.

Die Studie von Serruys et al. (Serruys et al. 2000) besitzt ein besonderes Studiendesign, welches die Einteilung in mehrere verschiedene Behandlungsgruppen betrifft. Diese Studie ist eine der beiden vollständigen Kosten-Effektivitäts-Analysen zu elektiven Interventionen, der zusätzlich ein randomisierter klinischer Versuch (RCT)

zugrunde liegt. Allerdings können die Ergebnisse auch in eine andere Richtung als die der Autoren interpretiert werden. Denn letztlich beruhen die positiven Darstellungen der Stentgruppen in dieser Studie lediglich auf reduzierten Raten von angioplastischer Re-Intervention. Wichtigere Outcomes wie Mortalität, Myokardinfarkt, und Bypass-Operation fallen im Vergleich für die Gruppen ohne Stent insgesamt etwa gleich günstig aus. Betrachtet man als Outcome eine Kombination aus Mortalität, Myokardinfarkt und Bypass-Operation, hat primäres Stenting sogar die höchste Ereignisrate aller Behandlungsgruppen ($2,1\%+4,1\%+0,0\%=6,2\%$). Eine Ausnahme bildet die Gruppe mit Bailout Stenting, wonach weniger Todesfälle, aber mehr Herzinfarkte und Bypass-Operationen auftraten ($0,8\%+7,0\%+2,3\%=10,1\%$). Die anderen Behandlungsgruppen, ob suboptimal oder optimal, mit oder ohne Stent, hatten alleamt günstigere kombinierte Ereignisraten (2,6%; 3,7%; 5,4% und 5,8%). Solange die Häufigkeit dieser schwerwiegenden Ereignisse durch die Verwendung von Stents also teilweise sogar zunimmt, fällt es schwer, anhand dieser Studienergebnisse Stenting generell als die medizinisch effektivere Behandlungsoption zu akzeptieren. Die Kosten-Effektivitäts-Berechnungen der Studie von Serruys fielen sehr günstig für Stenting aus, beruhten aber auf einem Vergleich der Raten ereignisfreien Überlebens. Legt man als medizinisches Outcome vermiedene Todesfälle und Herzinfarkte zugrunde, so wäre Provisional Stenting kosten-effektiv gewesen (eigene Berechnungen, Quelle: Angaben aus Tabellen 3 und 4 der Publikation). Beeinflusst wurden die Ergebnisse der Studie möglicherweise durch die Verwendung der Doppler-CFR-Messung zur Messung der Dilatationsergebnisse, einer Methode, die nicht routinemäßig Anwendung findet. Eine Übertragung der aggregierten Studienergebnisse erscheint nicht ausgeschlossen, da elf der sechzehn Teilnehmerzentren im benachbarten europäischen Ausland liegen (Niederlande, Belgien, Österreich), so dass ein Großteil der Studienergebnisse unter ähnlichen sozialen, ethischen, finanziellen und personellen Voraussetzungen wie in Deutschland zustande gekommen sein dürfte. Insbesondere aber ist zu erwähnen, dass, da diese internationale Multizenterstudie zwar ohne deutsche Beteiligung stattfand, aber ein detailliertes Mengen- und Kostengerüst angegeben wurde, anhand dessen bezüglich der Kosten eine Anpassung an deutsche Verhältnisse z.B. im Rahmen einer Entscheidungsanalyse mit einem deutschen Modell erfolgen könnte.

Bei der Studie von Topol et al. (Topol et al. 1999b) handelt es sich neben der Studie von Serruys et al. um die einzige weitere Studie zu elektiven Eingriffen, die ebenfalls Kosten-Effektivitäts-Analysen im Rahmen der Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie berichtet. Es ging in dieser Studie allerdings in erster Linie um die zusätzlichen Effekte von Abciximab. Stenting mit Abciximab zeigte bezüglich den Ereignissen Tod und Myokardinfarkt günstigere Resultate als PTCA mit Abciximab (4,4% vs. 6,4% bzw. 5,9% vs. 7,7%). Signifikanzangaben für diesen Vergleich fehlen, da jeweils zur Gruppe 'Stenting ohne Abciximab' verglichen wird. Diese Vorteile werden mit einem günstigen Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von US\$ 5.291 pro gewonnenem Lebensjahr erreicht. Bei der Therapie mit Abciximab handelt es sich allerdings wie bei Stents um ein weiteres Element einer teureren Medizintechnologie, das eigentlich einer separaten Betrachtung seiner inkrementellen Kosten-Effektivität bedürfte, und dessen Einbeziehung über das Thema dieses HTA-Berichtes hinausgeht.

Festzuhalten bleibt, dass Topol im Gegensatz zu Serruys über eine signifikante und sehr kosten-effektive Verringerung der Mortalität unter der Verwendung von Stents berichtet. Würde man diese Ergebnisse verwerten, müsste dies allerdings unter der Annahme gleicher relativer Effekte von Abciximab in beiden Behandlungsgruppen geschehen, wozu keine Daten vorliegen. Deshalb können die Ergebnisse nicht ohne weiteres für den allgemeinen Einsatz von Stents außerhalb dieses Therapiesettings nach Deutschland übertragen werden.

Bei der Studie von Weaver et al. (Weaver et al. 2000) handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte klinische Studie, allerdings wurde keine vollständige Kosten-Effektivitäts-Analyse durchgeführt. Ansonsten besitzt diese Studie die geringsten Einschränkungen und Kritikpunkten unter aller hier vorgestellten Studien. Sowohl Ticlopidin als auch Abciximab wurden in beiden Therapiegruppen gleich häufig verwendet; die Nachsorge erfolgte nach klinischen anstatt angiographischen Kriterien; die Kostenerfassung erfolgte relativ detailliert. Wie frühere Studien (STRESS, Benestent I und II) (Fischman et al. 1994; Serruys et al. 1994; Serruys et al. 1998) berichten Weaver et al. ebenfalls über deutlich reduzierten Nachbehandlungsbedarf der Zielgefäße nach Stenting; trotz positiven Trends ergibt sich aber kein signifikantes Ergebnis zur Mortalität. Mit sechs Monaten ist der Follow-Up-Zeitraum kürzer als bei Serruys et al. und Topol et al. und einigen anderen Autoren. Die Gesamtkosten für primäres Stenting sind nach sechs Monaten etwas niedriger als für Provisional Stenting. Patienten in der Gruppe für primäres Stenting erhielten wesentlich seltener eine TVR (3,9% vs. 10,1%) oder eine erneute Revaskularisation oder Bypass (5,2% vs. 12,9%), so dass sich Stenting in Zusammenhang mit geringeren Kosten als dominante Behandlungsstrategie ergab. Die Studie wurde an 44 Krankenhäusern in den U.S.A. und Kanada durchgeführt. Bei der Beurteilung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland erscheinen deshalb verschiedene Faktoren wie personelle Charakteristika, die prä- und postinterventionelle Versorgung, oder die Anreizstrukturen in den Ursprungsländern der Studie schwer übertragbar; andere Aspekte wie Präferenzen, oder Inzidenz und Prävalenz der Krankheit können dagegen als ähnlich angenommen werden. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse erscheint damit grundsätzlich möglich. Allerdings müsste eine Anpassung an die unterschiedlichen Kostenstrukturen in Deutschland erfolgen. Dies ist jedoch anhand der Publikation nicht möglich, da dort keine Mengengerüste angegeben werden, die eine Anpassung der Kosten mittels deutscher Stückpreise erlauben würden.

Die Studie von Yock et al. (Yock et al. 2000) präsentiert ein Entscheidungsanalysemodell zu den Behandlungskosten von koronaren Mehrgefäßerkrankungen. Die Daten stammen aus BARI-SEQOL (Kosten) und der BARI-Studie (Effekte), und enthalten Modifizierungen der Effektdaten anhand der STRESS-, Benestent I- und anderer Studien. Im Gegensatz zur Studie von Pfund, bei welcher nach Modellrechnungen die Stentpatienten im Verlauf deutlich häufiger einen Bypass benötigen, wird angenommen, dass Re-Interventionen bei allen Vergleichsgruppen zu 80% als PCI und 20% als CABG ausgeführt werden. Implizit wird vorausgesetzt, dass die Outcomes von Angioplastie mit und ohne Stenting mit Ausnahme der Restenoseraten nicht divergieren. Unter Einbeziehung der erhöhten Nachbehandlungskosten berichten Yock

et al. für einen simulierten Zeitraum von vier Jahren von etwa US\$ 2000 geringeren Kosten bei Mehrgefäßkrankungen für die Gruppe mit Provisional Stenting im Vergleich zu primärem Stenting. Da es sich vom Ansatz her um eine Kosten-Minimierungs-Studie handelt, wird kein inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis angegeben, und das Ergebnis spricht für eindeutige Einsparungen durch Vermeidung primärer Stentanwendungen.

Neben den Besonderheiten der einzelnen Studien gibt es methodische Probleme und Limitationen, die in mehreren Studien anzutreffen sind. Einige Widersprüche und Unzulänglichkeiten in den verwendeten Messgrößen, wie z.B. der Kombination ereignisfreien Überlebens über alle Kategorien von Tod bis Re-Intervention hinweg, machen es schwer, den zunächst recht klar erscheinenden Kosten-Effektivitäts-Berechnungen zu folgen (Meads et al. 2000). Andererseits weist die Mehrzahl der Analysen in dieselbe Richtung und beschreibt Stenting als kosten-effektive Maßnahme (Cohen 1999; Farshid et al. 1999; Peterson et al. 1999; Pfund et al. 2000; Serruys et al. 2000; Topol et al. 1999b; Weaver et al. 2000; Zwart van Rijkom et al. 2001). Das Bild für elektives Stenting für chronische Manifestationen der KHK bleibt allerdings uneinheitlich, insbesondere unter Berücksichtigung der langfristigen medizinischen und finanziellen Konsequenzen der diffusen In-Stent-Restenosen (Pfund et al. 2000). Auch die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen zeigen, dass nicht jede Stentimplantation kosten-effektiv ist, und dass das Risiko einer Restenose nach wie vor mit den zusätzlichen Kosten einer Stentimplantation abzuwägen ist (Cohen et al. 1999).

Die Evidenzbasis für die generelle Kosten-Effektivität von Stenting bei elektiven Indikationen ist allerdings deutlich größer als zum Zeitpunkt des früheren HTA-Berichts von Kochs et al. Nach wie vor gründen sich signifikante Verbesserungen der medizinischen Effektivität von Stenting jedoch auf die Vermeidung von Restenosen und entsprechenden Revaskularisationsbedarf. Klinisch relevantere Zielgrößen wie Myokardinfarktisiko oder Mortalität zeigen oft tendenziell Vorteile für Stenting, jedoch aufgrund der begrenzten Fallzahlen und Zeithorizonte selten mit signifikantem Ergebnis. Der primären Vermeidung von Reinterventionsbedarf kommt in Deutschland mit hohen Kapazitäten bei Herzkatheterlabors und geringen Wartezeiten als Outcome keine übergeordnete Bedeutung für das Gesundheitssystem zu. Der Vorteil der Verwendung von Stents liegt hier eher im Gewinn an Lebensqualität und in der Verminderung indirekter Kosten.

Insgesamt weisen alle der für Deutschland als relevant erachteten und möglicherweise übertragbaren Studien eine gute Kosten-Effektivität für elektives Stenting nach. Die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse für ereignisfreies Überleben liegen bei maximal ca. € 8.300 (Pfund et al. 2000), meist jedoch noch deutlich darunter. Drei der Studien besserer Qualität ergeben darüber hinausgehend die Dominanz der Stentanwendung gegenüber PTCA (Peterson et al. 1999; Serruys et al. 2000; Weaver et al. 2000); danach erbringt also die Verwendung von Stents bei den untersuchten Indikationen bessere Ergebnisse bei geringeren Kosten über den untersuchten Zeitraum eines Jahres. Zusätzlich unterstützt wird dieses allgemeine Bild

einer Kosten-Effektivität von Stenting dadurch, dass eine eher kritisch gehaltene Publikation mit einer relativ hohen Kosten-Effektivitäts-Relation immer noch im kosten-effektiven Bereich liegt (Pfund et al. 2000). Dieses Verhältnis verbesserte sich deutlich bei Berücksichtigung der indirekten Kosten. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieses Resultat tendenziell auch auf alle Studien, die nur eine Berechnung der direkten Kosten liefern, zu übertragen ist, und dass diese Studien bei Berücksichtigung der indirekten Kosten ebenfalls ein noch günstigeres Bild für die Kosten-Effektivität von Stenting ergeben hätten. Unterstützt wird diese Annahme von Ergebnissen bei Peterson et al. (Peterson et al. 1999), aus denen hervorgeht, dass im Vergleich zu alleiniger Ballondilatation nach Stentimplantation ein höherer Anteil vorher arbeitstätiger Personen nach 1 Jahr ebenfalls wieder arbeitstätig ist. Dies spricht ebenfalls für mittelfristig größere Kostenvorteile für Stenting aufgrund geringerer indirekter Kosten.

Insgesamt ergibt sich damit ein positives Bild für die Stentanwendung bei der elektiven Intervention bei chronischer KHK. Für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland bestehen weiterhin Unsicherheiten. Zusammenfassend ist jedoch aus Sicht der Autoren davon auszugehen, dass der Einsatz von Stents bei der elektiven Intervention bei chronischer KHK unter gesundheitsökonomischen Aspekten auch in Deutschland als gerechtfertigt zu bewerten ist.

II C.6.3.2 Stentanwendung bei akutem Myokardinfarkt

Für den Vergleich primäres Stentings versus konventionelle PTCA bei akutem Myokardinfarkt wurden in der systematischen Literatursuche lediglich drei Studien identifiziert, die auch die geforderten ökonomischen Aspekte untersuchten. Diese waren je eine Einzelzenterstudie aus Italien, den U.S.A. und den Niederlanden. Zwei davon entsprachen der Kombination aus randomisierter klinischer Studie und Kosten-Effektivitäts-Analyse (Antoniucci et al. 2000; Suryapranata et al. 2001). Die dritte Studie (Rocha-Singh et al. 2000) entsprach vom Studientyp einem prospektiven klinischen Versuch, jedoch erfolgte keine Randomisierung. Auch wurden Kosten und Effekte getrennt berichtet und nicht im Sinne einer vollständigen Kosten-Effektivitäts-Analyse miteinander verknüpft.

In der Studie von Antoniucci et al. (Antoniucci et al. 2000) wurde die Kosten-Effektivität anhand ereignisfreien Überlebens (ohne Tod, MI, CABG oder TVR) beschrieben. Verglichen wurden optimale Ballonangioplastie (per definitionem ohne Stenting) und primäres Stenting. Signifikante Unterschiede ergeben sich in dieser kleineren Studie (n=150) nur für die TVR-Rate, eine Tendenz für günstigere Outcomes war jedoch auch für Mortalität und CABG erkennbar. Die Randomisierung war nicht effektiv, die Stentgruppe enthielt mehr als doppelt so viele Diabetiker (n.s.). Das berichtete inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für Stenting war unter diesen Umständen sehr günstig und betrug nur US\$ 962 pro zusätzlich ereignisfrei Überlebendem. Der Unterschied im Outcome war allerdings wie auch in Studien zu elektivem Stenting weitgehend auf vermiedene Reinterventionen zurückzuführen. Das Er-

gebnis der Studie ist für Deutschland relevant, und anhand der dargelegten Mengengerüste wäre eine Verbesserung der Übertragbarkeit durch Verwendung deutscher Stückkosten möglich.

Die Studie von Rocha-Singh et al. (Rocha-Singh et al. 2000) ist der von Antoniucci et al. ähnlich bezüglich Größe, Einzelcenterdesign und Zeithorizont, es wurde jedoch keine Randomisierung durchgeführt. Es wurde zwar angegeben, die behandelnden Ärzte seien gegenüber der Studienteilnahme verblindet gewesen, dies löst grundsätzlich aber nicht das Problem eines möglichen Confounding, der durchaus auch in der Routinetherapie vorliegen kann. Der perkutanen Intervention ging in dieser Studie immer eine medikamentöse Thrombolyse voraus, wohingegen in der Publikation von Antoniucci et al. hierzu nichts vermerkt ist. Bemerkenswerterweise fanden Rocha-Singh et al. signifikant unterschiedliche Ergebnisse nicht nur zur Häufigkeit erneuter Revaskularisationen, sondern auch zur Mortalität, wobei der Vorteil auf Seiten von Stenting lag. Stenting liegt nach einem Jahr in den Gesamtkosten ca. US\$ 1.000 über PTCA; eine Kosten-Effektivitäts-Relation wird nicht angegeben. Eine Erklärung für die überlegenen Behandlungsergebnisse in der Stenting-Gruppe mag darin liegen, dass die Gefäßdurchmesser, welche nach der Intervention angiographisch gemessen wurden, in der Stent-Gruppe wesentlich größer waren als nach PTCA ohne Stent (3,6 vs. 3,04 mm; $p=0,0001$). Bei Rodriguez et al. (Rodriguez et al. 1998) wurden ähnliche Unterschiede direkt nach dem Eingriff gemessen, allerdings nicht bei akuten Infarktpatienten, sondern bei Patienten mit elektiven Eingriffen. Bei Rodriguez et al. führten diese initialen Unterschiede im Durchmesser des dilatierten Gefäßes allerdings letztlich zu gleichwertigen Ergebnissen bezüglich der langfristig erreichten Gefäßdurchmesser im Vergleich der Stent- und der PTCA-Gruppe. Begründet wurde dies mit vermehrtem spätem Lumenverlust ('late loss') in der Stent-Gruppe durch das Auftreten einer Intimahyperplasie im Stentbereich. Die Ergebnisse der Studie von Rocha-Singh et al. sind als für Deutschland relevant zu bewerten.

Die holländische Studie von Suryapranata et al. (Suryapranata et al. 2001) bezieht sich auf 227 Infarktpatienten ohne vorherige medikamentöse Thrombolyse. Nach zwei Jahren sind die kumulativen Kosten nach Stenting 1.510 Dfl niedriger als nach PTCA, und die gesundheitlichen Effekte günstiger (weniger Herzinfarkte, deutlich weniger TVR). Die Studie spricht im Ergebnis von einer langfristigen Kosteneinsparung durch Stents. Die Stentanwendung ist bei besserem Ergebnis und gleichzeitig geringeren Kosten demzufolge die dominante Strategie. Von einer Relevanz der Ergebnisse für das deutsche Umfeld kann ausgegangen werden; eine weitere Anpassung der Kostenergebnisse an deutsche Verhältnisse wäre anhand der dargelegten Mengengerüste möglich.

Allen drei Studien zum Stenting bei akutem Myokardinfarkt ist gemein, dass sie die möglichen positiven Wirkungen von Ticlopidin weitgehend den Stentgruppen zugute kommen lassen. Auch im HTA-Bericht von Meads et al. (Meads et al. 2000) wurde bereits deutlich kritisiert, dass es kaum Studien gibt, die den Einsatz von Ticlopidin nicht weitgehend auf Stentpatienten beschränken. Somit bleibt unklar, welche Anteile

des besseren Ergebnisses in den Stentgruppen auf diese einseitigen Voraussetzungen zurückzuführen sind.

Dennoch ergibt sich ein überzeugendes Gesamtbild, das für den Einsatz von Stents bei akutem Myokardinfarkt spricht. Für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland bestehen weiterhin Unsicherheiten. Insgesamt ist die Evidenzlage aus Sicht der Autoren so zu beurteilen, dass der Einsatz von Stents bei akutem Myokardinfarkt unter gesundheitsökonomischen Aspekten auch in Deutschland als gerechtfertigt zu bewerten ist.

II C7 Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Die derzeitige Datenlage spricht insgesamt dafür, dass die Stentimplantation zu verbesserten Kurzzeitergebnissen beiträgt und die initialen Mehrkosten durch Stenting teilweise oder ganz aufgrund einer Reduktion zukünftiger klinischer Ereignisse eingespart werden können.

Die aktuelle ökonomische Evidenz zum primären Stenting als elektives Verfahren bei chronischer KHK ist heterogen und bezüglich der Übertragbarkeit auf den Kontext des deutschen Versorgungssystems bestehen weiterhin Unsicherheiten. Insgesamt spricht die verfügbare Evidenz jedoch insbesondere bei Einschränkung auf die für den deutschen Versorgungskontext relevanten Studien für die Kosten-Effektivität von primärem Stenting im Vergleich zur konventionellen PTCA bzw. Provisional Stenting. Dabei erwies sich der Einsatz primären Stenting in ca. der Hälfte der Studien als dominante Technologie, d.h. sie führte zu einer verbesserten Effektivität bei geringeren Kosten.

Die aktuelle ökonomische Evidenz zum Stenting bei akutem Myokardinfarkt ist homogen und spricht für die Kosten-Effektivität dieses Verfahrens. Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Kontext des deutschen Versorgungssystems bestehen Unsicherheiten. Insgesamt ist aufgrund der verfügbaren Evidenz von einer Kosten-Effektivität des Stenteinsatzes bei akutem Myokardinfarkt auszugehen. Dabei erwies sich der Stenteinsatz bei akutem Myokardinfarkt bei einer von drei Studien als dominante Technologie.

Da keine ausreichende und durch mehrere Studien abgesicherte Evidenz zu Langzeitmorbidity, -mortality und -kosten vorliegen, kann kein entsprechendes inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Kosten pro gewonnenem Lebensjahr) bzw. inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis (Kosten pro zusätzlichem QALY) angegeben werden, das für Deutschland valide und präzise ist und einen ausreichend langen Zeithorizont abdeckt. Nach Anwendung des auch vom NICE verwendeten formalen Ansatzes zur quantitativen Abschätzung der Langzeit-Kosten-Effektivitäts-Relation anhand von Kurzzeitoutcomes und entscheidungsanalytischen Ergebnissen ergab sich ein deutlicher Hinweis für die Kosten-Effektivität des Stentings im elektiven Setting sowie nach Myokardinfarkt. Da dieser Ansatz nicht eine eigene, für den deutschen Kontext spezifische gesundheitsökonomische Modellierung ersetzt, sind die vorliegenden Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren und nicht als endgültiger Effizienz-Nachweis des Stentings im Kontext des deutschen Versorgungssystems zu verstehen. Auch der Mangel an Daten zu indirekten Kosten wirkt sich limitierend auf die Beurteilbarkeit der volkswirtschaftlichen Konsequenzen aus, jedoch sprechen die wenigen verfügbaren Daten zu indirekten Kosten dafür, dass die Einbeziehung der Produktivitätsausfallkosten zu reduzierten Gesamtkosten des Stenteinsatzes führen.

Fasst man die für den deutschen Kontext relevanten und währungskonvertierten Studienergebnisse zusammen, so ist von einer relativ guten, aber nicht uneinge-

schränkten Übertragbarkeit dieser Bewertungen auf das deutsche Gesundheitsversorgungssystem auszugehen. Eine Limitierung liegt u.a. in der für Vergleichs- und Syntheszwecken notwendigen Konversion von ausländischen Währungen in die Währung Euro. Da mitunter detaillierte Studienergebnisse mit Mengengerüstbeschreibungen vorliegen, könnte allerdings insbesondere im Kostenbereich eine Verbesserung der Übertragbarkeit durch Anpassungen auf das deutsche Versorgungssystem erreicht werden. Dazu ist der Einsatz von Modellierungen notwendig, die nicht Gegenstand des vorliegenden HTA-Updates, waren aber für zukünftige HTAs im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen zu empfehlen sind. Insbesondere sind für diesen Schritt anstatt der Listenpreise die aktuell verhandelten Stentpreise von mehreren repräsentativen deutschen Kliniken in Erfahrung zu bringen, da diese im internationalen Vergleich in Deutschland vergleichsweise niedrig sind und zu einer verbesserten Kosten-Effektivität im deutschen Kontext führen könnten.

Aufgrund der vorliegenden Neubewertung der gesundheitsökonomischen Evidenz zum primären Einsatz koronarer Stents in Deutschland kann deren Verwendung unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage und der aufgeführten Limitationen einschließlich einer eingeschränkten Übertragbarkeit für das deutsche Gesundheitssystem sowohl für die elektive Behandlung als auch bei akutem Myokardinfarkt empfohlen werden.

Nach wie vor besteht ein Mangel an Evidenz-basierten Aussagen zu Langzeit-Morbidität, -mortalität, -lebensqualität, und -kosten. Diesem kann nur durch die Zusammenführung der Daten aus randomisierten Studien und Langzeitbeobachtungsstudien begegnet werden. Hierzu sind entscheidungsanalytische Modelle (Markov Modelle) für den deutschen Kontext zu entwickeln oder bereits bestehende internationale Modelle hoher Qualität und Flexibilität an diesen anzupassen. Erst die Entwicklung solcher Modelle bzw. die Anpassung existierender Modelle an den deutschen Kontext unter Verwendung von spezifischen Daten des deutschen Gesundheitssystems können ein detaillierteres und stabileres Bild zur klinischen Effektivität und ökonomischen Effizienz im Langzeitverlauf liefern. Dieser Schritt bietet sich insbesondere aufgrund der in ökonomischen Studien zum Teil detailliert berichteten Mengengerüste an. Innerhalb der sich in Deutschland formierenden Kompetenznetzwerke besteht die Gelegenheit, Forschungsressourcen sinnvoll und effizient zu nutzen, um qualitativ hochwertige entscheidungsanalytische Modelle zu entwickeln, da in den Netzwerken sowohl hohe fachliche Kompetenz gebündelt ist als auch die nötigen Daten systematisch erhoben und zusammengeführt werden können.

Sowohl die klinische Effektivität als auch die Kosten hängen von vielerlei Faktoren wie Begleitmedikation, Strategie der Nachsorge, oder Patientencharakteristika ab. Diese dem behandelnden Arzt zur Verfügung stehende Information ist bei der Auswahl der für den individuellen Patienten optimalen Behandlungsstrategie zu berücksichtigen und sollte in klinische Leitlinien Eingang finden. Es konnte nicht endgültig geklärt werden, ob und für welche Subpopulation ein generelles Provisional Stenting bzw. welche Nachsorge im deutschen Kontext medizinisch sinnvoll und kosteneffektiv ist. Diese Fragen sollten im Rahmen zukünftiger Entscheidungsanalysen er-

forscht werden, um dann in Evidenz-basierten klinischen Leitlinien umgesetzt zu werden.

Sowohl die klinische Effektivität als auch die Kosten der evaluierten Technologien hängen von verschiedenen Faktoren wie der Begleitmedikation, dem Umgang mit akuten Komplikationen oder der Strategie der Nachsorge abhängen. Ferner ist davon auszugehen, dass eine große Heterogenität bezüglich der Kosten-Effektivität über Patientensubgruppen (klinische Risikofaktoren, Läsionslänge, Morphologie der Stenose, Gefäßdurchmesser) existiert. Diese dem behandelnden Arzt zur Verfügung stehende Information ist bei der Auswahl der für den individuellen Patienten optimalen Behandlungsstrategie zu berücksichtigen und es ist im Rahmen von Leitlinien festzulegen, welche Technologievarianten für welche Patientengruppen medizinisch sinnvoll und wirtschaftlich akzeptabel sind. Diese Fragen sollten im Rahmen zukünftiger systematischer Entscheidungsanalysen erforscht werden, um die Entwicklung Evidenz-basierter klinischer Leitlinien zu unterstützen.

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich die Aussagen zur Kosten-Effektivität des Stenteinsatzes im Rahmen dieses HTA-Berichts auf Fälle beziehen, in denen eine Koronarintervention überhaupt indiziert ist. Im Gutachten des Sachverständigenrats für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen zur Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit (2000/2001) wurde auf die Überversorgung in Deutschland u.a. in bezug auf Koronarinterventionen hingewiesen. Für nicht indizierte Koronarinterventionen haben die im Rahmen dieses HTAs abgeleiteten Schlussfolgerungen zum Stenteinsatz naturgemäß keine Gültigkeit.

Es besteht Forschungsbedarf für deutsche Studien, die Begleitmedikation (z.B. Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten) und adjuvante Technologien (z.B. IVUS) gezielt berücksichtigen. Ein wichtiger Ansatz werden in Zukunft auch mit antiproliferativen Medikamenten beschichtete Stents ('drug-eluting stents') sein, von denen erwartet wird, dass die Restenoseraten weiter gesenkt werden, und die noch im Jahr 2002 auf dem deutschen Markt eingeführt werden. Da diese Stents mit Preisen über € 2000 erheblich teurer als die bisherigen Stents sind, wird eine erneute Evaluation der Evidenzlage im Rahmen eines HTA-Updates empfohlen, sobald ausreichende Daten aus klinischen und ökonomischen Studien mit Relevanz für das deutsche Gesundheitssystem vorliegen.

Für die Krankenhausbehandlung in Deutschland ist beabsichtigt, ein durchgängiges Fallpauschalensystem auf Basis der australischen DRGs einzuführen, welches an die deutsche Versorgung und an deutsche Kostengewichte angepasst wird. Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass in Deutschland seit kurzem neue, mit antiproliferativen Medikamenten beschichtete Stents zugelassen sind und eingesetzt werden, deren Preis im Vergleich zu den konventionellen (nicht beschichteten) Stents um ein Vielfaches höher liegt, muss eine Neueinteilung der DRGs für Koronarinterventionen diskutiert werden, um das Setzen von unerwünschten Anreizen zu vermeiden. Insbesondere ist zu überlegen, ob für die beiden Indikationen elektiver Eingriff bei chronischer KHK und akutem Myokardinfarkt eine DRG-Differenzierung in Gruppen für

konventionelle PTCA, konventionelle Stents und beschichtete Stents sinnvoll ist. Soll eine evidenzbasierte DRG-Einteilung vorgenommen werden, so wäre nach einem bestimmten Zeitraum (z.B. nach 12 Monaten) die Literaturlage und eine entsprechende Neueinteilung zu prüfen.

Danksagung

Wir danken allen an der Entstehung dieses HTA-Berichts beteiligten Wissenschaftlern, die unsere Arbeit durch ihren Rat und ihre Kommentare unterstützt haben:

Prof. David J. Cohen, MD, MSc (Interventional Cardiology Section, Beth Israel Deaconess Medical Center / Harvard Medical School, Boston, MA, USA) und Dr. Evelyn Regar (Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Erasmus-Universität Rotterdam, Niederlande) sei für die wissenschaftlichen Beratung im Rahmen dieses HTA-Berichts und die Identifikation und Übermittlung unveröffentlichter Literatur gedankt.

Dr. Tobias Kurth, MSc, ScD (Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA) sei für die sorgfältige Durchsicht und Kommentierung des Manuskriptes und der numerischen Tabellen gedankt.

Ferner geht unser Dank an die vielen hier nicht einzeln genannten kardiologischen und methodischen Experten, die mit Ihrem wissenschaftlichen Rat oder der Bereitstellung von Literatur, Dokumenten oder Daten zum Gelingen dieses HTA-Berichts beigetragen haben.

Dr. Bernhard Bornschein, MPH, und Dr. Silke Siebert sei für die gründliche Durchsicht des Manuskripts gedankt.

Für den Inhalt des vorliegenden HTA-Berichts einschließlich der darin berichteten Daten sind ausschließlich die Autoren dieses Berichtes verantwortlich.

D Literatur

D.1 Literatur zum Kapitel „Einführung“

ACC/AHA Task Force Report: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:529-45.

Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:609-16.

Balcon R, Beyar R, Chierchia S, De-Scheerder I, Hugenholtz PG, Kiemeneij F, Meier B, Meyer J, Monassier JP, Wijns W. Recommendations on stent manufacture, implantation and utilization. Study Group of the Working Group on Coronary Circulation. *Eur.Heart J* 1997;18(10):1536-47.

Banta D. H., Luce B. R. Health technology and its assessment. Oxford University Press, Oxford, 1993.

BMG (2000). Statistisches Taschenbuch Gesundheit 2000.

Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-4

Bruckenberg E. 13. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamten und Medizinalbeamten (AGLMB) zur Situation der Herzchirurgie 2000 in Deutschland. 2001, Hannover.

Bruckenberg E. 12. Herzbericht 1999 mit Transplantationschirurgie. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden der Länder (AOLG). 2000, Hannover.

Calver AL, Blows LJ, Harmer S, Dawkins KD, Gray HH, Morgan JH, Simpson IA. Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *Am.Heart J* 2000;140(3):483-91.

Cantor WJ, Peterson ED, Popma JJ, Zidar JP, Sketch M-HJ, Tchong JE, Ohman EM. Provisional stenting strategies: systematic overview and implications for clinical decision-making. *J Am.Coll.Cardiol.* 2000;36(4):1142-51.

Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H, Kalden JR, Koch KM, Meyer J, Spengel FA, Ziegler R. Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. 1997, München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg.

- Cohen D. J. Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapies. Evaluation of the cost-effectiveness of coronary stenting: a societal perspective. *American Heart Journal* 1999; 137 (5): S133-137.
- Cohen D. J., Breall J. A., Ho K. K., Weintraub R. M., Kuntz R. E., Weinstein M. C., Baim D. S. Economics of elective coronary revascularization. Comparison of costs and charges for conventional angioplasty, directional atherectomy, stenting and bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; 22 (4): 1052-1059.
- Cohen D. J., Krumholz H. M., Sukin C. A., Ho K. K., Siegrist R. B., Cleman M., Heuser R. R., Brinker J. A., Moses J. W., Savage M. P. In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. Results from a randomized clinical trial. Stent Restenosis Study Investigators. *Circulation* 1995; 92 (9): 2480-2487.
- Cohen E. A., Young W., Slaughter P. M., Oh P., Naylor C. D. Trends in clinical and economic outcomes of coronary angioplasty from 1992 to 1995: a population-based analysis. *American Heart Journal* 1999; 137 (6): 1012-1018.
- Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg L, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
- Cribier A, Jolly N, Eltchaninoff H, Koning R, Baala B, Kothari M, Chan C, Letac B. Angioscopic evaluation of prolonged vs standard balloon inflations during coronary angioplastie. A randomized study. *Eur.Heart J* 1995; 16(7):930-6.
- Dick R., Popma J., Muller D., Berek K., Topol E. In-hospital costs associated with new percutaneous coronary devices. *Am J Cardiol* 1992; 68: 879-885.
- Edelman ER, Rogers C. Pathobiologic responses to stenting. *Am J Cardiol* 1998;81:4E-6E.
- Edelman ER, Rogers C. Stent-versus-stent equivalency trials : are some stents more equal than others? *Circulation*. 1999 Aug 31;100(9):896-8.
- Erbel R, Engel HJ, Kübler W, Meinertz T, Neuhaus KL, Sauer G, Strauer BE, Bonzel T, Ewen K. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. Richtlinien der interventionellen Koronartherapie, herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. <http://www.dgkardiol.de/>, Stand November 1998, publiziert in *Z Kardiol* 1997;86:1040-63.
- Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendung*. Ullstein Medical, 1999.

- Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg.). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 1996, Heidelberg-Berlin-Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.
- GBD (1998). Gesundheitsbericht für Deutschland 1998.
- Gershlick AH. Role of stenting in coronary revascularisation. *Heart* 2001;86(1):104-12.
- Grüntzig A. Transluninal dilatation of coronary-artery stenosis [letter]. *Lancet* 1978;1:263.
- Haude M, Welge D, Baumgart D, Görge G, Ge J, Erbel R. Argumente gegen eine konventionelle Ballondehnung von Rezidiven im Stent. *Z Kardiol* 1998;87 (Suppl. 3):72-7.
- Jacksch R, Niehues R, Böckenförde J. Konventionelle Therapiestrategie der PTCA-induzierten Dissektion: Langzeit-Re-PTCA, frühzeitige Re-Koronarangiographie. *Z Kardiol* 1996;85(Suppl 1):49-57.
- Jost CM. Stenting in Europe, what lessons can we learn? Development of a stent classification system based on a survey of European clinical experiences. *Cathet.Cardiovasc.Diagn.* 1998;45(3):217-32.
- Karoff M. Herz-Kreislauf-Erkrankungen am Beispiel der koronaren Herzkrankheit und des akuten Myokardinfarktes. *Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen.* München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1998:430-40.
- Kaufmann U, Meier B. Derzeitiger Stand der Stentimplantation. *Internist* 1997;38:20-6
- Kaufmann U, Meyer BJ. Neue Perspektiven der Koronarangioplastie. *Praxis* 1997;86:659-65.
- Kern M. J., de Bruyne B., Pijls N. H. From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30 (3), 613-620.
- Leidl R. Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In: *Das Public Health Buch*, Schwarz FW BB, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, (Hrsg.). Urban & Schwarzenberg, 1998.
- Lembo NJ, Roubin GS. Intravascular stents. *Cardiol Clin* 1989;7:877-94.
- Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):183-93.

- Löwel H, Lewis M, Keil U, Hörmann A, Bolte HD, 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.
- Mannebach H, Hamm Ch, Horstkotte D. 17 Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, -Herz und Kreislaufforschung.
www.dgkardio.de/leitlinien/Bericht17HerzkatheterLabors.pdf.
- Matuszewski K. A., Burnett D. A. A guide to published technology assessments. United Health Care Services Corporation, Oak Brook, Illinois, USA, 1996.
- Meads C., Cummins C., Jolly K., Stevens A., Burls A., Hyde C. Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment (Southampton, UK)* 2000; 4 (23): 1-153.
- Meier B, Mehan VK. Handbuch der koronaren Ballonangioplastie. 1998, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002 Jun 6;346(23):1773-80.
- Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J* 1995;129:146-72.
- Peeters J., Siebert U., Aidelsburger P., Regar E., Rieber J., Wasem J., Klauss V. Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen. Systematischer Review zur medizinischen Effektivität. Aufbau einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik Deutschland. (im Druck, 2002).
- Pepine CJ, Holmes Jr DR. Coronary artery stents. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:782-94.
- Perleth M, Mannebach H. Utilization of cardiac catheterization Germany. *Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care* 1997;13:156.
- Perleth M., Kochs G. Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit: Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität und zur Kosten-Effektivität. Systematischer gesundheitsökonomischer Review. Aufbau einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik Deutschland., Vol 10. Nomos, Baden-Baden, 1999.

- Pijls N. H., De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart* 1998; 80 (6), 539-542.
- Priestley KA, Clague JR, Buller NP, Sigwart U. First clinical experience with a new flexible low profile metallic stent and delivery system. *Eur Heart J* 1996;17:438-44.
- Rodriguez A., Ayala F., Bernardi V., Santaera O., Marchand E., Pardinias C., Mauvecin C., Vogel D., Harrell L. C., Palacios I. F. Optimal coronary balloon angioplasty with provisional stenting versus primary stent (OCBAS): immediate and long-term follow-up results. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 32 (5): 1351-1357.
- Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit (2001). Band III: Über-, Unter- und Fehlversorgung. Gutachten 2000/2001. Ausführliche Zusammenfassung Bonn.
- Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-90.
- 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 1998.
- Schwartz L, Blew B, Bui S. Intracoronary-stent placement for coronary artery disease. *Lancet* 1997;350:113-4.
- Selwyn AP, Braunwald E. Ischemic heart disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.*, 1998, New York: McGraw-Hill:1365-75.
- Serruys P. W., van Hout B., Bonnier H., Legrand V., Garcia E., Macaya C., Sousa E., van der Giessen W., Colombo A., Seabra-Gomes R., Kiemeneij F., Ruygrok P., Ormiston J., Emanuelsson H., Fajadet J., Haude M., Klugmann S., Morel M. A. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352 (9129): 673-681.
- Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, Guagliumi G, Wijns W, Lindeboom WK, Ligthart J, de Feyter PJ, Morice MC. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RANDOMized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation*. 2002 Aug 13;106(7):798-803.
- SGB V (2000). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (SGB V-Auszug) Gesetzliche Krankenversicherung.

- Siebert U. Entscheidungsanalytische Modelle zur Sicherung der Übertragbarkeit internationaler Evidenz aus HTA auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems: HTA-Methodenreport im Auftrag der deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DIMDI / Bundesministerium für Gesundheit). (Zur Veröffentlichung eingereicht, 2002).
- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, Kozuma K, Van-Langenhove G, Sousa AG, Falotico R, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104(17):2007-11.
- Stables RH. Strategies for coronary stenting. *Lancet* 2000;355(9222):2180-1.
- Statistisches Bundesamt (1999). <http://www.destatis.de/>.
- Steinhußl SR, Topol EJ. Clopidogrel with aspirin is the optimal antiplatelet regimen for intracoronary stenting. *J Thromb.Thrombolysis*. 1999;7(3):227-31.
- Sukin C., Baim D., Caputo B., Ho K., Laham R., Flatley M., Carrozza J., Cohen D. The impact of optimal stenting techniques on cardiac catheterization laboratory resource utilization and costs. *American Journal of Cardiology* 1997; 79: 275-280.
- Tcheng JE. Glycoprote IIb/IIIa receptor inhibitors: Putting the EPIC, IMPACT II, RESTORE, and EPILOG trials into perspective. *Am J Cardiol* 1996;78(Suppl. 3A):35-40.
- The TIMI Study Group. The Thrombolysis Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-6.
- Topol E. J., Mark D. B., Lincoff A. M., Cohen E., Burton J., Kleiman N., Talley D., Sapp S., Booth J., Cabot C. F., Anderson K. M., Califf R. M. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999; 354 (9195): 2019-2024.
- Topol EJ, Serruys PW. Frontiers in interventional cardiology. *Circulation* 1998;98:1802-20.
- Topol EJ. Coronary artery stents - gauging, gorging, and gouging. *N Engl J Med* 1998;339:1702-4.
- Urban P, Sigwart U. The self-expanding mesh stent. *Coronary stents*. 1992, Berlin, Heidelberg: Springer:21-44.

- Van Hout B. A., van der Woude T., de Jaegere P. P., van den Brand M., van Es G. A., Serruys P. W., Morel M. A.. Cost effectiveness of stent implantation versus PTCA: the BENESTENT experience. *Seminars in Interventional Cardiology* 1996; 1(4): 263-268.
- Weintraub W., Mahoney E., Ghazzal Z., Douglas J., Morris D., Theompson T., King S. Trends in utilization, outcome and cost of coronary stenting. *Circulation* 1998; 98: 1499.
- Yock PG, Fitzgerald PJ. Intravascular ultrasound: State of the art and future directions. *Am J Cardiol* 1998;81:27E-32E.

D.2 Literatur zum medizinischen Teil

D.2.1 Allgemeine Literatur

- Al Suwaidi J, Berger PB, Holmes DR Jr. Coronary artery stents. *JAMA*. 2000 Oct 11;284(14):1828-36.
- Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, McKay CR, Weintraub WS. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr 3;39(7):1096-103.
- Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction. Results from the Florence Randomized Elective Stenting Acute Coronary Occlusions (FRESCO) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1234-9.
- Baim DS, Cutlip DE, Midei M, Linnemeier TJ, Schreiber T, Cox D, Kereiakes D, Popma JJ, Robertson L, Prince R, et al. Final results of a randomized trial comparing the MULTI-LINK stent with the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries. *Am.J Cardiol*. 2001;87(2):157-62.
- Baim DS, Cutlip DE, O'Shaughnessy CD, Hermiller JB, Kereiakes DJ, Giambartolomei A, Katz S, Lansky AJ, Fitzpatrick M, Popma JJ, et al. Final results of a randomized trial comparing the NIR stent to the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries. *Am.J Cardiol*. 2001;87(2):152-6.
- Baim DS, Flatley M, Caputo R, O'Shaughnessy C, Low R, Fanelli C, Popma J, Fitzgerald P, Kuntz R. Comparison of PRE-dilatation vs direct stenting in coronary treatment using the Medtronic AVE S670 Coronary Stent System (the PREDICT trial). *Am J Cardiol*. 2001 Dec 15;88(12):1364-9.
- Brito FS Jr, Caixeta AM, Perin MA, Rati M, Arruda JA, Cantarelli M, Castello H Jr, Machado BM, Silva LA, Ribeiro EE, da Luz PL. Comparison of direct stenting versus stenting with predilatation for the treatment of selected coronary narrowings. *Am J Cardiol*. 2002 Jan 15;89(2):115-20.
- Brückenberger E. 12. Herzbericht 1999 mit Transplantationschirurgie. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden der Länder (AOLG). 2000, Hannover.
- Buchwald AB, Werner GS, Moller K, Unterberg C. Expansion of Wiktor stents by oversizing versus high-pressure dilatation: a randomized, intracoronary ultrasound-controlled study. *Am Heart J* 1997;133:190-6.

- Buller CE, Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Barbeau G, Lazzam C, Anderson TJ, Knudtson ML, Marquis JF, Suzuki T, et al. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TO-SCA). *Circulation* 1999;100(3):236-42.
- Cantor WJ, Peterson ED, Popma JJ, Zidar JP, Sketch M-HJ, Tchong JE, Ohman EM. Provisional stenting strategies: systematic overview and implications for clinical decision-making. *J Am.Coll.Cardiol.* 2000;36(4):1142-51.
- Carrie D, Khalife K, Citron B, Izaaz K, Hamon M, Juiliard JM, Leclercq F, Fourcade J, Lipiecki J, Sabatier R, Boulet V, Rinaldi JP, Mourali S, Fatouch M, El Mokhtar E, Aboujaoude G, Elbaz M, Grolleau R, Steg PG, Puel J. Comparison of direct coronary stenting with and without balloon predilatation in patients with stable angina pectoris. BET (Benefit Evaluation of Direct Coronary Stenting) Study Group. *Am J Cardiol.* 2001 Mar 15;87(6):693-8.
- Carrozza J, Kereiakes D, Caputo R, Knopf W, Rubin D, Schreiber T, Cutlip D, Popma J, Kuntz R for the EXTRA Investigators: Acute, 30-day and 6-month clinical outcome from the randomized US EXTRA trial comparing the operator-mounted Bard XT stent and the Palmaz-Schatz coronary stent. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl.):136.
- Cooke I. Finding the evidence. In: Cooke I, Sackett D (eds): *Clinical Obstetrics and Gynaecology. International Practice and Research.* Balliere. London 1996; Vol 10(4).
- Cribier A, Jolly N, Eltchaninoff H, Koning R, Baala B, Kothari M, Chan C, Letac B. Angioscopic evaluation of prolonged vs standard balloon inflations during coronary angioplasty. A randomized study. *Eur.Heart J* 1995;16(7):930-6.
- Danzi GB, Capuano C, Fiocca L, Dallavalle F, Pirelli S, Mauri L, Quaini E. Stent implantation without predilation in patients with a single, noncalcified coronary artery lesion. *Am J Cardiol.* 1999 Nov 15;84(10):1250-3, A8.
- Dirschinger J, Neumann FJ, Hausleiter J, Schühlen H, Giehl W, Pache J, Wehinger A, Elezi S, Boekstegers P, Alt E, Blasini R, Steinbeck G, Schömig A. Randomisierter, multizentrischer Vergleich 5 verschiedener Stenttypen. *Z Kardiol* 1998;87(Suppl.):39.
- Edelman ER, Rogers C. Stent-versus-stent equivalency trials : are some stents more equal than others? *Circulation.* 1999 Aug 31;100(9):896-8.
- Elbaz M, El Mokhtar E, Khalife K, Citron B, Izaaz K, Hamon M, Juliard JM, Leclercq F, Fourcade J, Lipiecki J, Sabatier R, Boulet V, Rinaldi JP, Mourali S, Fatouch M, Asmar A, Steg PG, Puel J, Carrie D. Is direct coronary stenting the best strategy for long-term outcome? Results of the multicentric randomized benefit evaluation of direct coronary stenting (BET) study. *Am Heart J.* 2002 Oct;144(4):E7.

- Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendung*. Ullstein Medical, 1999.
- Fluck DS, Chenu P, Mills P, Davies A, Street J, Paul E, Balcon R, Layton CA. Is provisional stenting the effective option? The WIDEST study (Wiktor stent in de novo stenosis). Widest Trial Investigators' Group. *Heart* 2000;84(5):522-8.
- Frey AW, Hodgson JM, Muller C, Bestehorn HP, Roskamm H. Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter: results from the randomized Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting (SIPS) trial. *Circulation* 2000;102(20):2497-502.
- Goy JJ, Eeckhout E, Stauffer JC, Vogt P, Kappenberger L. Emergency endoluminal stenting for abrupt vessel closure following coronary angioplasty: A randomized comparison of the Wiktor and Plamaz-Schatz stents. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;34:128-32.
- Han RO, Schwartz RS, Kobayashi Y, Wilson SH, Mann JT, Sketch MH, Safian RD, Lansky A, Popma J, Fitzgerald PJ, et al. Comparison of self-expanding and balloon-expandable stents for the reduction of restenosis. *Am.J Cardiol.* 2001;88(3):253-9.
- Haude M, Erbel R, Issa H, Meyer J. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:26-34.
- Heublein B, Pethig K, Maaß C, Wahlers T, Haverich A. Coronary artery stenting in cardiac allograft vascular disease. *Am Heart J* 1997;134:930-8.
- Heuser R, Lopez A, Kuntz R, Reduto L, Badger R, Coleman P, Whitlow P, Iannone LA, Safian R, Yeung A, et al. SMART: The microstent's ability to limit restenosis trial. *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2001;52(3):269-77.
- Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB. Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stents is dependent on the aggressiveness of stent implantation technique. *Am J Cardiol.* 1999 Apr 15;83(8):1170-4.
- Hoher M, Wohrle J, Grebe OC, Kochs M, Osterhues HH, Hombach V, Buchwald AB. A randomized trial of elective stenting after balloon recanalization of chronic total occlusions. *J Am.Coll.Cardiol.* 1999;34(3):722-9.
- Holmes DR, Lansky A, Kuntz R, Bell MR, Buchbinder M, Fortuna R, O'Shaughnessy CD, Popma J. The PARAGON stent study: a randomized trial of a new martensitic nitinol stent versus the Palmaz-Schatz stent for treatment of complex native coronary arterial lesions. *Am.J Cardiol.* 2000;86(10):1073-9.

- Jeremias A, Gorge G, Konorza T, Haude M, von-Birgelen C, Ge J, Simon H, Erbel R. Stepwise intravascular ultrasound (IVUS) guidance of high-pressure coronary stenting does not result in an improved acute or long-term outcome: a randomized comparison to "final-look" IVUS assessment. *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 1999;46(2):135-41.
- Kastrati A, Dirschinger J, Boekstegers P, Elezi S, Schuhlen H, Pache J, Steinbeck G, Schmitt C, Ulm K, Neumann FJ, et al. Influence of stent design on 1-year outcome after coronary stent placement: a randomized comparison of five stent types in 1,147 unselected patients. *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2000;50(3):290-7.
- Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001;103(23):2816-21.
- Kastrati A, Neumann FJ, Schömig A. Operator volume and outcome of patients undergoing coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:970-6.
- Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, von-Welser N, Pache J, Schuhlen H, Schilling T, Schmitt C, Neumann FJ. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101(21):2478-83.
- Kaufmann U, Meier B. Derzeitiger Stand der Stentimplantation. *Internist* 1997;38:20-6
- Kaufmann U, Meyer BJ. Neue Perspektiven der Koronarangioplastie. *Praxis* 1997;86:659-65.
- Kovar LI, Monrad ES, Sherman W, Kunchithapatham S, Ravi KL, Gotsis W, Silverman G, Brown DL. A randomized trial of stenting with or without balloon predilation for the treatment of coronary artery disease. *Am Heart J.* 2001 Nov;142(5):E9.
- Krumholz HM, Cohen DJ, Williams C, Baim DS, Brinker J, Cabin HS, Heuser R, Hirshfeld J, Leon MB, Moses J, Savage MP, Cleman M. Health after coronary stenting or balloon angioplasty: Results from the Stent Restenosis Study. *Am Heart J* 1997;134:337-45.
- Kuntz,-R-E; Safian,-R-D; Carrozza,-J-P; Fishman,-R-F; Mansour,-M; Baim,-D-S. The importance of acute luminal diameter in determining restenosis after coronary athrectomy or stenting. *Circulation* 1992; 86(6): 1827-35.
- Lansky AJ, Roubin GS, O'Shaughnessy CD, Moore PB, Dean LS, Raizner AE, Safian RD, Zidar JP, Kerr JL, Popma JJ, et al. Randomized comparison of GR-II stent and Palmaz-Schatz stent for elective treatment of coronary stenoses. *Circulation* 2000;102(12):1364-8.

- Le Breton H, Boschat J, Commeau P, Brunel P, Gilard M, Breut C, Bar O, Geslin P, Tirouvanziam A, Maillard L, Moquet B, Barragan P, Dupouy P, Grollier G, Berland J, Druelles P, Rihani R, Huret B, Leclercq C, Bedossa M. Randomised comparison of coronary stenting with and without balloon predilatation in selected patients. *Heart*. 2001 Sep;86(3):302-8.
- Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 2;39(1):15-21.
- Lühmann D, Siebert U, Droste S, von der Leyen, Perleth M. Konzeption zur Anpassung und Erstellung von Technologiebewertungen in der Medizin. German scientific Working Group Technology Assessment for Health Care, 1999.
- Mancini GBJ, Simon B, McGillem MJ, LeFree MT, Friedman HZ, Vogel RA. Automated quantitative coronary arteriography: Morphologic and physiologic validation vivo of a rapid digital angiographic method. *Circulation* 1987;75:452-60.
- Martinez-Elbal L, Ruiz-Nodar JM, Zueco J, Lopez-Minguez JR, Moreu J, Calvo I, Ramirez JA, Alonso M, Vazquez N, Lezaun R, Rodriguez C. Direct coronary stenting versus stenting with balloon pre-dilation: immediate and follow-up results of a multicentre, prospective, randomized study. The DISCO trial. Direct Stenting of COronary Arteries. *Eur Heart J*. 2002 Apr;23(8):633-40.
- Mehran R, Dangas G, Abizaid A, Lansky AJ, Mintz GS, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Waksman R, Stone GW, et al. Treatment of focal in-stent restenosis with balloon angioplasty alone versus stenting: Short- and long-term results. *Am.Heart J* 2001;141(4):610-4.
- Menafoglio A, Eeckhout E, Debbas N, Faivre R, Petiteau PY, Vogt P, Stauffer JC, Goy JJ. Randomised comparison of Micro Stent I with Palmaz-Schatz stent placement for the elective treatment of short coronary stenoses. *Cathet.Cardiovasc.Diagn*. 1998;43(4):403-7.
- Miketic S, Carlsson J, Tebbe U. Randomized comparison of J&J Crown stent versus NIR stent after routine coronary angioplasty. *Am.Heart J* 2001;142(5):E8.
- Moer R, Myreng Y, Molstad P, Albertsson P, Gunnes P, Lindvall B, Wiseth R, Ytre-Arne K, Kjekshus J, Golf S. Stenting in small coronary arteries (SISCA) trial. A randomized comparison between balloon angioplasty and the heparin-coated be-Stent. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 15;38(6):1598-603.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *J Am.Podiatr.Med Assoc*. 2001;91(8):437-42.

- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002 Jun 6;346(23):1773-80.
- Mudra H, di-Mario C, de-Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, Wennerblom B, Rutsch W, Voudris V, Regar E, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001;104(12):1343-9.
- Nageh T, de-Belder AJ, Thomas MR, Williams IL, Wainwright RJ. A randomised trial of endoluminal reconstruction comparing the NIR stent and the Wallstent in angioplasty of long segment coronary disease: results of the RENEWAL Study. *Am.Heart J* 2001;141(6):971-6.
- Narins CR, Holmes DR Jr, Topol EJ. A call for provisional stenting: the balloon is back! *Circulation* 1998;97:1298-305.
- Ormiston JA, Webster MW, Ruygrok PN, Elliott JM, Simmonds MB, Meredith IT, Devlin GP, Stewart JT, Dixon SR, Price S, Ellis CJ, West TM. A randomized study of direct coronary stent delivery compared with stenting after predilatation: the NIR future trial. On behalf of the NIR Future Trial Investigators. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000 Aug;50(4):377-81.
- Oxman A, Clarke M. *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.1.4 (updated October 2001). The Cochrane Collaboration, 2001.
- Poon M, Badimon JJ, Fuster V. Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality. *Lancet* 2002;359(9306):619-22.
- Reifart N, Haase J, Massa T, Preusler W, Schwarz F, Storger H, Vandormael M, Hofmann M. Randomized trial comparing two devices: the Palmaz-Schatz stent and the Strecker stent in bail-out situations. *J Interv Cardiol* 1994;7:539-47.
- Rodríguez A, Ayala F, Bernardi V, Santaera O, Marchand E, Pardiñas C, Mauvecin C, Vogel D, Harrell LC, Palacios IF on behalf of the OCBAS investigators. Optimal coronary balloon angioplasty with provisional stenting versus primary Stent (OCBAS). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1351-7.
- Rutsch W, Baumann G. Soll man Rezidive im Stent konventionell dilatieren? *Z Kardiol* 1998;87(Suppl.3):60-4.
- Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, Zhang DD, Gupta S, Mercier M, Danchin N, Bertrand B, Bassand JP. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicenter, randomized study comparing two strategies--with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. REStenosis after Ivus guided STenting. *J Am.Coll.Cardiol.* 1998;32(2):320-8.

- Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, Guagliumi G, Wijns W, Lindeboom WK, Ligthart J, de Feyter PJ, Morice MC. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RANDOMIZED study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation*. 2002 Aug 13;106(7):798-803.
- Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de-Feyter PJ. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the BELgian NETHERlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. *Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries*. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1067-74.
- Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P, Brekke M, Mangschau A, Endresen K, Kjekshus J. Stenting Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1444-51.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, Kozuma K, Van-Langenhove G, Sousa AG, Falotico R, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104(17):2007-11.
- Yoshitomi Y, Kojima S, Yano M, Sugi T, Matsumoto Y, Saotome M, Tanaka K, Endo M, Kuramochi M. Does stent design affect probability of restenosis? A randomized trial comparing Multilink stents with GFX stents. *Am Heart J* 2001;142(3):445-51.

D.2.2 Eingeschlossene Literatur

Berücksichtigte HTA-Dokumente und Meta-Analysen

- Meads C, Cummins C, Jolly K, Stevens A, Burls A, Hyde C. Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4(23).
- Perleth M & Kochs G. Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität und zur Kosten-Effektivität. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information, Band 10. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden 1999.
- Zhu MM, Feit A, Chadow H, Alam M, Kwan T, Clark LT. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2001;88(3):297-301.

Eingeschlossene RCTs

- Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction. Results from the Florence Randomized Elective Stenting Acute Coronary Occlusions (FRESCO) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1234-9.
- Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, Santoro GM, Bolognese L, Trapani M, Fazzini PF. Cost-effective analysis of primary infarct-artery stenting versus optimal primary angioplasty (the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions [FRESCO] trial). *Am.J Cardiol.* 2000;85(10):1247-9.
- Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernandez-Aviles F, Gimeno F, Colman T, Zueco J, Delcan JL, Garcia E, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am.Coll.Cardiol.* 1999;34(5):1498-506.
- Bilodeau L, Schreiber T, Hilton DJ, Rosenblum S, Mehta S, McIvor M, Krajcer Z, Wilson BH, Senerchia C, Beck LD, Pedan A. The Wallstent native coronary arteries (WIN) multicenter randomized trial: In-hospital acute results. *Circulation* 1997;96 (Suppl.):I-592-3.
- Bilodeau L, Schreiber T, Hilton DJ, Rosenblum S, Mehta S, McIvor M, Krajcer Z, Wilson BH, Senerchia C, Beck LD, Pedan A. The Wallstent native coronary arteries (WIN) multicenter randomized trial: 6 months follow-up. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl.):48.
- Buller CE, Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Barbeau G, Lazzam C, Anderson TJ, Knudtson ML, Marquis JF, Suzuki T, et al. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation* 1999;100(3):236-42.
- Buller CE, Teo KK, Carere RG, Catellier DJ, Spargias KS, Fox RS, Stewart J, Berger PB, Brown RI, Cohen EA, Dzavik V. 3-Year Clinical Outcome from the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA) Trial. *Circulation* 2000 Suppl. II-388.
- Dangas G, Ambrose JA, Rehmann D, Marmur JD, Sharma SK, Hemdal-Monsen C, Sanborn TA, Fischman DL. Balloon optimization versus stent study (BOSS): provisional stenting and early recoil after balloon angioplasty. *Am.J Cardiol.* 2000;85(8):957-61.
- di-Mario C, Moses JW, Anderson TJ, Bonan R, Muramatsu T, Jain AC, Suarez-de-Lezo J, Cho SY, Kern M, Meredith IT, et al. Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler. DESTINI Study Group (Doppler Endpoint STenting International Investigation). *Circulation* 2000;102(24):2938-44.

- Dzavik V, Carere RG, Teo KK, Knudtson ML, Marquis JF, Buller CE. An open design, multicentre, randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus stenting, with a heparin-coated stent, of totally occluded coronary arteries: rationale, trial design and baseline patient characteristics. Total Occlusion Study of Canada (TOSCA) Investigators. *Can.J Cardiol.* 1998;14(6):825-32.
- Eeckhout E, Stauffer JC, Vogt P, Debbas N, Kappenberger L, Goy JJ. Comparison of elective Wiktor stent placement with conventional balloon angioplasty for new-onset lesions of the right coronary artery. *Am Heart J* 1996;132:263-8.
- Erbel R, Haude M, Höpp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, Fischer K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsch W, Probst P, for the Restenosis Stent Study Group. Coronary artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1998;339:1672-8.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- Fluck DS, Chenu P, Mills P, Davies A, Street J, Paul E, Balcon R, Layton CA. Is provisional stenting the effective option? The WIDEST study (Wiktor stent in de novo stenosis). Widest Trial Investigators' Group. *Heart* 2000;84(5):522-8.
- George CJ, Baim DS, Brinker JA, Fischman DL, Goldberg S, Holubkov R, Kennard ED, Veltri L, Detre KM. One-year follow-up of the Stent Restenosis (STRESS I) study. *Am J Cardiol* 1998;81:860-5.
- Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N.Engl.J Med* 1999;341(26):1949-56.
- Hancock J, Thomas MR, Holmberg S, Wainwright RJ, Jewitt DE. Randomised trial of elective stenting after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty of occluded coronary arteries. *Heart* 1998;79:18-23.
- Hoher M, Wohrle J, Grebe OC, Kochs M, Osterhues HH, Hombach V, Buchwald AB. A randomized trial of elective stenting after balloon recanalization of chronic total occlusions. *J Am.Coll.Cardiol.* 1999;34(3):722-9.
- Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, von-Welser N, Neumann FJ. A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. ISAR-SMART Study Investigators. Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries. *Circulation* 2000;102(21):2593-8.

- Kiemeneij F, Serruys PW, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Albertsson P, Fajadet J, Legrand V, Materne P, Belardi J, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five-year clinical follow-up of Benestent-I trial. *J Am.Coll.Cardiol.* 2001;37(6):1598-603.
- Knight CJ, Curzen NP, Groves PH, Patel DJ, Goodall AH, Wright C, Clarke D, Oldershaw PJ, Fox KM. Stent implantation reduces restenosis in patients with suboptimal results following coronary angioplasty. *Eur.Heart J* 1999;20(24):1783-90.
- Koning R, Eltchaninoff H, Commeau P, Khalife K, Gilard M, Lipiecki J, Coste P, Bedossa M, Lefevre T, Brunel P, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for small coronary arteries: in-hospital and 6-month clinical and angiographic results. *Circulation* 2001;104(14):1604-8.
- Lafont A, Dubois-Rande JL, Steg PG, Dupouy P, Carrie D, Coste P, Furber A, Beygui F, Feldman LJ, Rahal S, et al. The French Randomized Optimal Stenting Trial: a prospective evaluation of provisional stenting guided by coronary velocity reserve and quantitative coronary angiography. F.R.O.S.T. Study Group. *J Am.Coll.Cardiol.* 2000;36(2):404-9.
- Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, Kleiman NS, Cohen EA, Booth JE, Sapp SK, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. *N.Engl.J Med* 1999;341(5):319-27.
- Lotan C, Rozenman Y, Hendler A, Turgeman Y, Ayzenberg O, Beyar R, Krakover R, Rosenfeld T, Gotsman MS. Stents in total occlusion for restenosis prevention. The multicentre randomized STOP study. The Israeli Working Group for Interventional Cardiology. *Eur.Heart J* 2000;21(23):1960-6.
- Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, Urban,P, DenHeijer P, Koch K, Simon R, Morice MC, Crean P, Bonnier H, Wijns W, Danchin N, Bourdonnec C, Morel MA. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:255-61.
- Maillard L, Hamon M, Khalife K, Steg PG, Beygui F, Guermonprez JL, Spaulding CM, Boulenc JM, Lipiecki J, Lafont A, et al. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. STENTIM-2 Investigators. *J Am.Coll.Cardiol.* 2000;35(7):1729-36.

- Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, Hammoud T, Booth JE, Sapp SK, Topol EJ. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999;100(25):2477-84.
- Masotti M, Serra A, Betriu A. Stent en lesiones coronarias de novo. Metaanálisis. *Rev Esp Cardiol* 1997;50(Suppl.2):3-9.
- Moer R, Myreng Y, Molstad P, Albertsson P, Gunnes P, Lindvall B, Wiseth R, Ytre-Arne K, Kjekshus J, Golf S. Stenting in small coronary arteries (SISCA) trial. A randomized comparison between balloon angioplasty and the heparin-coated be-Stent. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 15;38(6):1598-603.
- Park SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Cho GY, Nah DY, Park SJ. Randomized comparison of coronary stenting with optimal balloon angioplasty for treatment of lesions in small coronary arteries. *Eur Heart J* 2000;21(21):1785-9.
- Rinfret S, Grines CL, Cosgrove RS, Ho KK, Cox DA, Brodie BR, Morice MC, Stone GW, Cohen DJ. Quality of life after balloon angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. One-year results from the Stent-PAMI trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 15;38(6):1614-21.
- Rodríguez A, Ayala F, Bernardi V, Santaera O, Marchand E, Pardiñas C, Mauvecin C, Vogel D, Harrell LC, Palacios IF on behalf of the OCBAS investigators. Optimal coronary balloon angioplasty with provisional stenting versus primary Stent (OCBAS). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1351-7.
- Rodríguez A, Bernardi V, Fernández M, Mauvecin C, Ayala F, Santaera O, Martínez J, Mele E, Roubin GS, Palacios I, Ambrose JA. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty acute myocardial infarction (GRAMI trial). *Am J Cardiol* 1998;81:1286-91.
- Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, Giachero C, Zimarino M, Fontanelli A, Vassanelli C, Campolo L, Martuscelli E, Tommasini G for the Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche (GISSOC): Stent implantation versus balloon angioplasty chronic coronary occlusions: Results from the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:90-6.
- Ruygrok PN, Melkert R, Morel MA, Ormiston JA, Bar FW, Fernandez-Aviles F, Suryapranata H, Dawkins KD, Hanet C, Serruys PW. Does angiography six months after coronary intervention influence management and outcome? Benestent II Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1507-11.
- Saito S, Hosokawa G, Tanaka S, Nakamura S. Primary stent implantation is superior to balloon angioplasty in acute myocardial infarction: final results of the primary angioplasty versus stent implantation in acute myocardial infarction (PASTA) trial. PASTA Trial Investigators. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;48(3):262-8.

- Savage MP, Douglas Jr. JS, Fischman DL, Pepine CJ, King III SB, Werner JA, Bailey SR, Overlie PA, Fenton SH, Brinker JA, Leon MB, Goldberg S, Saphenous Ve De Novo Trial Investigators. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;337:740-7.
- Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I, Nobuyoshi M, Moses J, Hirshfeld J, Heuser R, Baim D, Cleman M, Brinker J, Gebhardt S, Goldberg S. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:307-11.
- Scheller B, Hennen B, Severin-Kneib S, Ozbek C, Schieffer H, Markwirth T. Long-term follow-up of a randomized study of primary stenting versus angioplasty in acute myocardial infarction. *Am.J Med* 2001;110(1):1-6.
- Serruys PW, de-Bruyne B, Carlier S, Sousa JE, Piek J, Muramatsu T, Vrints C, Probst P, Seabra-Gomes R, Simpson I, et al. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) II Study Group. *Circulation* 2000;102(24):2930-7.
- Serruys PW, DeJaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
- Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA, for the Benestent Study Group: Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352:673-81.
- Sievert H, Rohde S, Utech A, Schulze R, Scherer D, Merle H, Ensslen R, Schrader R, Spies H, Fach A. Stent or angioplasty after recanalization of chronic coronary occlusions? (The SARECCO Trial). *Am.J Cardiol.* 1999;84(4):386-90.
- Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Mølsted P, Albertsson P, Mangschau A, Endresen K, Kjekshus J. Sustained benefit of stenting chronic coronary occlusion: Long-term clinical follow-up of the Stenting Chronic Coronary Occlusion (SICCO) Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:305-10.
- Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P, Brekke M, Mangschau A, Endresen K, Kjekshus J. Stenting Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1444-51.

- Suryapranata H, Ottervanger JP, Nibbering E, van't-Hof AW, Hoorntje JC, de-Boer MJ, Al MJ, Zijlstra F. Long term outcome and cost-effectiveness of stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction. *Heart* 2001;85(6):667-71.
- Suryapranata H, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2502-5.
- The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998;352(9122):87-92.
- Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, Talley D, Sapp S, Booth J, Cabot CF, et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999;354(9195):2019-24.
- Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Giofrè PA. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997;336:817-22.
- Weaver WD, Reisman MA, Griffin JJ, Buller CE, Leimgruber PP, Henry T, D'Haem C, Clark VL, Martin JS, Cohen DJ, et al. Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. *Lancet* 2000;355(9222):2199-203.
- Witkowski A, Ruzyllo W, Gil R, Gorecka B, Purzycki Z, Kosmider M, Polonski L, Lekston A, Gasior M, Zmudka K, et al. A randomized comparison of elective high-pressure stenting with balloon angioplasty: six-month angiographic and two-year clinical follow-up. On behalf of AS (Angioplasty or Stent) trial investigators. *Am.Heart J* 2000;140(2):264-71.

D.2.3 Ausgeschlossene Literatur

- Bethencourt A, Zueco J, Goicolea J, Angel J, Calvo I, Hernandez JM, Melgarez R, Vazques N, Garcia JM, Seabra R, Gama V, Gaia H, Alfonso F. Hospital Results and Acute Angiographic Data of the Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty versus Elective Stenting, Randomized Study. *Circulation* 2000 Suppl. II-365.
- Chauhan A, Penn IM, Ricci DR, Buller CE, Almond DG, Lazzam C, Marquis J, Webb JG, Roy L, Barbeau G, O'Neill C, Rizo L, Wong C, Foley JB, Brown RIG, Sridhar K, Fischman DL. Coronary Artery Stenting Reduces Late Clinical Events in restenosis Lesions: Final Results from the Trial of Angioplasty and Stents in Canada (TASC I). *Heart* 1996 Vol.75; Suppl. I p.45.

- Doucet S. Long Term Results of the SISA Study. JACC 2001 Suppl. p.79A.
- Garcia E, Gomez-Recio M, Moreno R, Pasalodos J, Bethancourt A, Zueco J, Iniquez A. Stents Reduces Restenosis in small Vessels. Results of the RAP Study. JACC 2001 Suppl. p.17A.
- Guerin Y, Chevalier B, Durand P, Geslin P, Saudemont JP, Bedossa M, Bassand JP, Valette B, Commeau P, Grenot C. The CORSICA Trial: a short and mid-term outcome. EurHeart J 1998 Suppl. p.471.
- Hanekamp CEE, Koolen JJ, Heyer PD, Schalij MJ, Piek JJ, Bär FWHM, Bonnier HJRM. A Randomised Comparison Between Balloon Angioplasty and Elective Stent Implantation in Venous Bypass Grafts; The Venestent Study. JACC 2000 Suppl. 9A.
- Jacksch R, Niehues R, Knobloch W, Schiele T. PTCA versus Stenting in Acute Myocardial Infarction (AMI). Circulation 1998 Suppl. I-307.
- Kawaschima A, Ueda K, Nishida Y, Inoue N, Tanaka S, Kawamoto A, Miyazaki H, Tanaka N, Kato O, Okada T, Furukawa K, Tamai H. Quantitative Angiographic Analysis of Restenosis of Primara Stenting using Wiktor Stent for Acute Myocardial Infarction: Results from a Multicenter Randomised PRISAM Study. Circulation 1999 Suppl. I-856.
- Lefevre T, Benslimane A, Premchand RK, Louvard Y, Dumas P, Loubeyre C, Guillard N, Piechaud JF, Morice MC. Treatment of In-Stent Restenosis. Shall We Balloon or Stent the Stent? A Prospective Single Center Randomized Study. JACC 2001 Suppl. p.85A.
- Mahdi NA, Lopez JC, Leon MN, Pathan A, Harrell LC, Palacios IF. Primary Stenting in Acute Myocardial Infarction: A Comparison with Primary PTCA with Stent Bail-out. Circulation 1997 Suppl. I-327.
- Moer R, Myreng Y, Molstad P, Ytre-Arne K, Sirnes PA, Golf S. Stenting small coronary arteries using two second-generation slotted tube stents: acute and six-month clinical and angiographic results. Catheter.Cardiovasc.Interv. 2000;50(3):307-13.
- Penn IM, Ricci DR, Almond DG, Lazzam C, Marquis JF, Webb JG, Roy L, Barbeau G, O'Neill JO, Rake R, Wong C, Foley JB, Brown RIG, Sridhar K, Fischman DL. Coronary Artery Stenting Reduces Restenosis: Final Results from the Trial of Angioplasty and Stents in Canada (TASC I). Circulation 1995 Suppl. I-279-80.
- Sato Y, Nosaka H, Kimura T, Nobuyoshi M. Randomised Comparison of Balloon Angioplastiy versus Coronary Stent Implantation for Total Occlusion. JACC 1996 Suppl. p.152A (und personal Correspondence).

- Schalij MJ, Doucet S, Hilton D, Vrolix M, de Bruyne B, Bilodeau L, Udaychalem W, Chenu P. The SISA Study: A Randomised Comparison of Balloon Angioplasty and Stents to Prevent Restenosis in Small Arteries: 6 Month Angiographic and 12 Month Clinical Outcome. *Circulation* 2000 Suppl. II-663.
- Schiele F, Commeau F, Gilard M, Ming Liu P, Bosch J, Bessand JP. Intravascular Guided Balloon Angioplasty Compared with Systematic Stent Implantation. Intermediate and 30 Days Results of the Multicenter, Randomised Balon Equivalent to Stent Study (BEST). *Circulation* 2000 Suppl. II-664.
- Schwimmbeck PL, Spencker S, Hohmann C, Horstkotte D, Behrens S, Pauschinger M, Morguet A, Kuersten B, Piper C, Schultheiss HP. Results from The Berlin Study in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2000 Suppl. II-813.
- Serruys PW, Foley DP, Suttorp MJ, Rensing BJ, Suryapranata H, Materne P, van den Bos A, Benit E, Anzuini A, Rutsch W, Legrand V, Dawkins K, Cobough M, Bressers M, Backx B, Wijns W, Colombo A.. A randomized comparison of the value of additional stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions (ADVANCE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 6; 39(3):393-9.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 28;346(13):957-66.
- Tamai H, Tsuchikane E, Suzuki T, Nishikawa H, Aizawa T, Fujii K, Nozaki Y, Kyo E, Kobayashi T, Reiber J, van Weert AWM, Berger PB. Mayo-Lapan Investigation for Chronic Total Occlusions (MAJIC). *Circulation* 1998 Suppl. I-639-40.
- Zueco J, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, Goicolea J, Cequier A, Gomez-Recio M, Angel J, Auge JM, Seabra-Gomes R, Alfonso F. For the RIBS Investigators. Elective coronary Stenting versus Balloon Angioplasty for Patients with In-Stent restenosis: Hospital Results of a Multicenter Randomized Trial. *Eur Heart J* 2000 Suppl. p.396.

D.3 Literatur zum gesundheitsökonomischen Teil

D.3.1 Allgemeine Literatur

- Adele C., Vaitkus P. T., Wells S. K., Zehnacker J. B. (1998). Cost advantages of an ad hoc angioplasty strategy. *Journal of the American College of Cardiology* 31 (2): 321-325.
- Ahmad M. (1999). Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapies. Coronary stents: a health system perspective. *American Heart Journal* 137 (5): S142-144.
- Antoniucci D., Valenti R., Moschi G., Santoro G. M., Bolognese L., Trapani M., Faz-zini P. F. (2000). Cost-effective analysis of primary infarct-artery stenting versus optimal primary angioplasty (the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions [FRESCO] trial). *American Journal of Cardiology* 85 (10): 1247-1249.
- Baer F. M., Erdmann E. (2001). Endoluminale Bestrahlung der Koronararterien--
Ökonomische Aspekte vor klinischer Sicherheit? *Deutsche Medizinische Wochen-schrift* 126 (15): 439.
- Beck J. R., Pauker S. G. (1983). The Markov Process in Medical Prognosis. *Medical Decision Making* 3: 419-458.
- Berry E., Kelly S., Hutton J., Lindsay H. S., Blaxill J. M., Evans J. A., Connelly J., Tisch J., Walker G. C., Sivananthan U. M., Smith M. A. (2000a). Intravascular ul-trasound-guided interventions in coronary artery disease: a systematic literature review, with decision-analytic modelling, of outcomes and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment (Southampton, UK)* 4 (35): 1-117.
- Berry E., Kelly S., Hutton J., Lindsay H. S. J., Blaxill J. M., Evenas J. A., Connelly J., Tisch J., Walker G. C., Sivananthan U. M., Smith M. A. (2000b). Intravascular ul-trasound-guided interventions in coronary artery disease: a systematic literature review, with decision-analytic modelling, of outcomes and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* 4 (35).
- Booth-Clibborn N., Packer C., Stevens A. (2000). Health technology diffusion rates. Statins, coronary stents, and MRI in England. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 16 (3): 781-786.
- Bourassa M. G. (2000). Clinical trials of coronary revascularization: coronary angio-plasty vs. coronary bypass grafting. *Current Opinion in Cardiology* 15 (4): 281-286.
- Briguori C., Sheiban I., De Gregorio J., Anzuini A., Montorfano M., Pagnotta P., Mar-sico F., Leonardo F., Di Mario C., Colombo A. (1999). Direct coronary stenting without predilation. *Journal of the American College of Cardiology* 34 (7): 1910-1915.

- Calver A. L., Blows L. J., Harmer S., Dawkins K. D., Gray H. H., Morgan J. H., Simpson I. A. (2000). Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *American Heart Journal* 140 (3): 483-491.
- Cannon C. P. (1999). Incorporating platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in critical pathways: unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical Cardiology* 22 (8 Suppl): IV30-36.
- Cantor W. J., Peterson E. D., Popma J. J., Zidar J. P., Sketch M. H., Jr., Tchong J. E., Ohman E. M. (2000). Provisional stenting strategies: systematic overview and implications for clinical decision-making. *Journal of the American College of Cardiology* 36 (4): 1142-1151.
- Carrie D., Khalife K., Citron B., Izaaz K., Hamon M., Juiliard J. M., Leclercq F., Fourcade J., Lipiecki J., Sabatier R., Boulet V., Rinaldi J. P., Mourali S., Fatouch M., El Mokhtar E., Aboujaoude G., Elbaz M., Grolleau R., Steg P. G., Puel J., Benefit Evaluation of Direct Coronary Stenting Study G. (2001). Comparison of direct coronary stenting with and without balloon predilatation in patients with stable angina pectoris. BET (Benefit Evaluation of Direct Coronary Stenting) Study Group. *American Journal of Cardiology* 87 (6): 693-698.
- Cohen D. J. (1999). Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapies. Evaluation of the cost-effectiveness of coronary stenting: a societal perspective. *American Heart Journal* 137 (5): S133-137.
- Cohen D. J., Baim D. S. (1995). Coronary stenting: costly or cost-effective? *Journal of Invasive Cardiology* 7 (Suppl A): 36A-42A.
- Cohen D. J., Becker E. R., Culler S. D., Ellis S., Green L. M., Schnitzler R. N., Simon A. W., Weintraub W. S. (2000). Impact of patient characteristics, complications, and facility volume on the costs and time of cardiac catheterization and coronary angioplasty in 70 catheterization laboratories. *American Journal of Cardiology* 86 (6): 595-601.
- Cohen D. J., Breall J. A., Ho K. K., Kuntz R. E., Goldman L., Baim D. S., Weinstein M. C. (1994a). Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single-vessel coronary disease. Use of a decision-analytic model. *Circulation* 89 (4): 1859-1874.
- Cohen D. J., Breall J. A., Ho K. K., Kuntz R. E., Goldman L., Baim D. S., Weinstein M. C. (1994b). Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single-vessel coronary disease. Use of a decision-analytic model. *Circulation* 89 (4): 1859-1874.

- Cohen D. J., Krumholz H. M., Sukin C. A., Ho K. K., Siegrist R. B., Cleman M., Heuser R. R., Brinker J. A., Moses J. W., Savage M. P. (1995). In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. Results from a randomized clinical trial. Stent Restenosis Study Investigators. *Circulation* 92 (9): 2480-2487.
- Cohen E. A., Young W., Slaughter P. M., Oh P., Naylor C. D. (1999). Trends in clinical and economic outcomes of coronary angioplasty from 1992 to 1995: a population-based analysis. *American Heart Journal* 137 (6): 1012-1018.
- Dick R., Popma J., Muller D., Berek K., Topol E. (1991). In-hospital costs associated with new percutaneous coronary devices. *Am J Cardiol* 68: 879-885.
- Dupouy P., Teiger E., Garot P., Pelle G., Aptecar E., Belardi A., el Amine S., Pernes J. M., Dubois-Rande J. L. (1999). La physiologie de la circulation coronaire et l'angioplastie: utopie ou realite clinique? *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 92 (11 Suppl): 1691-1697.
- EPISTENT-Investigators (1998). Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 352 (9122): 87-92.
- Erbel R., Engel H., Kübler W., Meinertz T., Neuhaus K., Sauer G., Strauer B., Bonzel T., Ewen K., Kreislaufforschung D. G. f. K.-H.-u. (1997). Richtlinien der interventionalen Koronartherapie, herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. *Zeitschrift für Kardiologie* 2001: 1040-1063.
- Farshid A., Leong B., Pitney M., McCredie R. M., Allan R. (1999). Impact of an aggressive stenting strategy on initial and one-year follow-up costs in patients undergoing coronary angioplasty. *Australian & New Zealand Journal of Medicine* 29 (2): 243-248.
- Ferraris V. A., Ferraris S. P. (2001). Cost-effectiveness of minimally invasive cardiac operations. *Heart Surgery Forum* 4 (Suppl 1): S30-34.
- Fischman D. L., Leon M. B., Baim D. S., Schatz R. A., Savage M. P., Penn I., Detre K., Veltri L., Ricci D., Nobuyoshi M. (1994). A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *New England Journal of Medicine* 331 (8): 496-501.
- Gandhi M. M., Dawkins K. D. (1999). Fortnightly review: Intracoronary stents. *Bmj* 318 (7184): 650-653.

- Garachemani A. R., Kaufmann U., Fleisch M., Meier B. (1998). Prolonged heparin after uncomplicated coronary interventions: a prospective, randomized trial. *American Heart Journal* 136 (2): 352-356.
- Gold M. R., Siegel J. E., Russell L. B., Weinstein M. C. (1996). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, New York.
- Goy J. J., Eeckhout E. (1998). Intracoronary stenting. *Lancet* 351 (9120): 1943-1949.
- Harper R. W., Sampson K. D., See P. L., Kealey J. L., Meredith I. T. (2000). Costs, charges and revenues of elective coronary angioplasty and stenting: the public versus the private system. *Medical Journal of Australia* 173 (6): 296-300.
- Heuser R., Houser F., Culler S. D., Becker E. R., Battaglia S. L., Tarkington L., Simon A. W. (2000). A retrospective study of 6,671 patients comparing coronary stenting and balloon angioplasty. *Journal of Invasive Cardiology* 12 (7): 354-362.
- Hillegass W. B., Newman A. R., Raco D. L. (1999). Economic issues in glycoprotein IIb/IIIa receptor therapy. *American Heart Journal* 138 (1 Pt 2): S24-32.
- Hlatky M., Rogers W., Johnstone I., al. e. (1997). Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. *New England Journal of Medicine* 336: 92-99.
- Hoher M., Hombach V. (1998). Klinische und ökonomische Kosten-Nutzen-Relation bei der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Zeitschrift für Kardiologie* 87 (Suppl 2): 8-19.
- Hunink M. G., Glasziou P. P., Siegel J. E., Weeks J. C., Pliskin J. S., Elstein A. S., Weinstein M. C. (2001). *Decision making in health and medicine. Integrating evidence and values*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Ikeda S., Bosch J., Banz K., Schneller P. (2000). Economic outcomes analysis of stenting versus percutaneous transluminal coronary angioplasty for patients with coronary artery disease in Japan. *Journal of Invasive Cardiology* 12 (4): 194-199.
- Karoff M. (1998). Herz-Kreislauf-Erkrankungen am Beispiel der koronaren Herzkrankheit und des akuten Myokardinfarktes. In: *Das Public Health Buch Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore*, pp. 430-440.
- Kastrati A., Schomig A., Elezi S., Schühlen H., Dirschinger J., Hadamitzky M., Wehinger A., Hausleiter J., Walter H., Neumann F. J. (1997). Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *Journal of the American College of Cardiology* 30 (6): 1428-1436.
- Kelion A. D., Banning A. P., Boulton B., Gribbin B. (1999). Coronary stenting in routine interventional practice. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 33 (2): 157-160.

- Kereiakes D. J., Obenchain R. L., Barber B. L., Smith A., McDonald M., Broderick T. M., Runyon J. P., Shimshak T. M., Schneider J. F., Hattemer C. R., Roth E. M., Whang D. D., Cocks D., Abbottsmith C. W. (2000). Abciximab provides cost-effective survival advantage in high-volume interventional practice. *American Heart Journal* 140 (4): 603-610.
- Kern M. J., de Bruyne B., Pijls N. H. (1997). From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *Journal of the American College of Cardiology* 30 (3): 613-620.
- Kobayashi Y., De Gregorio J., Yamamoto Y., Komiyama N., Miyazaki A., Masuda Y. (2000). Cost analysis between stent and conventional balloon angioplasty. *Japanese Circulation Journal* 64 (3): 161-164.
- Kochs G., Welte R., Leidl R. (1999). Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit: Systematische Übersicht zur Kosten-Effektivität. In: *Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit: Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität und zur Kosten-Effektivität. Systematischer gesundheitsökonomischer Review. Aufbau einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik Deutschland.*, Perleth M, Kochs G, (Hrsg.). Nomos, Baden-Baden.
- Kong D. F., Blazing M. A., O'Connor C. M. (1999). The health care burden of unstable angina. *Cardiology Clinics* 17 (2): 247-261.
- Kotzerke J., Hanke H., Hoher M. (2000). Endovascular brachytherapy for the prevention of restenosis after angioplasty. *European Journal of Nuclear Medicine* 27 (2): 223-236.
- Kuntz K. M., Fleischmann K. E., Hunink M. G., Douglas P. S. (1999). Cost-effectiveness of diagnostic strategies for patients with chest pain. *Annals of Internal Medicine* 130 (9): 709-718.
- Leidl R. (1998). Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In: *Das Public Health Buch*, Schwarz FW BB, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, (Hrsg.). Urban & Schwarzenberg.
- Leidl R., v.Schulenburg J.-M., Wasem J. (1999). Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive, Vol 9. Nomos, Baden-Baden.
- Lühmann D., Siebert U., Droste S., von der Leyen U., Perleth M. (1999). Konzeption zur Anpassung und Erstellung von Technologiebewertungen in der deutschen Arbeitsgruppe Verfahrensbewertung in der Medizin. In: *Toolkit. Informationsmaterial für Verfasser von HTA-Berichten*. Hannover: German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care.

- Mann T., Cowper P. A., Peterson E. D., Cubeddu G., Bowen J., Giron L., Cantor W. J., Newman W. N., Schneider J. E., Jobe R. L., Zellinger M. J., Rose G. C. (2000). Transradial coronary stenting: comparison with femoral access closed with an arterial suture device. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 49 (2): 150-156.
- Mark D. B., Harrington R. A., Lincoff A. M., Califf R. M., Nelson C. L., Tsiatis A. A., Buell H., Mahaffey K. W., Davidson-Ray L., Topol E. J. (2000). Cost-effectiveness of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with eptifibatide in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 101 (4): 366-371.
- Marshall P. R. (1999). Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapies. Coronary stents: an industry perspective. *American Heart Journal* 137 (5): S138-141.
- Marso S. P., Ellis S. G., Raymond R. (1999). Intracoronary stenting: an overview for the clinician. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 66 (7): 434-442.
- Meads C., Cummins C., Jolly K., Stevens A., Burls A., Hyde C. (2000). Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment (Southampton, UK)* 4 (23): 1-153.
- Neumann F., Walter H., Schmitt C., Alt E., Schomig A. (1995). Coronary stenting as an adjunct to direct balloon angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 92(Suppl I): I609.
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2000). *OECD Health Data 2000 - Comparative Analysis of 29 Countries*. Paris: OECD/CREDES.
- Oinonen M. J., Akhras K. S., Chen C., Matuszewski K. A., Vlasses P. H. (2000). Clinical and economic outcomes of coronary angioplasty alone or in combination with stents in academic health centers: A retrospective database analysis. *Value in Health* 3 (4): 253-260.
- Ormiston J. A., Webster M. W., Ruygrok P. N., Elliott J. M., Simmonds M. B., Meredith I. T., Devlin G. P., Stewart J. T., Dixon S. R., Price S., Ellis C. J., West T. M. (2000). A randomized study of direct coronary stent delivery compared with stenting after predilatation: the NIR future trial. On behalf of the NIR Future Trial Investigators. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 50 (4): 377-381; discussion 382-373.
- Panchamukhi V. B., Flaker G. C. (2000). Should interventional cardiac catheterization procedures take place at the time of diagnostic procedures? *Clinical Cardiology* 23 (5): 332-334.
- Parisi A., Folland E., Hartigan P. (1992). A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single vessel coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 326 (1): 10-16.

- Parmley W. W. (1999). Cost-effectiveness of reperfusion strategies. *American Heart Journal* 138 (2 Pt 2): S142-152.
- Peterson E. D., Cowper P. A., DeLong E. R., Zidar J. P., Stack R. S., Mark D. B. (1999). Acute and long-term cost implications of coronary stenting. *Journal of the American College of Cardiology* 33 (6): 1610-1618.
- Pfund A., Wendland G., Baer F., Lauterbach K., Hopp H. W. (2000). Die Stentimplantation als initiale koronarinterventionelle Therapie? Ein theoretisches Modell zur klinischen und ökonomischen Konsequenz der In-Stent-Restenose. *Herz* 25 (5): 495-501.
- Pocock S. J., Henderson R. A., Rickards A. F., Hampton J. R., King S. B., 3rd, Hamm C. W., Puel J., Hueb W., Goy J. J., Rodriguez A. (1995). Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 346 (8984): 1184-1189.
- PRICE Investigators (2001). Comparative 30-day economic and clinical outcomes of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use during elective percutaneous coronary intervention: Prairie ReoPro versus Integrilin Cost Evaluation (PRICE) Trial. *American Heart Journal* 141 (3): 402-409.
- Rocha-Singh K. J., McShane K. J., Ligon R., Sung C. H. (2000). One-year clinical outcomes and relative costs of primary infarct artery stenting versus angioplasty following systemic thrombolysis for acute myocardial infarction. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 49 (2): 135-141.
- Rodriguez A., Ayala F., Bernardi V., Santaera O., Marchand E., Pardinias C., Mauvecin C., Vogel D., Harrell L. C., Palacios I. F. (1998). Optimal coronary balloon angioplasty with provisional stenting versus primary stent (OCBAS): immediate and long-term follow-up results. *Journal of the American College of Cardiology* 32 (5): 1351-1357.
- Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2001). Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band III: Über-, Unter- und Fehlversorgung. Gutachten 2000/2001. Ausführliche Zusammenfassung Bonn.
- Santoro G. M., Bolognese L. (2001). Coronary stenting and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 141 (2 Suppl): S26-35.
- Schiele T., Siebert U., Cohen D., Klauss V. (2001). Die Problematik der chronischen koronaren Restenose unter klinischem und ökonomischem Gesichtspunkt - Potenzial der intrakoronaren Brachytherapie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126 (15): 440-444.
- Schöffski O., Schulenburg Graf v. d. J. M. (2000). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, 2. edn. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.

- Serruys P. W., de Bruyne B., Carlier S., Sousa J. E., Piek J., Muramatsu T., Vrints C., Probst P., Seabra-Gomes R., Simpson I., Voudris V., Gurne O., Pijls N., Belardi J., van Es G. A., Boersma E., Morel M. A., van Hout B. (2000). Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) II Study Group. *Circulation* 102 (24): 2930-2937.
- Serruys P. W., de Jaegere P., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G., Emanuelsson H., Marco J., Legrand V., Materne P. (1994). A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *New England Journal of Medicine* 331 (8): 489-495.
- Serruys P. W., Emanuelsson H., van der Giessen W., Lunn A. C., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G., Suryapranata H., Legrand V., Goy J. J., Materne P., Bonnier H., Morice M. C., Fajadet J., Belardi J., Colombo A., Garcia E., Ruygrok P., de Jaegere P., Morel M. A. (1996). Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 93 (3): 412-422.
- Serruys P. W., Unger F., Sousa J. E., Jatene A., Bonnier H. J., Schonberger J. P., Buller N., Bonser R., van den Brand M. J., van Herwerden L. A., Morel M. A., van Hout B. A., Arterial Revascularization Therapies Study G. (2001). Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *New England Journal of Medicine* 344 (15): 1117-1124.
- Serruys P. W., Unger F., van Hout B. A., van den Brand M. J., van Herwerden L. A., van Es G. A., Bonnier J. J., Simon R., Cremer J., Colombo A., Santoli C., Vandormael M., Marshall P. R., Madonna O., Firth B. G., Breeman A., Morel M. A., Hugenholtz P. G. (1999). The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Seminars in Interventional Cardiology* 4 (4): 209-219.
- Serruys P. W., van Hout B., Bonnier H., Legrand V., Garcia E., Macaya C., Sousa E., van der Giessen W., Colombo A., Seabra-Gomes R., Kiemeneij F., Ruygrok P., Ormiston J., Emanuelsson H., Fajadet J., Haude M., Klugmann S., Morel M. A. (1998). Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 352 (9129): 673-681.
- Siebert U. (2002). Entscheidungsanalysen in der Praxis. In: Evidenz-basierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag, Perleth M, Antes G, (Hrsg.). MMV Medizin, München, pp. 100-113.

- Siebert U. (2003a). Entscheidungsanalytische Modelle zur Sicherung der Übertragbarkeit internationaler Evidenz aus HTA auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems: HTA-Methodenreport im Auftrag der deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DIMDI / Bundesministerium für Gesundheit). Zur Veröffentlichung eingereicht.
- Siebert U. (2003b). Transparente Entscheidungen in Public Health mittels systematischer Entscheidungsanalyse. In: Das Public Health Buch. Gesundheit fördern, Krankheit verhindern, Schwartz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, Walter U, (Hrsg.). Urban & Fischer, München.
- Siebert U. (2003c). The use of decision analysis in health economic evaluation [German]. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 34 (2): 112-124.
- Siebert U. (2003d). When Should Decision-Analytic Modelling Be Used in the Economic Evaluation of Health Care? European Journal of Health Economics 4 (3): (im Druck).
- Siebert U., Aidelsburger P., Peeters J., Regar E., N. M., Klauss K., Rieber J., Corzilius M., Wasem J. (2002a). Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen. Systematischer gesundheitsökonomischer Review. Aufbau einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik Deutschland. - im Druck -. Nomos, Baden-Baden.
- Siebert U., Behrend C., Mühlberger N., Wasem J., Greiner W., v. d. Schulenburg J.-M., Welte R., Leidl R. (1999a). Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In: Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive, Leidl R, v. d. Schulenburg JM, Wasem J, (Hrsg.). Nomos, Baden-Baden.
- Siebert U., Cohen D., Kuntz K. M. (2002b). Clinical and economic evaluation of coronary pressure measurement in patients with unclear coronary stenosis. The role of Markov Models in the development of clinical guidelines. Drug Research 52 (4): 38, Suppl.
- Siebert U., Kurth T. (2000). Lebensqualität als Parameter von medizinischen Entscheidungsanalysen. In: Lebensqualitätsforschung und Gesundheitsökonomie in der Medizin, Ravens-Sieberer U, Cieza A, von Steinbüchel N, Bullinger M, (Hrsg.). Ecomed, Landsberg.
- Siebert U., Mühlberger N., Behrend C., Wasem J. (1999b). Technology Assessment for Health Care: A tool for explicitly evaluating economic studies. GMDS-Tagungsband 1999. In: Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. GMDS '99. 44. Jahrestagung der GMDS in Heidelberg September 1999, GMDS, (Hrsg.). MMV Medizin, München.

- Siebert U., Mühlberger N., Schöffski O. (2000). Formale Entscheidungsanalyse. In: Gesundheitsökonomische Evaluationen, Schöffski O, Graf v. d. Schulenburg J-M, (Hrsg.). Springer, Berlin.
- Sonnenberg F. A., Beck J. R. (1993). Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making* 13 (4): 322-338.
- Suryapranata H., Ottervanger J. P., Nibbering E., van't Hof A. W., Hoorntje J. C., de Boer M. J., Al M. J., Zijlstra F. (2001). Long term outcome and cost-effectiveness of stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction. *Heart* 85 (6): 667-671.
- Szucs T. D. (1999). Medical economic considerations of coronary stenting. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 129 (45): 1701-1711.
- Talley J. D. (1998). Percutaneous coronary intervention versus thrombolysis: the ongoing debate. *Journal of the Arkansas Medical Society* 95 (5): 191-196.
- Topol E. J., Mark D. B., Lincoff A. M., Cohen E., Burton J., Kleiman N., Talley D., Sapp S., Booth J., Cabot C. F., Anderson K. M., Califf R. M. (1999b). Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 354 (9195): 2019-2024.
- Vaitkus P. T., Adele C., Wells S. K., Zehnacker J. P. (1998). The evolving costs of intracoronary stents. *American Heart Journal* 136 (1): 132-135.
- van Dijk D., Nierich A. P., Eefting F. D., Buskens E., Nathoe H. M., Jansen E. W., Borst C., Knape J. T., Bredee J. J., Robles de Medina E. O., Grobbee D. E., Diephuis J. C., de Jaegere P. P. (2000). The Octopus Study: rationale and design of two randomized trials on medical effectiveness, safety, and cost-effectiveness of bypass surgery on the beating heart. *Controlled Clinical Trials* 21 (6): 595-609.
- Wasem J. (1999). QALY-League Tables - ein Weg zu mehr Ergebnisorientierung im Gesundheitswesen? In: Das Gesundheitswesen in Deutschland: Von der Kosten- zur Nutzenorientierung. Gesundheitswissenschaftliche Analysen, Laaser U, Schwalbe A, (Hrsg.). Verlag Hans Jacobs, Lage, pp. 105-115.
- Wasem J., Siebert U. (1999). Gesundheitsökonomische Parameter einer Evidence-based medicine. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 93 (6): 427-436.
- Weaver W. D., Reisman M. A., Griffin J. J., Buller C. E., Leimgruber P. P., Henry T., D'Haem C., Clark V. L., Martin J. S., Cohen D. J., Neil N., Every N. R. (2000). Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. *Lancet* 355 (9222): 2199-2203.

- Webb J. G. (2000). Is the "direct" approach best? *Journal of Invasive Cardiology* 12 (4): 203-205.
- Weinstein M. C. (1999). High-priced technology can be good value for money. *Ann Intern Med* 130: 857-858.
- Weinstein M. C., Fineberg H. V., Elstein A. S., Frazier H. S., Neuhauser D., Neutra R. R., McNeil B. J. (1980). *Clinical Decision Analysis*, 1st edn. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- Weinstein M. C., Siegel J. E., Gold M. R., Kamlet M. S., Russell L. B. (1996). Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 276 (15): 1253-1258.
- Weintraub W. S., Culler S., Boccuzzi S. J., Cook J. R., Kosinski A. S., Cohen D. J., Burnette J. (1999). Economic impact of GPIIB/IIIA blockade after high-risk angioplasty: results from the RESTORE trial. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 34 (4): 1061-1066.
- Welte R., Leidl R. (1999). Übertragung der Ergebnisse ökonomischer Evaluationsstudien aus dem Ausland auf Deutschland: Probleme und Lösungsansätze. In: *Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive*, Leidl R, von der Schulenburg J-M, Wasem J, (Hrsg.). Nomos, Baden-Baden.
- Werner G. S., Figulla H. R. (2001). PTCA bei akutem Herzinfarkt?--Pro. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126 (6): 156.
- Wilentz J. R., Mishkel G., McDermott D., Ravi K., Fox J. T., Reimers C. D., Maydick S. (1999). Outpatient coronary stenting: femoral approach with vascular sealing. *Herz* 24 (8): 624-633.
- Wong J. B., Sonnenberg F. A., Salem D. N., Pauker S. G. (1990). Myocardial revascularization for chronic stable angina. Analysis of the role of percutaneous transluminal coronary angioplasty based on data available in 1989. *Annals of Internal Medicine* 113 (11): 852-871.
- Yock C. A., Boothroyd D. B., Owens D. K., Winston C., Hlatky M. A. (2000). Projected long-term costs of coronary stenting in multivessel coronary disease based on the experience of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *American Heart Journal* 140 (4): 556-564.
- Zwart van Rijkom J. E. F., Klungel O. H., Leufkens H. G. M., Broekmans A. W., Schrijver van Velthoven S., Umans V. A. (2001). Costs and effects of combining stenting and abciximab (ReoProR) in daily practice. *International Journal of Cardiology* 77 (2-3): 299-303.

D.3.2 Eingeschlossene Studien

- Cohen DJ. Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapies. Evaluation of the cost-effectiveness of coronary stenting: a societal perspective. *American Heart Journal* 1999; 137;5:S133-7.
- Farshid A, Leong B, Pitney M, McCredie RM, Allan R. Impact of an aggressive stenting strategy on initial and one-year follow-up costs in patients undergoing coronary angioplasty. *Australian & New Zealand Journal of Medicine* 1999; 29;2:243-8.
- Ikeda S, Bosch J, Banz K, Schneller P. Economic outcomes analysis of stenting versus percutaneous transluminal coronary angioplasty for patients with coronary artery disease in Japan. *Journal of Invasive Cardiology* 2000; 12;4:194-9.
- Kobayashi Y, De Gregorio J, Yamamoto Y, Komiyama N, Miyazaki A, Masuda Y. Cost analysis between stent and conventional balloon angioplasty. *Japanese Circulation Journal* 2000; 64;3:161-4.
- Meads C, Cummins C, Jolly K, Stevens A, Burls A, Hyde C. Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment (Southampton, UK)* 2000; 4;23:1-153.
- Oinonen MJ, Akhras KS, Chen C, Matuszewski KA, Vlasses PH. Clinical and economic outcomes of coronary angioplasty alone or in combination with stents in academic health centers: A retrospective database analysis. *Value in Health* 2000; 3;4:253-260.
- Peterson ED, Cowper PA, DeLong ER, Zidar JP, Stack RS, Mark DB. Acute and long-term cost implications of coronary stenting. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 33;6:1610-8.
- Pfund A, Wendland G, Baer F, Lauterbach K, Hopp HW. Die Stentimplantation als initiale koronarinterventionelle Therapie? Ein theoretisches Modell zur klinischen und ökonomischen Konsequenz der In-Stent-Restenose. *Herz* 2000; 25;5:495-501.
- Rodriguez A, Ayala F, Bernardi V, et al. Optimal coronary balloon angioplasty with provisional stenting versus primary stent (OCBAS): immediate and long-term follow-up results. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 32;5:1351-7.
- Serruys PW, de Bruyne B, Carlier S, et al. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) II Study Group. *Circulation* 2000; 102;24:2930-7.

- Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999; 354;9195:2019-24.
- Weaver WD, Reisman MA, Griffin JJ, et al. Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. *Lancet* 2000; 355;9222:2199-203.
- Yock CA, Boothroyd DB, Owens DK, Winston C, Hlatky MA. Projected long-term costs of coronary stenting in multivessel coronary disease based on the experience of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *American Heart Journal* 2000; 140;4:556-64.
- Zwart van Rijkom JEF, Klungel OH, Leufkens HGM, Broekmans AW, Schrijver van Velthoven S, Umans VA. Costs and effects of combining stenting and abciximab (ReoProR) in daily practice. *International Journal of Cardiology* 2001; 77;2-3:299-303.
- Rocha-Singh KJ, McShane KJ, Ligon R, Sung CH. One-year clinical outcomes and relative costs of primary infarct artery stenting versus angioplasty following systemic thrombolysis for acute myocardial infarction. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 2000; 49;2:135-41.
- Suryapranata H, Ottervanger JP, Nibbering E, et al. Long term outcome and cost-effectiveness of stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction. *Heart* 2001; 85;6:667-71.

D.3.3 Ausgeschlossene Studien

- Adele C, Vaitkus PT, Wells SK, Zehnacker JB. Cost advantages of an ad hoc angioplasty strategy. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 31;2:321-5.
- Ahmad M. Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapies. Coronary stents: a health system perspective. *American Heart Journal* 1999; 137;5:S142-4.
- Baer FM, Erdmann E. Endoluminale Bestrahlung der Koronararterien--Ökonomische Aspekte vor klinischer Sicherheit? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2001; 126;15:439.
- Berry E, Kelly S, Hutton J, et al. Intravascular ultrasound-guided interventions in coronary artery disease: a systematic literature review, with decision-analytic modelling, of outcomes and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment (Southampton, UK)* 2000; 4;35:1-117.

- Booth-Clibborn N, Packer C, Stevens A. Health technology diffusion rates. Statins, coronary stents, and MRI in England. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2000; 16;3:781-6.
- Bourassa MG. Clinical trials of coronary revascularization: coronary angioplasty vs. coronary bypass grafting. *Current Opinion in Cardiology* 2000; 15;4:281-6.
- Briguori C, Sheiban I, De Gregorio J, et al. Direct coronary stenting without predilatation. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 34;7:1910-5.
- Calver AL, Blows LJ, Harmer S, et al. Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *American Heart Journal* 2000; 140;3:483-91.
- Cannon CP. Incorporating platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in critical pathways: unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical Cardiology* 1999; 22;8 Suppl:IV30-6.
- Cantor WJ, Peterson ED, Popma JJ, et al. Provisional stenting strategies: systematic overview and implications for clinical decision-making. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36;4:1142-51.
- Carrie D, Khalife K, Citron B, et al. Comparison of direct coronary stenting with and without balloon predilatation in patients with stable angina pectoris. BET Study Group. *American Journal of Cardiology* 2001; 87;6:693-8.
- Cohen EA, Young W, Slaughter PM, Oh P, Naylor CD. Trends in clinical and economic outcomes of coronary angioplasty from 1992 to 1995: a population-based analysis. *American Heart Journal* 1999; 137;6:1012-8.
- Dupouy P, Teiger E, Garot P, et al. La physiologie de la circulation coronaire et l'angioplastie: utopie ou realite clinique? *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 1999; 92;11 Suppl:1691-7.
- Ferraris VA, Ferraris SP. Cost-effectiveness of minimally invasive cardiac operations. *Heart Surgery Forum* 2001; 4;Suppl 1:S30-4.
- Gandhi MM, Dawkins KD. Fortnightly review: Intracoronary stents. *British Medical Journal* 1999; 318;7184:650-3.
- Garachemani AR, Kaufmann U, Fleisch M, Meier B. Prolonged heparin after uncomplicated coronary interventions: a prospective, randomized trial. *American Heart Journal* 1998; 136;2:352-6.
- Goy JJ, Eeckhout E. Intracoronary stenting. *Lancet* 1998; 351;9120:1943-9.
- Harper RW, Sampson KD, See PL, Kealey JL, Meredith IT. Costs, charges and revenues of elective coronary angioplasty and stenting: the public versus the private system. *Medical Journal of Australia* 2000; 173;6:296-300.

- Heuser R, Houser F, Culler SD, et al. A retrospective study of 6,671 patients comparing coronary stenting and balloon angioplasty. *Journal of Invasive Cardiology* 2000; 12;7:354-62.
- Hillegass WB, Newman AR, Raco DL. Economic issues in glycoprotein IIb/IIIa receptor therapy. *American Heart Journal* 1999; 138;1 Pt 2:S24-32.
- Hoher M, Hombach V. Klinische und ökonomische Kosten-Nutzen-Relation bei der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Zeitschrift für Kardiologie* 1998; 87;Suppl 2:8-19.
- Kelion AD, Banning AP, Boulton B, Gribbin B. Coronary stenting in routine interventional practice. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1999; 33;2:157-60.
- Kereiakes DJ, Obenchain RL, Barber BL, et al. Abciximab provides cost-effective survival advantage in high-volume interventional practice. *American Heart Journal* 2000; 140;4:603-10.
- Kong DF, Blazing MA, O'Connor CM. The health care burden of unstable angina. *Cardiology Clinics* 1999; 17;2:247-61.
- Kotzerke J, Hanke H, Hoher M. Endovascular brachytherapy for the prevention of restenosis after angioplasty. *European Journal of Nuclear Medicine* 2000; 27;2:223-36.
- Mann T, Cowper PA, Peterson ED, et al. Transradial coronary stenting: comparison with femoral access closed with an arterial suture device. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 2000; 49;2:150-6.
- Marshall PR. Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapies. Coronary stents: an industry perspective. *American Heart Journal* 1999; 137;5:S138-41.
- Marso SP, Ellis SG, Raymond R. Intracoronary stenting: an overview for the clinician. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 1999; 66;7:434-42.
- Ormiston JA, Webster MW, Ruygrok PN, et al. A randomized study of direct coronary stent delivery compared with stenting after predilatation: the NIR future trial. On behalf of the NIR Future Trial Investigators. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 2000; 50;4:377-81; discussion 382-3.
- Panchamukhi VB, Flaker GC. Should interventional cardiac catheterization procedures take place at the time of diagnostic procedures? *Clinical Cardiology* 2000; 23;5:332-4.
- Parmley WW. Cost-effectiveness of reperfusion strategies. *American Heart Journal* 1999; 138;2 Pt 2:S142-52.

- PRICE Investigators. Comparative 30-day economic and clinical outcomes of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use during elective percutaneous coronary intervention: Prairie ReoPro versus Integrilin Cost Evaluation (PRICE) Trial. *American Heart Journal* 2001; 141;3:402-9.
- Santoro GM, Bolognese L. Coronary stenting and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 2001; 141;2 Suppl:S26-35.
- Schiele T., Siebert U., Cohen D., Klauss V. (2001). Die Problematik der chronischen koronaren Restenose unter klinischem und ökonomischem Gesichtspunkt - Potenzial der intrakoronaren Brachytherapie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126;15:440-444
- Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *New England Journal of Medicine* 2001; 344;15:1117-24.
- Serruys PW, Unger F, van Hout BA, et al. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Seminars in Interventional Cardiology* 1999; 4;4:209-19.
- Szucs TD. Medical economic considerations of coronary stenting. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift. Journal Suisse de Medecine* 1999; 129;45:1701-11.
- Talley JD. Percutaneous coronary intervention versus thrombolysis: the ongoing debate. *Journal of the Arkansas Medical Society* 1998; 95;5:191-6.
- Vaitkus PT, Adele C, Wells SK, Zehnacker JP. The evolving costs of intracoronary stents. *American Heart Journal* 1998; 136;1:132-5.
- van Dijk D, Nierich AP, Eefting FD, et al. The Octopus Study: rationale and design of two randomized trials on medical effectiveness, safety, and cost-effectiveness of bypass surgery on the beating heart. *Controlled Clinical Trials* 2000; 21;6:595-609.
- Webb JG. Is the "direct" approach best? *Journal of Invasive Cardiology* 2000; 12;4:203-5.
- Weintraub WS, Culler S, Boccuzzi SJ, et al. Economic impact of GPIIb/IIIa blockade after high-risk angioplasty: results from the RESTORE trial. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 34;4:1061-6.
- Werner GS, Figulla HR. PTCA bei akutem Herzinfarkt?--Pro. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2001; 126;6:156.
- Wilentz JR, Mishkel G, McDermott D, et al. Outpatient coronary stenting: femoral approach with vascular sealing. *Herz* 1999; 24;8:624-33.

Anhang

Anhang I: Medizinischer Teil

Informationsquellen und Literaturrecherche

Tabelle Anh. 1 Durchsuchte Datenbanken

| Datenbank | Jahrgänge | Suchstrategie |
|---|--------------|--|
| MEDLINE | 1990-2001 | siehe Tabelle 3A-3C |
| EMBASE * | 1990-2001 | siehe Tabelle 3D |
| Cochrane Library * | Issue 2/2001 | #1 <Me> Stents** #2 <Me> Myocardial Ischemia** #3: #1 and #2 |
| NHS-CRD-Datenbank * | März 2001 | Stichworte: STENT\$ AND CORONAR\$ |
| Health Services/ Technology Assessment Text (HSTAT) * | März 2001 | alle Dokumente durchsucht |
| ISTAHC-Datenbank * | März 2001 | alle Dokumente durchsucht |
| Handsuche (Tabelle 2) | 1995-2001 | Stent als Stichwort im Register |

* keine zusätzliche RCTs zum Rechercheergebnis in MEDLINE

Tabelle Anh. 2a. Von Hand durchsuchte Kongreßbände (jeweils 1995 - 1998)

| Kongreß | Zeitschrift | N RCTs |
|--|--------------|--------|
| 61. - 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung | Z Kardiol | 1 |
| 19. - 21. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung | Z Kardiol | - |
| 17. - 20. Annual Congress of the European Society of Cardiology | Eur Heart J | 7 |
| 68. - 70. Annual Scientific Sessions, American Heart Association | Circulation | 16* |
| 44. - 46. Annual Scientific Session, American College of Cardiology | JACC | 5 |
| 9. Annual Symposium Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) | Am J Cardiol | 1 |

* Wurde zuerst durchsucht, Abstracts derselben Studie in anderen Kongreßbänden wurden dann nur noch berücksichtigt, wenn aktuellere Zahlen vorlagen.

Tabelle Anh. 2b. Von Hand durchsuchte Kongreßbände (jeweils 1998 – 2001)

| Kongreß | Zeitschrift | N RCTs* |
|---|-------------|---------|
| 65. - 66. (2000) Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung | Z Kardiol | - |
| ab 1996 bis 2000 Annual Meeting/Conference of the British Cardiac Society | Heart | 1 |
| 21. - 22. (2000) Annual Congress of the European Society of Cardiology | Eur Heart J | 2 |
| 71. - 73. (2000) Annual Scientific Sessions, American Heart Association | Circulation | 11 |
| 47. - 50. (2001) Annual Scientific Sessions, American College of Cardiology | JACC | 6 |

* Anzahl der nicht publizierten Studien. Insgesamt 18 Studien (Zwei doppelt in verschiedenen Zeitschriften).

Tabellen Anh. 3 (A-D). Suchstrategien der Literaturrecherche

A) Randomisierte kontrollierte Studien: MEDLINE 1990 - 2001 (Januar 2002)

| Nr. | Suchbegriff |
|-----|---|
| 1 | (RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL in PT) or (CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL in PT) |
| 2 | (RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIALS) or (RANDOM-ALLOCATION) or (DOUBLE-BLIND-METHOD) or (SINGLE-BLIND-METHOD) |
| 3 | #1 or #2 |
| 4 | ((CLIN* near TRIAL*) in TI) or ((CLIN* near TRIAL*) in AB) |
| 5 | (SINGL* or DOUBL* or TREBL* or TRIPL*) near (BLIND* or MASK*) |
| 6 | (RANDOM* in TI) or (RANDOM* in AB) |
| 7 | RESEARCH-DESIGN |
| 8 | #4 or #5 or #6 or #7 |
| 9 | TG=COMPARATIVE-STUDY |
| 10 | explode 'EVALUATION-STUDIES'/ all subheadings |
| 11 | (FOLLOW-UP-STUDIES) or (PROSPECTIVE-STUDIES) |
| 12 | CONTROL* or PROSPECTIV* or VOLUNTEER* |
| 13 | (#12 in TI) or (#12 in AB) |
| 14 | #9 or #10 or #11 or #13 |
| 15 | #3 or #8 or #14 |
| 16 | (TG=ANIMAL) not ((TG=HUMAN) and (TG=ANIMAL)) |
| 17 | #15 not #16 |
| 18 | explode 'CORONARY DISEASE'/ all subheadings |
| 19 | explode 'MYOCARDIAL ISCHEMIA'/ all subheadings |
| 20 | explode 'MYOCARDIAL REVASCULARIZATION'/ all subheadings |
| 21 | explode 'ANGIOPLASTY, TRANSLUMINAL, PERCUTANEOUS CORONARY'/ all subheadings |
| 22 | explode 'STENTS'/ all subheadings |
| 23 | #18 or #19 or #20 |
| 24 | #21 and #22 |
| 25 | #23 and #24 |
| 26 | ANEURYSM not (CORONARY-ANEURYSM) |
| 27 | #25 not #26 |
| 28 | #17 and #27 |
| 29 | #28 not #16 |

* nicht durchgeführt

B) Randomisierte kontrollierte Studien: MEDLINE 1990 – 2001 (Simplifizierte Strategie)*

| Nr. | Suchbegriff |
|-----|--|
| 1 | explode 'STENTS'/ all subheadings |
| 2 | explode 'CORONARY DISEASE'/ all subheadings |
| 3 | (RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL in PT) or (CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL in PT) |
| 4 | #1 and #2 and #3 |

(am Anfang; mehrmals wiederholt im Laufe der Analyse; letzte Suche: Januar 2002)

* - Diese Strategie lieferte ähnliche Ergebnisse wie die breitangelegte Suchstrategie.

C) Systematische Reviews und Metaanalysen MEDLINE 1990 - 2001

| Nr. | Suchbegriff |
|-----|---|
| 1 | (META-ANALYSIS in PT) or (META-ANALYSIS in MESH) |
| 2 | META-ANAL* or METAANAL* |
| 3 | QUANTITATIV* REVIEW* OR QUANTITATIV* OVERVIEW* |
| 4 | SYSTEMATIC* REVIEW* OR SYSTEMATIC* OVERVIEW* |
| 5 | METHODOLOGIC* REVIEW* OR METHODOLOGIC* OVERVIEW* |
| 6 | INTEGRATIVE RESEARCH REVIEW* OR RESEARCH INTEGRATION* |
| 7 | (REVIEW in PT) or (REVIEW in SH) or REVIEW or OVERVIEW |
| 8 | QUANTITATIV* SYNTHES* |
| 9 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #8 |
| 10 | MEDLINE or MEDLARS or EMBASE |
| 11 | SCISEARCH or PSYCHINFO or PSYCINFO |
| 12 | PSYCHLIT or PSYCLIT |
| 13 | HAND SEARCH* OR (MANUAL NEAR SEARCH*) |
| 14 | ELECTRONIC DATABASE* OR BIBLIOGRAPHIC DATABASE* |
| 15 | POOLING or POOLED ANALYS* OR MANTEL HAENSZEL |
| 16 | PETO or DER SIMONIAN OR DERSIMONIAN OR FIXED EFFECT* |
| 17 | #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 |
| 18 | #17 and #7 |
| 19 | #9 or #18 |
| 20 | RANDOM or PLACEBO |
| 21 | (CLINICAL TRIAL OR CONTROLLED CLINICAL TRIAL) IN PT |
| 22 | DOUBLE-BLIND* |
| 23 | #20 or #21 or #22 |
| 24 | #19 and #23 |
| 25 | explode 'CORONARY DISEASE'/ all subheadings |
| 26 | explode 'MYOCARDIAL ISCHEMIA'/ all subheadings |
| 27 | explode 'MYOCARDIAL REVASCULARIZATION'/ all subheadings |
| 28 | explode 'ANGIOPLASTY, TRANSLUMINAL, PERCUTANEOUS CORONARY'/ all subheadings |
| 29 | explode 'STENTS'/ all subheadings |
| 30 | #25 or #26 or #27 |
| 31 | #28 and #29 |
| 32 | #30 and #31 |
| 33 | ANEURYSM not (CORONARY-ANEURYSM) |
| 34 | #32 not #33 |
| 35 | #34 and #24 |

D) Suchstrategie in EMBASE* 1990 – 2001

| Nr | Suchbegriff |
|----|---|
| 1 | CT=CORONARY DISEASE |
| 2 | CT=MYOCARDIAL ISCHEMIA |
| 3 | CT=ANGIOPLASTY, TRANSLUMINAL, PERCUTANEOUS CORONARY |
| 4 | CT=STENTS |
| 5 | CT=COMPARATIVE STUDY |
| 6 | CT=MYOCARDIAL REVASCULARIZATION |
| 7 | FIND (or D 2;3;7) and 6 and 5 and 4 |
| 8 | FIND (or D 2;3;7) and 5 and 4 |
| 9 | DUPLICATE CANDIDATES IN S= 8 |
| 10 | DUPLICATES REMOVED FROM S= 8 |
| 11 | UNIQUE IN S= 8 |

Host: DIMDI, Retrievalsprache: *grips*

Tabelle Anh-5. Methodik und Berichtsqualität der Studien

B: - Beschreibung der...; ITT - Intention-to-treat Prinzip bei Auswertung; ja/ +/- - ausreichende / nicht ausreichende Beschreibung; # - keine Angaben; ? - unklar; exp - Durchführung durch erfahrene Ärzte; n. - nach; m. - mit; v. - vor; St</St< - im Stent-Arm signifikant mehr/weniger ...; NS - nicht signifikant; Hyp. - Hypertoniker; Ls - Läsionen; DM - Diabetis Mellitus; edge - "edge detection Programm"

| Studie | Anford. an Ärzte | B: % geeign./alle | Prim. Hypothese | B: Randomisierung | Methode der Randomisierung | Zeitpunkt der Randomisierung | B: % random/geign. | B: ausgetrett. Pat. | Unterschiede in Ausgangscharakterika | B: Stenting | B: PTCA | B: Begleitmed. | B: "Departures" | Angiographie | B: Follow-up | ITT Prinzip |
|--|------------------|-------------------|-----------------|-------------------|---|------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------------|-------------|---------|----------------|-----------------|--------------|--------------|-------------|
| Routine-Stenting vs. PTCA bei Läsionen in großen Koronargefäßen | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BENESTENT | # | # | Komb | ja | zentr. Telefonrandom, blocked je 6 Pat. | vor Dilatation | # | ja | NS | ja | ja | ja | ja | Z. Lab. | ja | ja |
| STRESS | exp | # | RR | ja | Blockrandom. mit versieg. Umschlägen, nach | vor Dilatation | # | ja | St</Men L B2/C | ja | ja | ja | ja | edge | ? | ja |
| Eeckhout et al. 1996 | # | ja | Komb | +/- | nach QCA-Befund durch Kardiologen | vor Dilatation | ja | - | NS | ja | ja | ja | ja | edge | ja | ja |
| Versaci et al. 1997 | # | ja | RR | # | # | vor Dilatation | ja | ja | NS | ja | ja | ja | ja | visuel | ja | ja |
| START | exp | # | RR | ja | versieg. Umschläge; stratifiz. n. Zentren; | n. 1. Set von Angiogramm | # | ? | NS | ? | ? | ja | ? | edge | ja | ja |
| BENESTENT II | # | # | Komb | +/- | zentrale Telefonrandomisierung. | vor Dilatation | # | ja | NS | ja | ja | +/- | ja | edge | ? | ja |
| WIN | exp | # | Komb | # | # | vor Dilatation | # | ? | NS | ja | ja | +/- | ja | # | ja | ? |
| WIDEST | # | # | RR | ja | Zentral telefonisch, blocked n. Klinik | vor Dilatation | # | ? | St<-Raucher | ja | ? | ja | ja | edge | ? | ja |
| EPISTENT | # | # | Komb | ja | Telefone Hotline | vor Dilatation | # | - | St<-Hyp. | ja | ja | ja | ja | # | +/- | ja |
| Knight et al. 1999 | # | ja | RR | ja | versieg. Umschläge | nach suboptim. Dilat. | ja | ja | NS | ja | ja | ja | ja | comp | ? | ja |
| AS Trial | exp | # | RR | +/- | versieg. Umschläge, sequenz. n. Zentren | vor Dilatation | # | n | NS | ja | ja | ja | ja | Z. Lab. | ja | ja |
| OPUS-1 | exp | # | Komb | ja | Telefonisch-Computer, stratifiz. n. Zentren | vor Dilatation | # | ? | NS | ja | ja | ja | ja | visuel | ja | ja |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei Läsionen in kleinen Koronargefäßen | | | | | | | | | | | | | | | | |
| STRESS II | exp | # | Komb | +/- | wie STRESS | wie STRESS | # | ? | NS | - | - | - | ? | edge | ? | ja |
| BESMART | # | # | RR | ja | zentral telefonisch, blocked n. Klinik | vor Dilatation | # | - | St<-Hyp. DM 1-Gef. | ja | ja | ja | ja | edge | ja | ja |
| ISAR-SMART | # | # | RR | ja | versieg. Umschläge | n. Pass m. Führungsdraht | # | ? | NS | ja | ja | ja | ja | edge | ja | ja |
| Park et al. 2000 | # | # | RR | ja | Computer-generiert | vor Dilatation | # | - | NS | ja | ja | +/- | ja | visuel | ja | ja |
| SISCA | # | # | MLD | ja | Zentrale, stratifiziert, blocked | vor Dilatation | # | # | NS | ja | ja | ja | ja | online | ja | ja |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei restenotischen Läsionen nach Angioplastie | | | | | | | | | | | | | | | | |
| REST | # | # | RR | # | # | vor Dilatation | # | ja | NS | ja | ja | ja | ja | edge | ? | ja |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei Läsionen von Vena-Saphena-Bypässen | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SAVED | exp | # | RR | # | # | vor Dilatation | # | ja | St<DM | ja | ja | ja | ja | edge | ? | ja |

Tabelle Anh-5. Methodik und Berichtsqualität der Studien

B: - Beschreibung der...; ITT - Intention-to-treat Prinzip bei Auswertung; ja/ +/- - ausreichende / nicht ausreichende Beschreibung; # - keine Angaben; ? - unklar; exp - Durchführung durch erfahrene Ärzte; n. - nach; m. - mit; v. - vor; St>/St< - im Stent-Arm signifikant mehr/weniger ...; NS - nicht signifikant; Hyp. - Hypertoniker; Ls - Läsionen; DM - Diabetis Mellitus; edge - "edge detection Programm"

| Studie | Anford. an Ärzte | B: % geeign./alle | Prim. Hypothese | B: Randomisierung | Methode der Randomisierung | Zeitpunkt der Randomisierung | B: %random/geign. | B: ausgetrett. Pat. | Unterschiede in Ausgangscharakterika | B: Stenting | B: PTCA | B: Begleitmed. | B: "Departures" | Angiographie | B: Follow-up | ITT Prinzip |
|--|------------------|-------------------|-----------------|-------------------|---|------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------------------------|-------------|---------|----------------|-----------------|--------------|--------------|-------------|
| Routine-Stenting vs. PTCA bei chronischen Verschlüssen | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GISSOC | # | # | mld | ja | versieg. Umschläge | nach erfolgr. Rekanalis. | n | ja | NS | ja | ja | ja | edge | edge | ? | ja |
| SICCO | # | ja | RR | ja | versieg. Umschläge; blocked | nach erfolgr. Dilatation | ja | - | NS | ja | ja | ja | comp | comp | ja | ja |
| SPACTO | # | # | RR | # | # | nach Rekanalisation | ja | - | St>RD Frauen | ja | ? | ja | comp | comp | ja | ja |
| Hancock et al. 1998 | # | # | rOkkl | # | # | nach erfolgr. Dilatation | ja | - | ? | ja | ja | -/+ | - | visuel | ja | ja |
| SARECCO | exp | # | Komb | +/- | getrennt in jedem Zentrum | nach erfolgr. Dilatation | n | - | NS | ja | ja | ja | ja | visuel | ? | ja |
| STOP | # | ja | RR | ja | versieg. Umschläge | nach erfolgr. Dilatation | n | - | NS | ja | ja | ja | - | visuel | ja | ja |
| TOSCA | # | ja | TIMI<3 | +/- | Stratifiz. bei Zenter und Okklusionsalter | n.Pass m.Führungsdraht | ja | - | St>RD | ja | ja | ja | ja | Z. Lab. | ? | ja |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei akutem Myokardinfarkt | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FRESCO | # | n | Komb | ja | versieg. Umschläge | nach erfolgr. Dilatation | ja | - | St>anteriorAMI | ja | ja | -/+ | - | edge | ja | ja |
| GRAMI | # | ja | Komb | # | # | n.Pass m.Führungsdraht | ja | - | St>Hyp. | ja | ja | ja | ja | edge | ja | ja |
| ESCOBAR | # | ja | Komb | ja | versieg. Umschläge | n.Reperfusion m.Ballon | - | - | NS | ja | ja | -/+ | ja | Z. Lab. | ja | ja |
| PASTA | # | ja | Komb | # | # | n.1.Set von Angiogramm | ja | ja | NS | ja | ja | ja | n | edge | ? | +/- |
| PSAAMI | # | ja | Komb | ja | Computer-generiert., stratifiz. | n.Katheterisation | - | - | NS | +/- | +/- | ja | ja | # | ? | # |
| STENT-PAMI | # | n | Komb | ja | Telefonisch, blocked n.Klinik | n.Reperfusion +/-Ballon | n | - | St>Alter | ja | ? | ja | ja | Z. Lab. | ? | ja |
| STENTIM-2 | # | # | RR | +/- | Computer-generiert, sequenzen n.Zentren | v.Pass m.Führungsdraht | # | ja | NS | ja | ja | ja | ja | Z. Lab. | ja | ja |
| Routine-Stenting vs. PTCA mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OCBAS | # | ja | RR | ja | versieg. Umschläge, sequenz. n.Zentren | nach erfolgr. Dilatation | ja | - | NS | ja | ja | ja | ja | edge | ja | ja |
| BOSS | # | # | TVR | # | # | vor Dilatation | # | ? | St<LAD-Ls | ja | ja | ja | ja | visuel | ja | ja |
| Routine-Stenting vs. PTCA mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FROST | # | # | MLD | ja | versieg. Umschläge | vor Dilatation | # | ja | NS | ja | ja | ja | ja | edge | ja | ja |
| DESTINI | # | # | Komb | ja | versieg. Umschläge | n.1.Set von Angiogramm | # | ja | St>Hyp. Cholest. | +/- | ja | ja | ja | online | ? | ja |
| DEBATE II | # | # | \$ | # | # | vor Proz. und n.Dilatat. | # | ? | NS | +/- | ja | n | ja | - | ? | ja |

Tabelle Anh-6: Ausgangscharakteristika der Patienten

(doppeltunterstrichen: significant unterschiedliche Parameter; # - keine Angaben)

| | WIN | | | WIDEST | | | EPISTENT | | | Knight et al. 1999 | | | AS-Trial | | | OPUS-1 | | | |
|-----------------------------|------------|-----|------------|--------|------------|------|------------|-----|------------|--------------------|-----------|------|-----------|-----|------------|--------|------------|------|------------|
| | Stent | % | PTCA | Stent | % | PTCA | Stent | % | PTCA | Stent | % | PTCA | Stent | % | PTCA | Stent | % | PTCA | |
| Anzahl Patienten | <u>299</u> | | <u>287</u> | | <u>146</u> | | <u>794</u> | | <u>796</u> | | <u>39</u> | | <u>38</u> | | <u>192</u> | | <u>196</u> | | <u>230</u> |
| Alter | 63 | | 62 | | 57,2 | | 59 | | 60 | | 61,3 | | 56,9 | | 51,81 | | 52,37 | | 61 |
| Männer | 215 | 72% | 210 | 73% | 111 | 76% | 599 | 75% | 598 | 75% | 30 | 77% | 32 | 84% | 142 | 74% | 141 | 72% | 173 |
| KHK | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | 7 | 4% | 8 | 4% | # |
| Stimme KHK | # | | # | | # | | 343 | 43% | 355 | 45% | # | | # | | # | | # | | # |
| Stabile AP | # | | # | | # | | 447 | 56% | 436 | 55% | # | | # | | # | | # | | # |
| Instabile AP | 248 | 83% | 238 | 83% | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # |
| AMI | # | 0% | # | 0% | 0% | 0% | # | 0% | # | 0% | # | 0% | # | 0% | 0 | 0% | # | 0% | # |
| CCS-Klasse: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | # | | # | | 99 | 64% | 77 | 53% | # | | 2 | 5% | 2 | 5% | 15 | 8% | 15 | 8% | # |
| 2 | # | | # | | 1+2 | | 1+2 | | # | | 8 | 21% | 12 | 32% | 57 | 30% | 59 | 30% | # |
| 3 | 200 | 67% | 172 | 60% | 55 | 36% | 69 | 47% | # | | 14 | 36% | 8 | 21% | 87 | 45% | 86 | 44% | # |
| 4 | 3+4 | | 3+4 | | 3+4 | | 3+4 | | # | | 15 | 38% | 16 | 42% | 26 | 14% | 28 | 14% | # |
| Risikofaktoren: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Raucher | 96 | 32% | 89 | 31% | 27 | 18% | 293 | 37% | 274 | 34% | 5 | 13% | 8 | 21% | 56 | 29% | 61 | 31% | 62 |
| Diabetes mellitus | 51 | 17% | 66 | 23% | 10 | 6% | 162 | 20% | 156 | 20% | 6 | 15% | 3 | 8% | 5 | 3% | 8 | 4% | 41 |
| Hypertonie | 167 | 56% | 155 | 54% | 51 | 33% | 376 | 47% | 436 | 55% | 8 | 21% | 11 | 29% | 36 | 19% | 51 | 26% | 122 |
| Hyperlipidämie | 117 | 39% | 92 | 32% | # | | # | | # | | 25 | 64% | 21 | 55% | 116 | 60% | 122 | 62% | 120 |
| Anamnese | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MI | # | | # | | # | | 258 | 32% | 258 | 32% | 14 | 36% | 18 | 47% | 93 | 49% | 83 | 42% | 102 |
| PTCA | # | | # | | # | | # | | # | | # | 0% | 0% | 0% | # | | # | | 11 |
| CABG | # | | # | | # | | 61 | 8% | 66 | 8% | 3 | 8% | 0 | 0% | # | | # | | 9 |
| N-Gefäße: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | # | | # | | # | | # | | # | | 12 | 31% | 14 | 37% | # | | # | | 163 |
| 2 | # | | # | | # | | # | | # | | 19 | 49% | 19 | 50% | # | | # | | 45 |
| 3 | # | | # | | # | | # | | # | | 8 | 21% | 5 | 13% | # | | # | | 18 |
| Alter der Okklusion | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Läsionslänge (mm) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LV Ejektionsfraktion | 15 | 56% | 14 | 56% | # | | # | | # | | # | | # | | 9,99 | | 9,35 | | 102 |
| Zielgefäße: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAD | 69 | 23% | 66 | 23% | # | | # | | # | | 20 | 51% | 17 | 45% | 115 | 60% | 110 | 56% | 75 |
| LC | 66 | 22% | 77 | 27% | # | | # | | # | | 11 | 28% | 11 | 29% | 25 | 13% | 30 | 15% | 49 |
| RCA | 164 | 55% | 144 | 50% | # | | # | | # | | 8 | 21% | 10 | 26% | 52 | 27% | 56 | 29% | 103 |
| Läsionstypen: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | 24 | 8% | 37 | 13% | # | | # | | # | | # | | # | | 86 | 45% | 92 | 47% | # |
| B 1 | 72 | 24% | 72 | 25% | # | | # | | # | | # | | # | | 79 | 41% | 76 | 39% | # |
| B 2 | 143 | 48% | 121 | 42% | # | | # | | # | | # | | # | | 25 | 13% | 24 | 12% | # |
| C | 60 | 20% | 57 | 20% | # | | # | | # | | # | | # | | 2 | 1% | 4 | 2% | # |
| kalifizierte | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # |
| exzentrische | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # |
| konzentrische | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # |
| TIMI-Grad: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # |
| 1 | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # |
| 2 | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # |
| 3 | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # | | # |
| Resten. Okklusionen | 43 | 14% | 35 | 12% | # | 0% | # | 0% | # | # | # | # | # | # | # | 0% | # | 0% | 11 |
| Bypass Okklusionen | # | 0% | # | 0% | # | 0% | # | 0% | # | # | # | # | # | # | # | 0% | # | 0% | 0 |

Tabelle Anh-6: Ausgangscharakteristika der Patienten

(doppeltunterstrichen: significant unterschiedliche Parameter; # - keine Angaben)

| | SAVED | | GISSOC | | SICCO | | SPACTO | | Hancock et al. 1998 | | SARECCO | |
|-----------------------------|------------|-----------|---------|---------|---------|--------|-----------|-----------|---------------------|-----------|---------|--------|
| | Stent % | PTCA % | Stent % | PTCA % | Stent % | PTCA % | Stent % | PTCA % | Stent % | PTCA % | Stent % | PTCA % |
| Anzahl Patienten | 108 | 107 | 56 | 54 | 58 | 59 | 42 | 43 | 30 | 30 | 55 | 55 |
| Alter | 66 | 66 | 58 | 57 | 58 | 57 | 62,5 | 62 | 61 | 60 | 60 | 61 |
| Männer | 89 | 85 | 48 | 45 | 49 | 47 | 24 | 35 | 16 | 22 | 41 | 38 |
| KHK | # | # | 3 | 2 | # | # | # | # | # | # | # | # |
| Stumme KHK | # | # | 49 | 46 | # | # | # | # | # | # | # | # |
| Stabile AP | 89 | 82 | 4 | 6 | # | # | 5 | 3 | # | # | # | # |
| Instabile AP | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0 | # | 0% | 0% | 0% |
| AMI | | | | | | | | | | | | |
| CCS-Klasse: | | | | | | | | | | | | |
| 1 | # | # | 31 | 34 | 13 | 14 | 3 | 16 | # | # | # | # |
| 2 | # | # | 1+2 | 1+2 | 13 | 1+2 | 14 | 11 | # | # | # | # |
| 3 | # | # | 18 | 12 | 1+2 | 1+2 | 23 | 16 | # | # | # | # |
| 4 | # | # | 3+4 | 3+4 | # | # | 2 | 0 | # | # | # | # |
| Risikofaktoren: | | | | | | | | | | | | |
| Raucher | 18 | 16 | 24 | 23 | # | # | 18 | 21 | # | # | # | # |
| Diabetes mellitus | 25 | 39 | 6 | 5 | # | # | 15 | 14 | # | # | # | # |
| Hypertonie | 66 | 59 | 22 | 21 | # | # | 26 | 26 | # | # | # | # |
| Hyperlipidämie | 70 | 68 | 25 | 16 | # | # | 29 | 26 | # | # | # | # |
| Anamnese | | | | | | | | | | | | |
| MI | 73 | 75 | 30 | 45 | # | # | 16 | 20 | 8 | 11 | 26 | 28 |
| PTCA | # | # | # | # | # | # | # | # | # | 37% | 47% | 51% |
| CABG | 108 | 107 | 1 | 1 | # | # | # | # | # | 3-14 Tage | # | # |
| N-Gefäße: | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 89 | 89 | 36 | 41 | # | # | 14 | 21 | # | # | # | # |
| 2 | 15 | 11 | 18 | 10 | # | # | 28 | 22 | # | # | # | # |
| 3 | 4 | 7 | 2 | 2 | # | # | >1 Gefäß | >1 Gefäß | # | # | # | # |
| Alter der Okklusion | 10,1 J (B) | 9,4 J (B) | 11,1 Wo | 11,5 Wo | # | # | 59,3 Tage | 76,4 Tage | 14 Wo | 9 Wo | 16 Wo | 16 Wo |
| Läsionslänge (mm) | 9,6 | 9,8 | 17,3 | 17,6 | # | # | # | # | # | # | 16 | 16 |
| LV Ejektionsfraktion | 53% | 52% | 55% | 56% | # | # | 63% | 63% | # | # | # | # |
| Zielgefäße: | | | | | | | | | | | | |
| LAD | 36 | 39 | 29 | 29 | 23 | 26 | 15 | 12 | 14 | 14 | 20 | 14 |
| LC | 33 | 31 | 7 | 13 | 4 | 9 | 6 | 9 | 1 | 3 | 9 | 16 |
| RCA | 30 | 29 | 20 | 12 | 31 | 24 | 21 | 22 | 15 | 13 | 26 | 25 |
| Läsionstypen: | | | | | | | | | | | | |
| A | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| B 1 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| B 2 | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| C | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| kalzifizierte | # | # | # | # | # | # | 23 | 18 | # | # | # | # |
| exzentrische | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| konzentrische | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| TIMI-Grad: | | | | | | | | | | | | |
| 0 | # | # | 35 | 38 | 45 | 40 | 42 | 43 | 21 | 21 | 55 | 55 |
| 1 | # | # | 21 | 16 | 13 | 19 | 0% | 0% | 9 | 9 | ? | ? |
| 2 | # | # | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 3 | # | # | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Resten. Okklusionen | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Bypass Okklusionen | 108 | 107 | 100% | 107 | 100% | 100% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |

Tabelle Anh-6: Ausgangscharakteristika der Patienten

(doppeltunterstrichen: significant unterschiedliche Parameter; # - keine Angaben)

| | PSAAMI | | | STENT-PAMI | | | STENTIM-2 | | | OCBAS | | | BOSS | | | FROST | | |
|-----------------------------|---------|--------|------|------------|---------|------|-----------------|--------|------|---------|--------|-----|---------|--------|---------|---------|--------|-----|
| | Stent % | PTCA % | | Stent % | PTCA % | | Stent % | PTCA % | | Stent % | PTCA % | | Stent % | PTCA % | | Stent % | PTCA % | |
| Anzahl Patienten | 44 | 44 | | 452 | 448 | | 101 | 110 | | 57 | 59 | | 31 | 66 | | 125 | 126 | |
| Alter | 61 | 61 | | 60,9 | 59,2 | | 57,2 | 57,7 | | 58,5 | 56 | | 62 | 62 | | 60,6 | 59,3 | |
| Männer | 35 | 32 | 73% | 338 | 335 | 75% | 86 | 87 | 79% | 49 | 49 | 86% | 21 | 46 | 69% | 104 | 102 | 81% |
| KHK | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stimme KHK | | | | | | | paintime (min): | | | | | | | | | | | |
| Stabile AP | 9,4 | 10 | | 227 | 224 | | 213 | 239 | | 5 | 7 | 0% | # | # | | 6 | 4 | 3% |
| Instabile AP | | | | | | | | | | 45 | 48 | 79% | 15 | 32 | 48% | 84 | 78 | 35% |
| AMI | 44 | 44 | 100% | 452 | 448 | 100% | 101 | 110 | 100% | 7 | 4 | 7% | | | 0% | | | 62% |
| CCS-Klasse: | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | # | # | | | # | | Killip-Klasse: | | | | | | # | # | | | | # |
| 2 | # | # | | | # | | | | | | | | # | # | | | | # |
| 3 | # | # | | | # | | | | | | | | # | # | | | | # |
| 4 | 6 | 6 | 14% | | # | | | | | | | | # | # | | | | # |
| Risikofaktoren: | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Raucher | 19 | 25 | 57% | | # | | 56 | 66 | 60% | | | | # | # | | 64 | 66 | 52% |
| Diabetes mellitus | 9 | 12 | 27% | 72 | 63 | 14% | 14 | 14% | 15 | 14% | 4 | 7% | 8 | 8 | 3% | 23 | 18% | 13% |
| Hypertonie | 28 | 28 | 64% | | # | | 26 | 26% | 39 | 36% | | | # | # | | 55 | 44% | 46 |
| Hyperlipidämie | 27 | 26 | 59% | | # | | 43 | 43% | 47 | 43% | | | # | # | | 60 | 48% | 59 |
| Anamnese | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MI | 4 | 4 | 9% | 49 | 53 | 12% | 5 | 5% | 5 | 5% | 13 | 23% | 12 | 20% | | 15 | 12% | 15 |
| PTCA | # | # | | # | # | | # | # | # | # | # | # | # | # | | # | # | # |
| CABG | # | # | | # | # | | # | # | # | # | # | # | # | # | | 2 | 2% | 1 |
| N-Gefäße: | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | # | # | | | # | | 69 | 68% | 67 | 61% | | | # | # | | 23 | 74% | 49 |
| 2 | # | # | | 208 | 197 | 44% | 22 | 22% | 33 | 30% | | | # | # | | 8 | 26% | 17 |
| 3 | 10 | 10 | 23% | >1Gefäß | >1Gefäß | | 10 | 10% | 10 | 9% | | | # | # | >1Gefäß | | | |
| Alter der Okklusion | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Läsionslänge (mm) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LV Ejektionsfraktion | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 9,7 | 66% | 10 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zielgefäße: | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LAD | 16 | 14 | 32% | 180 | 195 | 44% | 39 | 39% | 37 | 34% | 35 | 61% | 22 | 37% | 6 | 19% | 28 | 42% |
| LC | 6 | 8 | 18% | 62 | 61 | 14% | 16 | 16% | 17 | 16% | 11 | 19% | 23 | 39% | # | # | # | # |
| RCA | 22 | 22 | 50% | 208 | 191 | 43% | 46 | 46% | 56 | 51% | 11 | 19% | 14 | 24% | # | # | # | # |
| Läsionstypen: | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | | | 0% | | # | | # | # | # | # | 1 | 2% | 1 | 2% | 25 | 80% | 53 | 80% |
| B 1 | 29 | 30 | 66% | | # | | # | # | # | # | 16 | 28% | 25 | 42% | A+B1 | A+B1 | 79 | 63% |
| B 2 | B1+B2 | B1+B2 | | | # | | # | # | # | # | 28 | 49% | 22 | 37% | 6 | 20% | 13 | 20% |
| C | 15 | 14 | 32% | | # | | # | # | # | # | 12 | 21% | 11 | 19% | B2+C | B2+C | 3 | 2% |
| kalzifizierte | # | # | | | # | | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| exzentrische | # | # | | | # | | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| konzentrische | # | # | | | # | | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| TIMI-Grad: | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 23 | 24 | 55% | | # | | # | # | # | # | 5 | 9% | 10 | 17% | # | # | # | # |
| 1 | # | # | | | # | | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 2 | # | # | | | # | | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| 3 | # | # | | | # | | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # |
| Resten. Okklusionen | # | # | | 2 | # | 0% | # | # | # | # | # | 0% | # | # | 0% | # | # | 0% |
| Bypass Okklusionen | # | # | | | 1 | 0% | # | # | # | # | # | 0% | # | # | 0% | # | # | 0% |

Tabelle Anh-6: Ausgangscharakteristika der Patienten

(doppeltunterstrichen: significant unterschiedliche Parameter; # - keine Angaben)

| | DESTINI | | | DEBATE II | | | Stent % | PTCA % | Stent % | PTCA % | Stent % | PTCA % |
|-----------------------------|----------|----------|---------|-----------|--------|-----|---------|--------|---------|--------|---------|--------|
| | Stent % | PTCA % | # | Stent % | PTCA % | # | | | | | | |
| Anzahl Patienten | 370 | 365 | 523 ALL | 97 | 59 | 59 | | | | | | |
| Alter | 61 | 59,8 | | 60 | 59 | 59 | | | | | | |
| Männer | 276 | 75% | 73% | 71 | 73% | 382 | 73% | | ##### | | 0 | 0 |
| KHK | | | | | | | | | | | | |
| Stimme KHK | 29 | 8% | 8% | 2 | 2% | 42 | 8% | | ##### | | 0 | 0 |
| Stabile AP | 169 | 46% | 40% | 57 | 59% | 303 | 58% | | ##### | | 0 | 0 |
| Instabile AP | 172 | 46% | 52% | 38 | 39% | 178 | 34% | | ##### | | 0 | 0 |
| AMI | 0 | | | 0 | | 0 | | | ##### | | 0 | 0 |
| CCS-Klasse: | | | | | | | | | | | | |
| 1 | # | # | # | 5 | 5% | 26 | 5% | | ##### | | 0 | 0 |
| 2 | # | # | # | 31 | 32% | 162 | 31% | | ##### | | 0 | 0 |
| 3 | # | # | # | 18 | 19% | 105 | 20% | | ##### | | 0 | 0 |
| 4 | # | # | # | 3 | 3% | 10 | 2% | | ##### | | 0 | 0 |
| Risikofaktoren: | | | | | | | | | | | | |
| Raucher | 241 | 65% | 70% | 26 | 27% | 141 | 27% | | ##### | | 0 | 0 |
| Diabetes mellitus | 65 | 18% | 19% | 10 | 10% | 52 | 10% | | ##### | | 0 | 0 |
| Hypertonie | 171 | 46% | 38% | 45 | 46% | 204 | 39% | | ##### | | 0 | 0 |
| Hyperlipidämie | 149 | 40% | 34% | 47 | 48% | 277 | 53% | | ##### | | 0 | 0 |
| Anamnese | | | | | | | | | | | | |
| MI | 140 | 38% | 38% | 6 | 6% | 52 | 10% | | ##### | | 0 | 0 |
| PTCA | 83 | 23% | 21% | 9 | 9% | 58 | 11% | | ##### | | 0 | 0 |
| CABG | 18 | 5% | 4% | 1 | 1% | 5 | 1% | | ##### | | 0 | 0 |
| N-Gefäße: | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 246 | 66% | 63% | 88 | 91% | 471 | 90% | | ##### | | 0 | 0 |
| 2 | 124 | 34% | 37% | 9 | 9% | 42 | 8% | | ##### | | 0 | 0 |
| 3 | >1 Gefäß | >1 Gefäß | | 0 | 0% | 10 | 2% | | ##### | | 0 | 0 |
| Alter der Okklusion | | | | | | | | | | | | |
| Läsionslänge (mm) | 12,7 | 12,7 | | | | | | | # | # | # | # |
| LV Ejektionsfraktion | | | | | | | | | | | | |
| LAD | 159 | 41% | 38% | 59 | 61% | 277 | 53% | | ##### | | 0 | 0 |
| LC | 93 | 24% | 23% | 13 | 13% | 94 | 18% | | ##### | | 0 | 0 |
| RCA | 134 | 35% | 39% | 25 | 26% | 157 | 30% | | ##### | | 0 | 0 |
| Läsionstypen: | | | | | | | | | | | | |
| A | # | # | # | 12 | 12% | 94 | 18% | | ##### | | 0 | 0 |
| B 1 | # | # | # | 22 | 23% | 136 | 26% | | ##### | | 0 | 0 |
| B 2 | 215 | 56% | 60% | 57 | 59% | 267 | 51% | | ##### | | 0 | 0 |
| C | B2+C | B2+C | | 6 | 6% | 31 | 6% | | ##### | | 0 | 0 |
| kalzifizierte | 34 | 9% | 8% | | # | | # | | ##### | | 0 | 0 |
| exzentrische | 26 | 7% | 9% | | # | | # | | ##### | | 0 | 0 |
| konzentrische | >45° | >45° | | | # | | # | | ##### | | 0 | 0 |
| TIMI-Grad: | | | | | | | | | | | | |
| 0 | # | # | # | | # | | # | | ##### | | 0 | 0 |
| 1 | # | # | # | | # | | # | | ##### | | 0 | 0 |
| 2 | 361 | 94% | 94% | | # | | # | | ##### | | 0 | 0 |
| 3 | 2-3 | 2-3 | | | # | | # | | ##### | | 0 | 0 |
| Resten. Okklusionen | 26 | 7% | 7% | | 0% | | 0% | | ##### | | 0 | 0 |
| Bypass Okklusionen | | 0% | 0% | | 0% | | 0% | | ##### | | 0 | 0 |

Tabelle Anh-7: Angiographische Ergebnisse (F - Follow-up; N- Anzahl Patienten; N (F) - Anzahl Patienten im Follow-up; RR - Restenose-Rate; ROK - Reokklisions-Rate)

| Studie | F | N | N (F) | %F | RD [mm] | | MLD [mm] | | DS [%] | | Lumen-Gewinn | Lumen-Verlust | Netto-Gewinn | RR (%) | ROK(%) | |
|--|-------|-----|-------|--------|---------|---------|-----------|----------|-----------|---------|--------------|---------------|--------------|----------|--------|------|
| | | | | | vor | nach | follow-up | nach | follow-up | vor | | | | | | nach |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei Läsionen in großen Koronargefäßen | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BENESTENT | Stent | 259 | 237 | 91,5% | 2,99 | 3,16 | 2,96 | 1,07 | 2,48 | 1,82 | 64,0% | 1,4 | 0,65 | 0,75 | 22,0% | |
| | PTCA | 257 | 240 | 93,4% | 3,01 | 3,09 | 3,05 | 1,08 | 2,05 | 1,73 | 64,0% | 0,97 | 0,32 | 0,65 | 32,0% | |
| | p | | geign | 93,0% | ns | p=0,045 | ns | p<0,001 | ns | ns | p<0,001 | p<0,001 | ns | p=0,02 | | |
| STRESS | Stent | 205 | 177 | 86,3% | 3,03 | 3,05 | 3,00 | 0,77 | 2,49 | 1,74 | 75,0% | 1,72 | 0,74 | 0,98 | 31,6% | |
| | PTCA | 202 | 159 | 78,7% | 2,99 | 2,99 | 2,98 | 0,75 | 1,99 | 1,56 | 75,0% | 1,23 | 0,38 | 0,80 | 42,1% | |
| | p | | geign | 88,0% | ns | ns | ns | p<0,001 | ns | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 | p=0,01 | p=0,046 | | |
| Eeckhout et al. 1996 | Stent | 42 | 40 | 95,2% | 3,57 | # | | 0,97 | 2,87 | 1,75 | 72,0% | 1,84 | 1,12 | 0,78 | 37,5% | |
| | PTCA | 42 | 40 | 95,2% | 3,70 | | | 1,09 | 2,37 | 1,74 | 71,0% | 1,27 | 0,63 | 0,65 | 35,0% | |
| | p | | | ns | ns | | ns | p<0,05 | ns | ns | p<0,05 | p<0,05 | ns | ns | | |
| Versaci et al. 1997 | Stent | 58 | 49 | 84,5% | 3,30 | 3,30 | 3,30 | 0,74 | 2,80 | 1,80 | 77,0% | 2,0 | 0,7 | 1,4 | 19,0% | |
| | PTCA | 58 | 46 | 79,3% | 3,20 | 3,20 | 3,20 | 0,70 | 2,10 | 1,40 | 78,0% | 1,4 | 0,4 | 1,0 | 40,0% | |
| | p | | | ns | ns | ns | ns | p<0,001 | p=0,028 | ns | p=0,001 | p=0,001 | p=0,012 | p=0,02 | | |
| START | Stent | 229 | 198 | 86,5% | 3,11 | 3,13 | 3,05 | 0,80 | 2,82 | 1,98 | 74,0% | 2,02 | 0,87 | 1,19 | 22,0% | |
| | PTCA | 223 | 199 | 89,2% | 3,07 | 3,06 | 2,09 | 0,81 | 2,25 | 1,63 | 73,0% | 1,43 | 0,64 | 0,84 | 37,0% | |
| | p | | | ns | ns | ns | ns | p<0,0001 | p<0,0001 | ns | p<0,0001 | p<0,0001 | p<0,0001 | p<0,002 | | |
| BENESTENT II | Stent | 413 | # | | 2,96 | 3,19 | 2,90 | 1,08 | 2,69 | 1,89 | 63,0% | 1,61 | 0,8 | 0,80 | 16,0% | |
| | PTCA | 410 | # | | 2,93 | 2,98 | 2,93 | 1,08 | 2,13 | 1,66 | 63,0% | 1,05 | 0,46 | 0,58 | 31,0% | |
| | p | | | ns | p<0,001 | ns | ns | p<0,001 | p=0,0002 | ns | p<0,001 | p<0,001 | p=0,0002 | p=0,0008 | | |
| WIN | Stent | 299 | 215 | 71,9% | 3,10 | # | | 1,08 | 2,56 | 1,71 | 65,0% | 1,48 | 0,85 | 0,63 | 39,0% | |
| | PTCA | 287 | 185 | 64,5% | 3,09 | | | 1,04 | 2,34 | 1,70 | 66,0% | 1,30 | 0,64 | 0,66 | 39,0% | |
| | p | | | ns | ns | | ns | Sign | ns | ns | kalkul | kalkul | kalkul | ns | | |
| WIDEST | Stent | 154 | 112 | 72,7% | 3,16 | 3,31 | 3,17 | 1,01 | 2,68 | 1,90 | 67,9% | 1,66 | 0,79 | 0,86 | 21,6% | |
| | PTCA | 146 | 101 | 69,2% | 3,18 | 3,27 | 3,24 | 0,96 | 2,27 | 2,00 | 69,5% | 1,3 | 0,35 | 1,01 | 17,3% | |
| | p | | | ns | ns | ns | ns | ns | ns | ns | p<0,0021 | ns | ns | ns | | |
| EPISTENT | Stent | 794 | 237 | 29,8% | 2,84 | | | 0,80 | 2,39 | 1,66 | 71,8% | 1,6 | 0,73 | 0,86 | | |
| | PTCA | 796 | 192 | 24,1% | 2,81 | | | 0,85 | 1,93 | 1,47 | 69,8% | 1,09 | 0,46 | 0,62 | | |
| | p | | geign | 79,0% | ns | | ns | <0,001 | <0,001 | Kalkul | <0,001 | <0,001 | <0,001 | | | |
| Knight et al. 1999 | Stent | 39 | 37 | 94,9% | 2,97 | 3,04 | 2,91 | 0,98 | 2,81 | 1,89 | 67,0% | 1,82 | 0,92 | 0,90 | 12,4% | |
| | PTCA | 38 | 38 | 100,0% | 3,01 | 3,03 | 3,07 | 0,96 | 1,91 | 1,62 | 68,3% | 0,95 | 0,28 | 0,67 | 36,7% | |
| | p | | | ns | ns | ns | ns | p<0,04 | p>0,04 | ns | p<0,04 | p<0,04 | p>0,04 | p<0,04 | | |
| AS Trial | Stent | 192 | # | | 3,15 | 3,20 | 3,08 | 0,73 | 3,05 | 2,29 | 78,1% | 2,25 | 0,76 | 1,43 | 18,2% | |
| | PTCA | 196 | # | | 3,12 | 3,18 | 3,07 | 0,70 | 2,51 | 2,00 | 76,8% | 1,81 | 0,5 | 1,21 | 24,9% | |
| | p | | | ns | ns | ns | ns | p=0,001 | p=0,018 | ns | p=0,001 | p=0,011 | p=0,055 | p=0,055 | | |
| OPUS-1 | Stent | 230 | - | | 3,32 | | | | | | 89,0% | | | | | |
| | PTCA | 249 | - | | 3,34 | | | | | | 88,9% | | | | | |
| | p | | | ns | | | | ns | ns | ns | | | | | | |

Tabelle Anh-7: Angiographische Ergebnisse (F - Follow-up; N-Anzahl Patienten; N (F) - Anzahl Patienten im Follow-up; RR - Restenose-Rate; ROK - Reokklisions-Rate)

| Studie | F | N | N (F) | %F | RD [mm] | | MLD [mm] | | DS [%] | | Lumen-Gewinn | Lumen-Verlust | Netto-Gewinn | RR (%) | ROK(%) |
|--|---|------|-------|---------|---------|--------|-----------|----------|-----------|----------|--------------|---------------|--------------|----------|--------|
| | | | | | vor | nach | follow-up | nach | follow-up | vor | | | | | |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei Läsionen in kleinen Koronargefäßen | | | | | | | | | | | | | | | |
| STRESS II | M | 163 | 139 | 85,3% | | 2,69 # | 0,69 | 1,54 | 75,0% | 17,0% | 1,58 | 0,75 | 0,84 | 34,0% | |
| | 9 | PTCA | 168 | 121 | 72,0% | | 2,64 | 0,68 | 1,27 | 74,0% | 34,0% | 1,11 | 0,56 | 0,57 | 55,0% |
| | p | | geign | 84,0% | ns | | | p<0,001 | ns | p<0,001 | p<0,001 | p=0,005 | p<0,001 | p<0,001 | |
| BESMART | M | 192 | | | 2,23 | 2,45 | 2,30 | 0,71 | 1,43 | 68,0% | 1,35 | 0,65 | 0,72 | 21,0% | |
| | 9 | PTCA | 189 | | | 2,24 | 2,38 | 0,76 | 1,19 | 66,0% | 0,94 | 0,57 | 0,43 | 47,0% | |
| | p | 381 | 325 | 85,3% | ns | p=0,04 | ns | p<0,001 | ns | p<0,001 | p<0,001 | ns | p<0,001 | p<0,001 | |
| ISAR-SMART | M | 204 | 171 | 83,8% | 2,41 | | 0,59 | 1,35 | 75,8% | 7,0% | 1,77 | 1,04 | 0,76 | 35,7% | |
| | 9 | PTCA | 200 | 163 | 81,5% | 2,37 | | 0,51 | 1,28 | 78,0% | 1,47 | 0,72 | 0,76 | 37,4% | |
| | p | | | | p=0,13 | | p=0,08 | ns | ns | p<0,001 | p<0,001 | ns | ns | ns | |
| Park et al. 2000 | M | 60 | 56 | 93,3% | 2,55 | | 0,58 | 1,33 | 76,8% | 4,2% | 1,85 | 1,12 | | 35,7% | |
| | 9 | PTCA | 60 | 55 | 91,7% | 2,48 | | 0,65 | 1,53 | 73,5% | 1,49 | 0,63 | | 30,9% | |
| | p | | | | ns | | ns | p<0,01 | ns | p<0,01 | p<0,01 | ns | ns | ns | |
| SISCA | M | 74 | 72 | 97,3% | 2,44 | 2,51 | 2,42 | 0,99 | 1,69 | 59,4% | 1,23 | 0,54 | 0,72 | 9,7% | |
| | 9 | PTCA | 71 | 69 | 97,2% | 2,38 | 2,41 | 1,01 | 1,57 | 57,4% | 0,77 | 0,25 | 0,55 | 18,8% | |
| | p | | | | ns | ns | ns | p<0,01 | ns | p<0,001 | p<0,001 | <0,05 | <0,05 | ns | |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei restenotischen Läsionen nach Angioplastie | | | | | | | | | | | | | | | |
| REST | M | 178 | 156 | 87,6% | 3,01 | 3,13 | 3,07 | 1,04 | 2,04 | 64,0% | 1,98 | 0,98 | 1,00 | 18,0% | |
| | 9 | PTCA | 176 | 158 | 89,8% | 3,04 | 3,10 | 3,02 | 1,03 | 1,85 | 66,0% | 1,2 | 0,38 | 0,82 | 32,0% |
| | p | | | | ns | ns | ns | ns | p=0,01 | ns | p<0,001 | p<0,001 | p=0,01 | p=0,03 | |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei Läsionen von Vena-Saphena-Bypässen | | | | | | | | | | | | | | | |
| SAVED | M | 108 | geign | 88,0% | 3,18 | 3,19 | 3,14 | 0,90 | 2,81 | 72,0% | 1,92 | 1,06 | 0,85 | 37,0% | |
| | 9 | PTCA | 107 | geign | 84,0% | 3,19 | 3,19 | 0,94 | 1,49 | 71,0% | 1,21 | 0,66 | 0,54 | 46,0% | |
| | p | 215 | 166 | 77,2% | ns | ns | ns | ns | p=0,01 | ns | p<0,001 | p<0,001 | p=0,002 | ns | |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei chronischen Verschlüssen | | | | | | | | | | | | | | | |
| GISSOC | M | 56 | 50 | 89,3% | 3,02 | 3,01 | 2,99 # | 2,46 | 1,74 | 18,2% | 42,3% # | 0,76 # | | 32,0% | 8,0% |
| | 9 | PTCA | 54 | 47 | 87,0% | 2,92 | 2,92 | 2,85 | 1,91 | 0,85 | 34,5% | 69,2% | 1,06 | | 68,1% |
| | p | | | | ns | ns | ns | p<0,0001 | p<0,0001 | p<0,0001 | p<0,0001 | ns | | p=0,0008 | p<0,01 |
| SICCO | M | 58 | 56 | 96,6% | 3,16 | 3,41 | 3,44 | 2,21 | 1,92 | 29,8% | 0,57 | 0,85 | 0,29 | 31,6% | 12,3% |
| | 9 | PTCA | 59 | 57 | 96,6% | 3,17 | | 3,30 | 2,13 | 1,11 | 33,5% | 1,02 | 1,02 | 73,7% | 26,3% |
| | p | | | | ns | ns | nPTCA | p<0,001 | p<0,001 | nPTCA | p<0,001 | p=0,001 | p<0,001 | p<0,001 | ns |
| SPACTO | M | 42 # | # | | 2,83 | 2,93 | 2,75 | 1,61 | 1,57 | 42,3% | 0,93 | 0,93 | | 32,4% | 2,9% |
| | 9 | PTCA | 43 # | # | | 2,58 | 2,65 | 2,78 | 1,89 | 1,06 | 63,2% | 0,85 | | 63,6% | 24,2% |
| | p | 85 | 67 | 78,8% | p=0,01 | p=0,03 | ns | nPTCA | p<0,01 | p<0,01 | ns | ns | | p=0,01 | p=0,01 |
| Hancock et al. 1998 | M | 30 | 29 | 96,7% # | | 3,30 | 3,30 # | 2,00 | 3,30 | -1,4% | 35,4% # | | 0,65 | 28,0% | 7,0% |
| | 9 | PTCA | 30 | 28 | 93,3% | | 3,50 | 3,50 | 1,50 | 20,3% | 58,7% | | 0,41 | 57,0% | 29,0% |
| | p | | | | ns | ns | ns | p<0,001 | p<0,05 | p<0,0001 | p<0,01 | p<0,01 | p<0,01 | p<0,01 | p<0,02 |

Tabelle Anh-7: Angiographische Ergebnisse (F - Follow-up; N- Anzahl Patienten; N (F) - Anzahl Patienten im Follow-up; RR - Restenose-Rate; ROK - Reokklisions-Rate)

| Studie | F | N | N (F) | %F | RD [mm] | | MLD [mm] | | DS [%] | | Lumen-Gewinn | Lumen-Verlust | Netto-Gewinn | RR (%) | ROK(%) | |
|--|-------|-----|-------|-------|---------|------|----------|---------|----------|----------|--------------|---------------|--------------|----------|---------|------|
| | | | | | vor | nach | vor | nach | vor | nach | | | | | | |
| SARECCO | Stent | 55 | 51 | 92,7% | | | 2,74 | 1,90 | 1,81 | 19,0% | 3,0% | 34,0% | | 26,0% | 2,0% | |
| | PTCA | 55 | 52 | 94,5% | | | 2,61 | 1,85 | 1,15 | 21,0% | 21,0% | 56,0% | | 62,0% | 14,0% | |
| | p | | | | | | kalkul | nPTCA | p=0,01 | nPTCA | p=0,01 | p=0,01 | | p<0,05 | p<0,05 | |
| STOP | Stent | 48 | 38 | 79,2% | | | 3,18 # | 1,63 # | 3,11 | 3,0% | 3,0% | 54,0% | 0,66 | 42,1% | 7,9% | |
| | PTCA | 48 | 31 | 64,6% | | | 2,92 | 2,41 | 1,01 | 18,2% | 18,2% | 71,6% | | 70,9% | 16,1% | |
| | p | | | | | | ns | p=0,01 | p=0,034 | p=0,01 | p=0,039 | ns | | p=0,032 | ns | |
| TOSCA | Stent | 202 | 191 | 94,6% | | | 3,34 | 3,34 | 0,00 | 2,45 | 27,0% | 53,0% | 0,97 | 55,0% | 8,3% | |
| | PTCA | 208 | 201 | 96,6% | | | 3,18 | 3,23 | 0,00 | 1,97 | 38,0% | 61,0% | 0,73 | 70,0% | 13,5% | |
| | p | | | | | | ns | p=0,001 | p=0,001 | p=0,001 | p=0,001 | p=0,001 | | p=0,001 | ns | |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei akutem Myokardinfarkt | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FRESCO | Stent | 75 | 68 | 90,7% | | | 3,19 # | | | 3,33 | -4,0% | 26,0% | | 17,0% | | |
| | PTCA | 75 | 56 | 74,7% | | | 3,19 # | | | 3,03 | 5,0% | 37,3% | | 43,0% | | |
| | p | | | | | | ns | | | p<0,01 | p=0,04 | Kalkul | | p=0,001 | | |
| GRAMI | Stent | 52 | - | | | | 3,00 # | - | 0,47 | 2,66 | 10,0% | - | | | | |
| | PTCA | 52 | - | | | | 3,10 # | - | 0,33 | 2,33 | 89,0% | 23,2% | | | | |
| | p | | | | | | ns | ns | p<0,0003 | | Kalkul | | | | | |
| ESCOBAR | Stent | 112 | 101 | 90,2% | | | 3,06 | 3,15 | 3,08 | 2,57 | 2,04 | 18,0% | | 11,9% | | |
| | PTCA | 115 | 96 | 83,5% | | | 3,05 | 3,11 | 3,09 | 2,17 | 1,64 | 29,1% | | 34,4% | | |
| | p | | | | | | ns | ns | ns | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 | | p<0,001 | | |
| PASTA | Stent | 67 | 50 | 74,6% | | | 3,07 | 3,06 | | 2,87 | 2,24 | 26,8% | | 17,0% | 3,0% | |
| | PTCA | 69 | 30 | 43,5% | | | 3,06 | 3,00 | | 2,46 | 1,72 | 42,8% | | 37,5% | 17,0% | |
| | p | | | | | | ns | ns | ns | p<0,001 | p=0,002 | p=0,0098 | | p=0,02 | p=0,015 | |
| PSAAMI | Stent | 44 | 37 | 84,1% | | | 3,50 | | 0,30 | 3,20 | 2,20 | 37,1% | 0,9 | 24,0% | 3,0% | |
| | PTCA | 44 | 33 | 75,0% | | | 3,40 | | 0,20 | 2,60 | 1,50 | 55,9% | 1,1 | 61,0% | 12,0% | |
| | p | | | | | | ns | ns | ns | p=0,01 | p=0,01 | ns | | p=0,02 | ns | |
| STENT-PAMI | Stent | 452 | # | | | | 2,88 | 2,81 | 0,35 | 2,56 | 1,81 | 35,6% | 2,21 | 20,3% | 5,1% | |
| | PTCA | 448 | # | | | | 2,83 | 2,86 | 0,34 | 2,12 | 1,58 | 44,7% | 1,78 | 33,5% | 9,3% | |
| | p | | | | | | kalkul | kalkul | kalkul | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 | p=0,04 | |
| STENTIM-2 | Stent | 101 | 91 | 90,1% | | | 2,96 | 2,88 | 0,10 | 2,38 | 1,66 | 42,5% | 2,28 | 1,56 | 25,3% | 7,2% |
| | PTCA | 110 | 99 | 90,0% | | | 2,95 | 2,82 | 0,12 | 2,11 | 1,50 | 46,8% | 1,99 | 1,37 | 39,6% | 6,3% |
| | p | | | | | | ns | ns | ns | p<0,001 | ns | p<0,001 | ns | p=0,0427 | ns | |
| Routine-Stenting vs. PTCA mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OCBAS | Stent | 57 | 56 | 98,2% | | | 3,10 # | | 0,80 | 2,70 | 2,10 | 29,4% | 1,95 | 1,32 | 19,2% | |
| | PTCA | 59 | 56 | 94,9% | | | 2,81 | | 0,70 | 2,20 | 1,94 | 30,3% | 1,5 | 1,24 | 16,1% | |
| | p | | | | | | ns | ns | ns | p=0,0001 | ns | p=0,001 | p=0,03 | p<0,001 | ns | |

Tabelle Anh-7: Angiographische Ergebnisse (F - Follow-up; N- Anzahl Patienten; N (F) - Anzahl Patienten im Follow-up; RR - Restenose-Rate; ROK - Reokklusion-Rate)

| Studie | F | N | N (F) | %F | RD [mm] | | MLD [mm] | | DS [%] | | Lumen-Gewinn | Lumen-Verlust | Netto-Gewinn | RR (%) | ROK(%) |
|--|-------|-----|-------|-------|---------|------|---------------|------|---------------|----------|--------------|---------------|--------------|--------|--------|
| | | | | | vor | nach | follow-up vor | nach | follow-up vor | nach | | | | | |
| BOSS | Stent | 31 | 17 | 54,8% | 2,79 | 0,57 | 2,44 | 1,26 | 79,0% | 13,0% | 53,0% | 1,87 | 1,12 | 47,0% | |
| | PTCA | 66 | 42 | 63,6% | 2,79 | 0,69 | 2,18 | 1,35 | 76,0% | 22,0% | 50,0% | 1,43 | 0,77 | 38,0% | |
| | p | | | | ns | ns | p=0,01 | ns | ns | p=0,004 | ns | p<0,001 | ns | ns | |
| Routine-Stenting vs. PTCA mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting | | | | | | | | | | | | | | | |
| FROST | Stent | 125 | 117 | 93,6% | 3,07 | 3,03 | 2,64 | 1,99 | 76,6% | 13,8% | 33,8% | 1,93 | 0,67 | 21,4% | |
| | PTCA | 126 | 118 | 93,7% | 3,09 | 3,02 | 2,50 | 1,90 | 75,3% | 18,8% | 36,4% | 1,75 | 0,58 | 27,1% | |
| | p | | | | ns | ns | p=0,027 | ns | ns | p=0,0003 | ns | p=0,009 | ns | ns | |
| DESTINI | Stent | 370 | - | | 3,09 | 0,95 | 2,92 | | 69,2% | 9,3% | | | | | |
| | PTCA | 365 | - | | 3,03 | 0,95 | 2,54 | | 68,8% | 16,5% | | | | | |
| | p | | | | ns | ns | Kalkul | | ns | Kalkul | | | | | |
| DEBATE II Opt | Stent | 77 | - | | 2,78 | | | | 67,0% | 8,0% | | | | | |
| | PTCA | 107 | - | | 2,71 | | | | 69,0% | 23,0% | | | | | |
| | p | | | | | | | | | | | | | | |
| DEBATE II sOpt | Stent | 112 | - | | 2,73 | | | | 70,0% | 7,0% | | | | | |
| | PTCA | 86 | - | | 2,62 | | | | 69,0% | 24,0% | | | | | |
| | p | | | | | | | | | | | | | | |
| DEBATE II Prov | Stent | 97 | - | | # | | | | 70,0% | 9,0% | | | | | |
| | PTCA | 293 | - | | 2,72 | | | | 70,0% | 13,0% | | | | | |
| | p | | | | Kalkul | | | | Kalkul | Kalkul | | | | | |

Tabelle Anh-8: Klinische Ergebnisse (F - Follow-up; N - Anzahl Patienten; N (F) - Anzahl Patienten im Follow-up; ? - Vollständigkeit des Follow-ups unklar; verm. - vermutlich; Ang - Angioplastie; Rev - Revaskularisationen; CVA - Zerebrovaskuläre Blutung; kalk - kalkuliert; nF - nicht fatal; all - alle Revaskularisationen; sign / ns - signifikant / nicht signifikant; # - keine Angaben

| Studie | F | N | N (F) | %F | Denner | D | % | MI | % | Ang | % | CABG | % | TVR | % | CVA | % | Alle/Definition | % | AP | % | |
|--|---|-----|-------|------|----------|----|------|----|------|------|-------|------|-------|-----|--------------|-----|------|-----------------|--------------|---------|-----|--------|
| Routine-Stenting vs. PTCA bei Läsionen in großen Koronargefäßen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BENESTENT | 0 | 259 | 259 | 100% | Stent | 2 | 0,8% | 11 | 4,2% | 35 | 13,5% | 16 | 6,2% | 42 | 16,2% | 0 | 0,0% | 52 | 20,1% | | | |
| | 1 | 257 | 257 | 100% | PTCA | 1 | 0,4% | 12 | 4,7% | 60 | 23,3% | 11 | 4,3% | 64 | 24,9% | 2 | 0,8% | 76 | 29,6% | | | |
| | | | ja | p | | | | | | sign | | | | | kalk | | | | D CVA MI TLR | sign | | |
| | 0 | 259 | 258 | 100% | Stent | 3 | 1,2% | 14 | 5,4% | 45 | 17,4% | 21 | 8,1% | 47 | 18,1% | 0 | 0,0% | 60 | 23,2% | | 18% | |
| | 1 | 257 | 257 | 100% | PTCA | 2 | 0,8% | 13 | 5,1% | 69 | 26,8% | 15 | 5,8% | 68 | 26,5% | 2 | 0,8% | 81 | 31,5% | | 14% | |
| | | | ja | p | | | | | | sign | | | | | kalk | | | | D CVA MI TLR | sign | | ns |
| STRESS | 0 | 259 | 256 | 99% | Stent | 15 | 5,9% | 24 | 9,4% | 44 | 17,2% | 30 | 11,7% | 64 | 25,0% | 2 | 0,8% | 88 | 34,4% | | # | |
| | 1 | 257 | 256 | 100% | PTCA | 8 | 3,1% | 16 | 6,3% | 70 | 27,3% | 25 | 9,8% | 87 | 34,0% | 3 | 1,2% | 103 | 40,2% | | # | |
| | | | ja | p | | | | | | sign | | | | | | | | | D CVA MI TLR | ns | | ns |
| | 0 | 205 | 205 | 100% | Stent | 3 | 1,5% | 13 | 6,3% | 23 | 11,2% | 10 | 4,9% | 21 | 10,2% | 2 | 1,0% | 40 | 19,5% | | 21% | |
| | 1 | 202 | 202 | 100% | PTCA | 3 | 1,5% | 14 | 6,9% | 25 | 12,4% | 17 | 8,4% | 31 | 15,3% | 1 | 0,5% | 48 | 23,8% | | 29% | |
| | | | 407 | 406 | 100% | p | | | | ns | | | | | bei Ischämie | | | | D MI TVR | ns | | ns |
| Eeckhout et al. 1996 | 0 | 205 | 205 | 100% | Stent | 3 | 1,5% | 13 | 6,3% | 31 | 15,1% | 12 | 5,9% | 24 | 11,7% | 2 | 1,0% | 43 | 21,0% | | 16% | |
| | 1 | 202 | 202 | 100% | PTCA | 4 | 2,0% | 16 | 7,9% | 33 | 16,3% | 18 | 8,9% | 35 | 17,3% | 1 | 0,5% | 53 | 26,2% | | 16% | |
| | | | 407 | 383 | 94% | p | | | | ns | | | | | bei Ischämie | | | | D MI TVR | ns | | ns |
| | 0 | 42 | 42 | 100% | Stent | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 5 | 11,9% | 3 | 7,1% | 8 | 19,0% | 1 | 2,4% | 9 | 21,4% | | 17% | |
| | 1 | 42 | 42 | 100% | PTCA | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 7 | 16,7% | 1 | 2,4% | 8 | 19,0% | 0 | 0,0% | 8 | 19,0% | | 15% | |
| | | | ja | p | | | | | | ns | | | | | | | | | D CVA MI TLR | ns | | ns |
| Versaci et al. 1997 | 0 | 60 | 60 | 100% | Stent | 1 | 1,7% | 1 | 1,7% | 4 | 6,7% | 4 | 6,7% | 7 | 11,7% | | | 8 | 13,3% | 6 | 10% | |
| | 1 | 60 | 60 | 100% | PTCA | 1 | 1,7% | 2 | 3,3% | 13 | 21,7% | 3 | 5,0% | 15 | 25,0% | | | 18 | 30,0% | 15 | 25% | |
| | | | ja | p | kardial. | | | | | all | | | | | | | | | cD MI AP | p=0,048 | | p=0,05 |
| | 0 | 229 | 225 | 98% | Stent | 4 | 1,8% | 4 | 1,8% | 20 | 8,9% | 1 | 0,4% | 21 | 9,3% | | | 32 | 14,2% | | 19% | |
| | 1 | 223 | 211 | 95% | PTCA | 4 | 1,9% | 6 | 2,8% | 36 | 17,1% | 4 | 1,9% | 40 | 19,0% | | | 46 | 21,8% | | 27% | |
| | | | ja | p | | | | | | nF | | | | | all | | | | cD MI TVR | ns | | p<0,05 |
| START | 0 | 229 | 225 | 98% | Stent | 6 | 2,7% | 5 | 2,2% | 24 | 10,7% | 3 | 1,3% | 27 | 12,0% | | | 38 | 16,9% | | 23% | |
| | 1 | 223 | 211 | 95% | PTCA | 5 | 2,4% | 6 | 2,8% | 47 | 22,3% | 5 | 2,4% | 52 | 24,6% | | | 63 | 29,9% | | 26% | |
| | | | ja | p | | | | | | nF | | | | | all | | | | cD MI TVR | p<0,002 | | ns |
| | 0 | 413 | 413 | 100% | Stent | 1 | 0,2% | 13 | 3,1% | 33 | 8,0% | 6 | 1,5% | 39 | 9,4% | | | 53 | 12,8% | 98 | 23% | |
| | 1 | 410 | 410 | 100% | PTCA | 2 | 0,5% | 15 | 3,7% | 56 | 13,7% | 6 | 1,5% | 62 | 15,1% | | | 79 | 19,3% | 127 | 30% | |
| | | | | p | | | | | | kalk | | | | | kalk | | | | D MI TVR | sign | | p<0,05 |
| BENESTENT II | 0 | 413 | 413 | 100% | Stent | 4 | 1,0% | 14 | 3,4% | 39 | 9,4% | 8 | 1,9% | 47 | 11,4% | | | 65 | 15,7% | | | |
| | 1 | 410 | 410 | 100% | PTCA | 4 | 1,0% | 18 | 4,4% | 64 | 15,6% | 6 | 1,5% | 70 | 17,1% | | | 92 | 22,4% | | | |
| | | | | p | | | | | | kalk | | | | | kalk | | | | D MI TVR | sign | | |
| | 0 | 299 | 286 | 96% | Stent | 9 | 3,0% | 26 | 8,7% | 57 | 19,1% | 8 | 2,7% | 63 | 21,1% | 3 | 1,0% | 84 | 28,1% | | | |
| | 1 | 287 | 272 | 95% | PTCA | 10 | 3,5% | 18 | 6,3% | 54 | 18,8% | 5 | 1,7% | 58 | 20,2% | 2 | 0,7% | 77 | 26,8% | | | |
| | | | ja | p | | | | | ns | | | | | | ns | | | | D CVA MI TVR | ns | | |
| WIN | 0 | 299 | 286 | 96% | Stent | 9 | 3,0% | 26 | 8,7% | 57 | 19,1% | 8 | 2,7% | 63 | 21,1% | 3 | 1,0% | 84 | 28,1% | | | |
| | 1 | 287 | 272 | 95% | PTCA | 10 | 3,5% | 18 | 6,3% | 54 | 18,8% | 5 | 1,7% | 58 | 20,2% | 2 | 0,7% | 77 | 26,8% | | | |
| | | | ja | p | | | | | ns | | | | | | ns | | | | D CVA MI TVR | ns | | |

Tabelle Anh-8: Klinische Ergebnisse (F - Follow-up; N - Anzahl Patienten; N (F) - Anzahl Patienten im Follow-up; ? - Vollständigkeit des Follow-ups unklar; verm. - vermutlich; Ang - Angioplastie; Rev - Revaskularisationen; CVA - Zerebrovaskuläre Blutung; kalk - kalkuliert; nF - nicht fatal; all - alle Revaskularisationen; sign / ns - signifikant / nicht signifikant); # - keine Angaben

| Studie | F | N | N (F) | %F | Nenner | D | % | MI | % | Ang | % | CABG | % | TVR | % | CVA | % | Alle/Definition | % | AP | % |
|---|----|-----|-------|----|--------|----|------|----|------|-----|-------|------|------|-----|-------|-----|------|-----------------|-------|----|-----|
| WIDEST | 0 | 154 | ? | | Stent | 0 | 0,0% | 6 | 3,9% | 24 | 15,6% | 7 | 4,5% | 28 | 18,2% | | 0,0% | 32 | 20,8% | | 34% |
| | 12 | 146 | ? | | PTCA | 3 | 2,1% | 5 | 3,4% | 20 | 13,7% | 6 | 4,1% | 25 | 17,1% | | 0,0% | 28 | 19,2% | | 23% |
| EPISTENT | 0 | 794 | ? | | Stent | 4 | 0,5% | 41 | 5,2% | 59 | 7,4% | 34 | 4,3% | 68 | 8,6% | | 0,0% | 102 | 12,8% | | ? |
| | 6 | 796 | ? | | PTCA | 14 | 1,8% | 52 | 6,5% | 110 | 13,8% | 31 | 3,9% | 120 | 15,1% | | 0,0% | 162 | 20,4% | | |
| Knight et al. 1999 | 0 | 39 | 39 | | Stent | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 2,6% | 1 | 2,6% | | | 1 | 2,6% | | |
| | 6 | 38 | 38 | | PTCA | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | | | 0 | 0,0% | | |
| AS Trial | 0 | 192 | 192 | | Stent | 0 | 0,0% | 3 | 1,6% | 26 | 13,5% | 3 | 1,6% | 29 | 15,1% | | | 25 | 13,0% | | |
| | 6 | 196 | 196 | | PTCA | 0 | 0,0% | 4 | 2,0% | 37 | 18,9% | 4 | 2,0% | 41 | 20,9% | | | 42 | 21,4% | | |
| OPUS-1 | 0 | 192 | 192 | | Stent | 0 | 0,0% | 4 | 2,1% | 29 | 15,1% | 3 | 1,6% | 32 | 16,7% | | | 30 | 15,6% | | |
| | 12 | 196 | 196 | | PTCA | 0 | 0,0% | 4 | 2,0% | 40 | 20,4% | 5 | 2,6% | 45 | 23,0% | | | 46 | 23,5% | | |
| Routinely-Stenting vs. PTCA bei Läsionen in kleinen Koronararterien | 0 | 192 | 192 | | Stent | 1 | 0,5% | 4 | 2,1% | 30 | 15,6% | 3 | 1,6% | 33 | 17,2% | | | 33 | 17,2% | | |
| | 24 | 196 | 196 | | PTCA | 0 | 0,0% | 4 | 2,0% | 45 | 23,0% | 5 | 2,6% | 50 | 25,5% | | | 52 | 26,5% | | |
| STRESS II | 0 | 230 | 229 | | Stent | 1 | 0,4% | 4 | 1,7% | 9 | 3,9% | 3 | 1,3% | 12 | 5,2% | | | 14 | 6,1% | | # |
| | 6 | 249 | 248 | | PTCA | 3 | 1,2% | 6 | 2,4% | 25 | 10,1% | 7 | 2,8% | 32 | 12,9% | | | 37 | 14,9% | | # |
| BESMART | 0 | 176 | 176 | | Stent | 1 | 0,6% | 1 | 0,6% | 22 | 12,5% | 1 | 0,6% | 23 | 13,1% | | | 24 | 13,6% | | |
| | 6 | 189 | 166 | | PTCA | 4 | 2,4% | 2 | 1,2% | 39 | 23,5% | 2 | 1,2% | 41 | 24,7% | | | 45 | 27,1% | | |
| ISAR-SMART | 0 | 204 | 204 | | Stent | 2 | 1,0% | 5 | 2,5% | 34 | 16,7% | 7 | 3,4% | 41 | 20,1% | | | 47 | 23,0% | | |
| | 7 | 200 | 200 | | PTCA | 3 | 1,5% | 3 | 1,5% | 28 | 14,0% | 5 | 2,5% | 33 | 16,5% | | | 38 | 19,0% | | |
| Park et al. 2000 | 0 | 60 | 60 | | Stent | 0 | 0,0% | 1 | 1,7% | | # | | # | 2 | 3,3% | | | 3 | 5,0% | | |
| | 16 | 60 | 60 | | PTCA | 0 | 0,0% | 2 | 3,3% | | # | | # | 3 | 5,0% | | | 5 | 8,3% | | |

Tabelle Anh-8: Klinische Ergebnisse (F - Follow-up; N - Anzahl Patienten; N (F) - Anzahl Patienten im Follow-up; ? - Vollständigkeit des Follow-ups unklar; verm. - vermutlich; Ang - Angioplastie; Rev - Revaskularisationen; CVA - Zerebrovaskuläre Blutung; kalk - kalkuliert; nF - nicht fatal; all - alle Revaskularisationen; sign / ns - signifikant / nicht signifikant; # - keine Angaben

| Studie | F | N | N (F) | %F | Stent | Nenner | D | % | MI | % | Ang | % | CABG | % | TVR | % | CVA | % | Alle/Definition | % | AP | % |
|--|-----|----|-------|--------|-------|--------|----|------|----|-------|-----|-------|------|-------|-----|-------|-----|---|-----------------|-------|----|-------|
| SISCA | 74 | 74 | 74 | | Stent | 74 | 0 | 0,0% | 1 | 1,4% | 7 | 9,5% | 1 | 1,4% | 7 | 9,5% | | | 7 | 9,5% | 68 | 91,9% |
| | 71 | 71 | 71 | 100% p | PTCA | 71 | 1 | 1,4% | 1 | 1,4% | 16 | 22,5% | 2 | 2,8% | 16 | 22,5% | | | 17 | 23,9% | 56 | 78,9% |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei restenotischen Läsionen nach Angioplastie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| REST | 178 | ? | | | Stent | 178 | 2 | 1,1% | 8 | 4,5% | 10 | 5,6% | 6 | 3,4% | 16 | 9,0% | | | 28 | 15,7% | | |
| | 176 | ? | | 100% p | PTCA | 176 | 2 | 1,1% | 2 | 1,1% | 40 | 22,7% | 2 | 1,1% | 42 | 23,9% | | | 49 | 27,8% | | |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei Läsionen von Vena-Saphena-Bypässen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SAVED | 108 | ? | | | Stent | 108 | 8 | 7,4% | 12 | 11,1% | 14 | 13,0% | 8 | 7,4% | 18 | 16,7% | | | 28 | 25,9% | | |
| | 107 | ? | | 100% p | PTCA | 107 | 10 | 9,3% | 16 | 15,0% | 17 | 15,9% | 13 | 12,1% | 28 | 26,2% | | | 42 | 39,3% | | |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei chronischen Verschlüssen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GISSOC | 56 | ? | | | Stent | 56 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 3 | 5,4% | 2 | 3,6% | 3 | 5,4% | | | 3 | 5,4% | 8 | 14% |
| | 54 | ? | | 100% p | PTCA | 54 | 1 | 1,9% | 0 | 0,0% | 10 | 18,5% | 4 | 7,4% | 12 | 22,2% | | | 13 | 24,1% | 25 | 46% |
| SICCO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SICCO | 58 | 58 | | 94% p | Stent | 58 | 0 | 0,0% | 1 | 1,7% | 11 | 19,0% | 5 | 8,6% | 12 | 20,7% | | | 12 | 20,7% | | 43% |
| | 59 | 59 | | 100% p | PTCA | 59 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 23 | 39,0% | 3 | 5,1% | 23 | 39,0% | | | 27 | 45,8% | | 76% |
| SPACTO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SPACTO | 42 | 40 | | 95% | Stent | 40 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 10 | 25,0% | 1 | 2,5% | 11 | 27,5% | | | 12 | 30,0% | 4 | 10% |
| | 43 | 40 | | 93% | PTCA | 40 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 16 | 40,0% | 2 | 5,0% | 18 | 45,0% | | | 22 | 55,0% | 9 | 23% |
| Hancock et al. 1998 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hancock et al. 1998 | 30 | 30 | | 100% p | Stent | 30 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 3 | 10,0% | 1 | 3,3% | 4 | 13,3% | | | 4 | 13,3% | | |
| | 30 | 30 | | 100% p | PTCA | 30 | 1 | 3,3% | 1 | 3,3% | 5 | 16,7% | 2 | 6,7% | 7 | 23,3% | | | 9 | 30,0% | | |
| SARECCO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SARECCO | 55 | ? | | | Stent | 55 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 13 | 23,6% | 0 | 0,0% | 13 | 23,6% | | | 13 | 23,6% | | |
| | 55 | ? | | 100% p | PTCA | 55 | 0 | 0,0% | 1 | 1,8% | 30 | 54,5% | 0 | 0,0% | 30 | 54,5% | | | 30 | 54,5% | | |
| STOP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| STOP | 48 | ? | | | Stent | 48 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 10 | 20,8% | 2 | 4,2% | 12 | 25,0% | | | 12 | 25,0% | 7 | 15% |
| | 48 | ? | | 100% p | PTCA | 48 | 0 | 0,0% | 1 | 2,1% | 19 | 39,6% | 1 | 2,1% | 20 | 41,7% | | | 21 | 43,8% | 8 | 17% |

Tabelle Anh-8: Klinische Ergebnisse (F - Follow-up; N - Anzahl Patienten; N (F) - Anzahl Patienten im Follow-up; ? - Vollständigkeit des Follow-ups unklar; verm. - vermutlich; Ang - Angioplastie; Rev - Revaskularisationen; CVA - Zerebrovaskuläre Blutung; kalk - kalkulier; nF - nicht fatal; all - alle Revaskularisationen; sign / ns - signifikant / nicht signifikant); # - keine Angaben

| Studie | F | N | N (F) | %F | Denner | D | % | MI | % | Ang | % | CABG | % | TVR | % | CVA | % | Alle/Definition | % | AP | % | |
|--|-------|-------|-------|----|--------|----------|-------|----|-------|-----|-------|------|-------|-----|--------------------|-----|---|-----------------|-----------|-----------|-------|--------|
| TOSCA | 202 ? | | | | 202 | 1 | 0,5% | 24 | 11,9% | 14 | 6,9% | 3 | 1,5% | 17 | 8,4% | | | 32 | 15,8% | | | |
| | 208 ? | | | | 208 | 1 | 0,5% | 8 | 3,8% | 30 | 14,4% | 3 | 1,4% | 32 | 15,4% | | | 48 | 23,1% | | | |
| | | verm. | 100% | p | | | | | | | | | | | | | | | D MI Rev | | | |
| | 202 | 202 | | | 202 | 7 | 3,5% | 28 | 13,9% | | | | | 46 | 22,8% | | | 81 | 40,1% | | | |
| Jahre | 208 | 208 | | | 208 | 6 | 2,9% | 14 | 6,7% | | | | | 65 | 31,3% | | | 95 | 45,7% | | | |
| | | ja | 82% | p | | | | | | | | | | | | | | | D MI Rev | ns | | |
| Routine-Stenting vs. PTCA bei akutem Myokardinfarkt | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FRESCO | 75 | 75 | | | 75 | 1 | 1,3% | 1 | 1,3% | 5 | 6,7% | 0 | 0,0% | 5 | 6,7% | | | 10 | 13,3% | 7 | 9% | |
| | 75 | 75 | | | 75 | 3 | 4,0% | 2 | 2,7% | 17 | 22,7% | 2 | 2,7% | 19 | 25,3% | | | 24 | 32,0% | 21 | 28% | |
| | | ja | 100% | p | | kardial. | | | | | | | | | | | | | cD MI TVR | p=0,002 | | p<0,01 |
| | 75 ? | | | | 75 | 2 | 2,7% | 2 | 2,7% | 5 | 6,7% | 1 | 1,3% | 6 | 8,0% | | | 10 | 13,3% | | | |
| 12 Mo | 75 ? | | | | 75 | 4 | 5,3% | 2 | 2,7% | 16 | 21,3% | 4 | 5,3% | 20 | 26,7% | | | 26 | 34,7% | | | |
| | | verm. | 100% | p | | | | | | | | | | | | | | | D MI TVR | p=0,002 | | |
| GRAMI | 52 | 52 | | | 52 | 2 | 3,8% | 0 | 0,0% | | | | | 7 | 13,5% | | | 9 | 17,3% | | | |
| | 52 | 52 | | | 52 | 4 | 7,7% | 4 | 7,7% | | | | | 10 | 19,2% | | | 18 | 34,6% | | | |
| | | ja | 100% | p | | | | | | | | | | | | | | | D MI TVR | p=0,002 | | |
| | 112 | 112 | | | 112 | 2 | 1,8% | 1 | 0,9% | | | | | 4 | 3,6% | | | 6 | 5,4% | | | |
| 6 Mo | 115 | 115 | | | 115 | 3 | 2,6% | 8 | 7,0% | | | | | 19 | 16,5% | | | 23 | 20,0% | | | |
| | | ja | 100% | p | | | | | | | | | | | | | | | D MI TVR | p=0,0012 | | |
| 2 Jahre | 112 ? | | | | 112 | 3 | 2,7% | 1 | 0,9% | 8 | 7,1% | 7 | 6,3% | 15 | 13,4% | | | 18 | 16,1% | | | |
| | 115 ? | | | | 115 | 4 | 3,5% | 10 | 8,7% | 21 | 18,3% | 18 | 15,7% | 39 | 33,9% | | | 44 | 38,3% | | | |
| PASTA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | D MI TVR | p=0,0002 | | |
| | 67 ? | | | | 67 | 3 | 4,5% | 0 | 0,0% | | | | | 11 | 16,4% | | | 14 | 20,9% | | | |
| | 69 ? | | | | 69 | 5 | 7,2% | 4 | 5,8% | | | | | 23 | 33,3% | | | 32 | 46,4% | | | |
| | | verm. | 100% | p | | kardial. | | | nF | | | | | | kalk (nF, ohne MI) | | | | cD MI TVR | p=<0,0001 | | |
| 12 Mo | 67 ? | | | | 67 | 3 | 4,5% | 0 | 0,0% | | | | | 12 | 17,9% | | | 15 | 22,4% | | | |
| | 69 ? | | | | 69 | 6 | 8,7% | 4 | 5,8% | | | | | 24 | 34,8% | | | 34 | 49,3% | | | |
| PSAAMI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | cD MI TVR | p=0,0011 | | |
| | 44 | 44 | | | 44 | 4 | 9,1% | 1 | 2,3% | | | | | 1 | 2,3% | | | 4 | 9,1% | 2 | 4,5% | |
| | 44 | 44 | | | 44 | 5 | 11,4% | 4 | 9,1% | | | | | 7 | 15,9% | | | 11 | 25,0% | 9 | 20,5% | |
| | | ja | 100% | p | | | | | | | | | | | | | | | D MI TVR | p=0,001 | | sign |
| 12 Mo | 44 | 44 | | | 44 | 4 | 9,1% | 1 | 2,3% | | | | | 5 | 11,4% | | | 8 | 18,2% | | | |
| | 44 | 44 | | | 44 | 7 | 15,9% | 4 | 9,1% | | | | | 13 | 29,5% | | | 17 | 38,6% | | | |
| 2 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | D MI TVR | | | |
| | 44 ? | | | | 44 | 4 | 9,1% | 1 | 2,3% | | | | | 7 | 15,9% | | | 10 | 22,7% | | | |
| | 44 ? | | | | 44 | 8 | 18,2% | 4 | 9,1% | | | | | 15 | 34,1% | | | 19 | 43,2% | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | D MI TVR | p=0,03 | | |

Anhang II: Gesundheitsökonomischer Teil

Anhang II-1: Dokumente der Literaturrecherche

Dokument 1: Wissenschaftliche Publikationen

Zeitraumen: Juli 2001

| Datenbanken | Jahrgänge/Monat(Woche) |
|-------------|------------------------|
| MEDLINE | von 1998 bis 2001/07 |
| EMBASE* | von 1998 bis 2001/07 |
| HealthStar | von 1998 bis 2001/07 |
| HSRPROJ* | von 1998 bis 2001/07 |
| HSTAT* | von 1998 bis 2001/07 |
| SOMED | von 1998 bis 2001/07 |
| EconLit | von 1998 bis 2001/07 |

*) für Bedeutung der Abkürzungen, siehe Kapitel 'Literaturdatenbanken'

Dokument 2: Datenbank-Suchstrategien

Datenbank: Medline

Software: Ovid

Datum der Recherche: Juli 2001

| Rechercheschritt | Suchbegriff | Treffer |
|------------------|---|---------|
| #1 | (exp cost/ and exp cost-analysis/) or exp direct service costs/ or exp health care costs/ or exp hospital costs/ | 88168 |
| #2 | exp stents/ or 'stent'.mp. | 14087 |
| #3 | exp angioplasty, transluminal, percutaneous coronary/ or exp atherectomy, coronary/ or exp coronary aneurysm/ or exp coronary angiography/ or exp coronary arterio-sclerosis/ or exp coronary artery bypass/ or exp coronary care units/ or exp coronary circulation/ | 69266 |
| #4 | exp coronary disease/ or exp coronary thrombosis/ or exp coronary vasospasm/ or exp coronary vessels/ or exp internal mammary-coronary artery anastomosis/ | 142533 |
| #5 | 3 or 4 | 173646 |
| #6 | 1 and 2 and 5 | 113 |
| #7 | (eng or fre or ger).lg. | 9559314 |
| #8 | 6 and 7 | 105 |
| #9 | (letter* or editor* or comment*).pt. | 574395 |
| #10 | 8 not 9 | 94 |
| #11 | limit 10 to yr=1998-2001 | 60 |

Datenbank: Embase

Software: WebSpirs, UB München

Datum der Recherche: Juli 2001

| Rechercheschritt | Suchbegriff | Treffer |
|------------------|--|-----------|
| #1 | stent* and coronar* and cost* | 226 |
| #2 | ((LA=ENGLISH) or (LA=FRENCH) or (LA=GERMAN)) and (PY=1998-2001) | 1.148.882 |
| #3 | (letter* or editor* or comment*) in TI,AB,SU | 113.245 |
| #4 | (#1 and #2)not #3 | 153 |
| # | | |

Datenbank: Current Contents

Software: Ovid

Datum der Recherche: Juli 2001

| Rechercheschritt | Suchbegriff | Treffer |
|------------------|---|------------------------------------|
| #1 | exp stents/ or 'stent'.mp. | 8224 |
| #2 | ('costs and cost analysis').mp. [mp=abstract, title, author keywords, keywords plus] | 981 |
| #3 | (eng or fre or ger).lg. | 7454957 |
| #4 | 1 and 2 and 3 limit 35 to yr=1998-2001 | 8 6 (0 i.Vgl. zu Medline) |

Datenbank: HealthStar

Software: DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) free-grips

Datum der Recherche: Juli 2001

| Rechercheschritt | Suchbegriff | Treffer |
|------------------|-------------------------------|---------|
| #1 | stent? AND coronar? AND cost? | 121 |

Datenbank: HSRPROJ

Software: National Library of Medicine

Datum der Recherche: Juli 2001

| Rechercheschritt | Suchbegriff | Treffer |
|------------------|-------------|----------------------------|
| #1 | stent? | 0 nach manueller Selektion |

Datenbank: HSTAT

Software: National Library of Medicine

Datum der Recherche: Juli 2001

| Rechercheschritt | Suchbegriff | Treffer |
|------------------|-------------|-------------------------------|
| #1 | stent | keine verwertbaren Ergebnisse |

Datenbank: Econlit

Software: Ovid

Datum der Recherche: Juli 2001

| Rechercheschritt | Suchbegriff | Treffer |
|------------------|---|---------|
| #1 | stent\$.mp. [mp=heading words, abstract, title, country as subject] | 3 |
| #2 | limit 1 to yr=1998-2001 | 1 |

Datenbank: SOMED

Software: DIMDI

Datum der Recherche: Juli 2001

| Rechercheschritt | Suchbegriff | Treffer |
|------------------|-------------|---------|
| #1 | stent | 0 |

Datenbanken: NHS EED, DARE, HTA (inkl. INAHTA-Projekt-datenbank)

Software: NHS CRD

Datum der Recherche: Juli 2001

| Rechercheschritt | Suchbegriff | Treffer |
|------------------|-----------------------------|---------|
| #1 | stent | 130 |
| #2 | stent AND coronary | 73 |
| #3 | stent AND coronary AND cost | 56 |

Datenbank: Cochrane Library

Software:

Datum der Recherche: Juli 2001

| Rechercheschritt | Suchbegriff | Treffer |
|------------------|--------------------|----------------------------|
| #1 | stent | 0 |
| #2 | stents stenting | 0 3 (nicht relevant) |
| #3 | angioplasty | 10 (nicht relevant) |

Dokument 3: HTA-Berichte, Reviews

| Berücksichtigte Einrichtungen | Internetadressen |
|-------------------------------|---|
| HTA | http://agatha.york.ac.uk/welcome.htm |
| DARE | http://agatha.york.ac.uk/welcome.htm |
| NHS | http://agatha.york.ac.uk/welcome.htm |
| INAHTA | http://agatha.york.ac.uk/welcome.htm |
| COCHRANE | http://www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.html |

Anhang II-2: Checklisten

Dokument 1: Kriterienkatalogs zur Bewertung der inhaltlichen und methodischen Studienqualität gesundheitsökonomischer Studien (Siebert et al. 1999a).

| Checkliste methodische Qualität | | |
|---|--|-------------|
| | 1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant | 1, ½, 0, nr |
| Fragestellung | | |
| Wurde die Fragestellung präzise formuliert? | | |
| Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt? | | |
| Evaluationsrahmen | | |
| Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? | | |
| Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? | | |
| Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? | | |
| Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? | | |
| Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? | | |
| Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? | | |
| Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? | | |
| Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt? | | |
| Analysemethoden und Modellierung | | |
| Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? | | |
| Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)? | | |
| Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? | | |
| Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt? | | |
| Gesundheitseffekte | | |
| Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt? | | |
| Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt? | | |
| Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) | | |
| Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) | | |
| Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben? | | |
| Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? | | |
| Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente) | | |

| | |
|--|--|
| <p>Kosten</p> <p>Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?</p> <p>Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?</p> <p>Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?</p> <p>Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?</p> <p>Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?</p> <p>Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?</p> <p>Wurde die Währung genannt?</p> <p>Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?</p> <p>Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?</p> | |
| <p>Diskontierung</p> <p>Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?</p> <p>Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?</p> <p>Wurden die Diskontraten angegeben?</p> <p>Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?</p> | |
| <p>Ergebnispräsentation</p> <p>Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?</p> <p>Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?</p> <p>Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?</p> <p>Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?</p> <p>Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?</p> <p>Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?</p> <p>Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?</p> | |
| <p>Behandlung von Unsicherheiten</p> <p>Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?</p> <p>Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?</p> <p>Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?</p> <p>Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?</p> <p>Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?</p> <p>Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?</p> | |
| <p>Diskussion</p> <p>Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?</p> <p>Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?</p> <p>Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?</p> <p>Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?</p> <p>Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?</p> <p>Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?</p> <p>Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?</p> | |
| <p>Schlussfolgerungen</p> <p>Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?</p> <p>Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?</p> | |

Dokument 2 : Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)

| | |
|--|---|
| 1 Fragestellung und Evaluationsrahmen | |
| 1.1 Technologie | |
| 1.2 Fragestellung | |
| 1.3 Perspektive | |
| 1.4 Zeithorizont | |
| 1.5 Art der ökonomischen Evaluation | |
| 2 Studiendesign und Studien-, bzw. Zielpopulation | |
| 2.1 Studientyp | |
| 2.2 Datierung der zugrundeliegenden Daten | |
| 2.3 Studienpopulation/Zielpopulation | |
| 2.4 Setting | |
| 2.5 Spezifikation der Technologie | |
| 3 Gesundheitseffekte <i>(1) Primärstudie</i> | 3 Gesundheitseffekte <i>(2) Synthese von Primärstudien</i> |
| 3.1 Untersuchte Zielgrößen | 3.1 In der Synthese untersuchte klinische Parameter |
| 3.2 Ein-/Ausschlusskriterien | 3.2 Annahmen |
| 3.3 Rekrutierungsmodus | 3.3 Berücksichtigung von Primärstudien: Studiendesigns und Ein-/Ausschlusskriterien |
| 3.4 Teilnahmerate | 3.4 Quellen und Suchstrategie bei der Literaturrecherche |
| 3.5 Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse | 3.5 Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung der Primärstudien |
| 3.6 Auswertung der Studie | 3.6 Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien |
| 3.7 Drop-Outs | 3.7 Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien |
| 3.8 Ergebnisse der Studie | 3.8 Anzahl berücksichtigter Primärstudien |
| 3.9 Effektmaße für die ökonomische Analyse | 3.9 Methode der Synthese der gesundheitsbezogenen Parameter |
| | 3.10 Untersuchung der Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter |
| | 3.11 Ergebnisse der Synthese |
| | 3.12 Effektmaße für die ökonomische Analyse |
| 4 Kosten | |
| 4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen | |
| 4.2 Beschreibung des Mengengerüsts | |
| 4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts | |
| 4.4 Währung | |
| 5 Diskontierung | |
| 6 Ergebnisse | |
| 6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte | |
| 6.2 Ermittelte Kosten | |
| 6.3 Synthese von Kosten und Effekten | |
| 7 Behandlung von Unsicherheiten | |
| 8. Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren | |
| 8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse | |
| 8.2 Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) | |
| 8.3 Schlussfolgerungen | |
| 9 Kommentar | |
| 10 Ähnliche Publikationen/Originalpublikationen/Technische Reports (wenn vorhanden) | |

Anhang II-3:

Liste der eingeschlossenen Studien im HTA-Report 1999

Im früheren deutschen HTA-Bericht zu koronaren Stents berichten Kochs, Welte und Leidl (Kochs et al. 1999) den Einschluss der folgenden Studien (C.8.1 Literaturverzeichnis Teil A, S. 196-197).

II-3.1 Identifizierte Primärstudien

Banz K, Schwicker D. Cost-effectiveness of Palmaz-Schatz stenting for patients with coronary artery disease in France. *J Invas Cardiol* 1997;9(Suppl A):17A-22A

Banz K, Schwicker D. Cost-effectiveness of Palmaz-Schatz stenting in patients with coronary artery disease in Germany. *J Invas Cardiol* 1997;9(Suppl A):23A-8A

Banz K, Schwicker D. Cost-effectiveness of Palmaz-Schatz stenting for patients with coronary artery disease in Italy. *J Invas Cardiol* 1997;9(Suppl A):29A-34A

Banz K, Schwicker D. Cost-effectiveness of Palmaz-Schatz stenting in patients with coronary artery disease in the Netherlands. *J Invas Cardiol* 1997;9(Suppl A):35A-40A

Banz K, Schwicker D. Cost-effectiveness of Palmaz-Schatz stenting for patients with coronary artery disease in Spain. *J Invas Cardiol* 1997;9(Suppl A):41A-6A

Cohen DJ, Breall JA, Ho KL et al. Economics of elective coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1052-9

Cohen DJ, Breall JA, Ho KL et al. Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single-vessel coronary disease. Use of a decision-analytic model. *Circulation* 1994;89:1859-74

Cohen DJ, Krumholz HM, Sukin CA, et al. In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. *Circulation* 1995;92:2480-7

Dick RJ, Popma JJ, Muller DWM et al. In-Hospital costs associated with new percutaneous coronary devices. *Am J Cardiol* 1991;68:879-85

Kochs G. Die Stentimplantation bei chronischem Koronararterienverschluß aus gesundheitsökonomischer Sicht. Magisterarbeit, Ulm 1998

Schwicker D, Banz K. New perspectives on the cost-effectiveness of Palmaz-Schatz coronary stenting, balloon angioplasty and coronary artery bypass surgery- a decision model analysis. *J Invas Cardiol* 1997;9(Suppl A):7A-16A

Serruys PW, van Hout B, Bonnier H et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352:673-81

Sukin CA, Baim DS, Caputo RP et al. The impact of optimal stenting techniques on cardiac catheterization, laboratory resource utilization and costs. *Am J Cardiol* 1997;79:275-80

Van Hout BA, van der Woude T, de Jaegre PP et al. Cost-effectiveness of stent implantation versus PTCA: the Benestent experience. *Semin Intervent Cardiol* 1996;1:263-8

II-3.2 HTA-Berichte und Reviews

Australian Health Technology Advisory Committee. Coronary Stenting. A literature review. Commonwealth Department of Health and Family Services, Canberra, Australien, 1997.

Cohen EA, Schwartz L. Coronary artery stenting: Indications and cost implications. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1996;34:83-110

Holmes DR, Hirshfeld J, Faxon D, Vlietstra RE, Jacobs A, Spencer SB III. ACC expert consensus document on coronary artery stents. *JACC* 1998;32:1471-82

Noorani HZ. Canadian coordinating office for health technology assessment (CCOHTA). Coronary stents: Clinical experience and cost-effectiveness. CCOHTA Report, Ontario Canada 1997;1°:1-15

Pepine CJ, Holmes DR, Block PC et al. Coronary artery stents. ACC Expert consensus document. *JACC* 1996;28:782-94

Savoie I, Sheps S, Rhone M. Buying Time: Who's time and at what costs. The case of intracoronary stents. 12th Annual Meeting der International Society of Technology Assessment in Health Care, San Francisco 1996, Discussion paper series des British Columbia Office of Health Technology Assessment, BCOHTA 96:9C. Vancouver: BCOHTA 1996

Savoie I, Sheps S, Kazanjian A. Cost-effectiveness of coronary stents: An appraisal of the economic literature. 13th Annual Meeting der International Society of Technology Assessment in Health Care Barcelona 1997, Discussion paper series des British Columbia Office of Health Technology Assessment, BCOHTA 97:7C. Vancouver: BCOHTA 1997

Anhang II-4: Kurzbeschreibungen und -bewertungen der Studien aus dem HTA-Report 1999

Die folgenden Kurzbeschreibungen der Studien sind dem früheren deutschen HTA-Bericht zu koronaren Stents von Kochs, Welte und Leidl (Kochs et al. 1999) entnommen (C.5.3.1 Primärstudien, S. 145-173).

II-4.1 Primärstudien:

Dick RJ, Popma JJ, Muller DWM et al. In-Hospital costs associated with new percutaneous coronary devices. Am J Cardiol 1991;68:879-85.

Kurzbeschreibung:

Ziel dieser Studie aus dem Jahr 1991 war es, die ökonomische Bedeutung alternativer Methoden koronarer Revaskularisationen wie Atherektomien oder Stentimplantationen im Vergleich zu herkömmlichen Methoden zu untersuchen. Dazu wurden die Krankenhausrechnungen

von 149 Patienten, die sich in den Jahren 1989 und 1990 in der Universitätsklinik von Michigan / USA einer elektiven Koronarangioplastie unterzogen, analysiert, 50 Rechnungen von Patienten mit konventioneller Angioplastie (PTCA), 72 mit Atherektomie und 27 mit Stentimplantation. Als Ein- und Ausschlusskriterien der Teilnahme dienten klinische Parameter, nicht aber die Art der Läsionen oder die Morphologie der betroffenen Gefäße. Der prozedurale Erfolg wurde unabhängig von der Behandlungsstrategie in >90% erreicht. Die Kosten für den gesamten Hospitalaufenthalt waren in der Stentgruppe mit durchschnittlich US\$ 12.574 signifikant höher als in der PTCA-Gruppe mit US\$ 6.220, das entspricht Mehrkosten in Höhe von 102%. Diese wurden hauptsächlich durch längere Verweildauern sowie höhere Kosten für Material und Laborleistungen erklärt. Die Krankenhausverweildauer war nach Stentimplantation signifikant länger als nach PTCA. Die Ursache hierfür wurde vor allem der systemischen Antikoagulation mit Coumadin zugeschrieben.

Kurzbewertung:

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie mit den damit verbundenen Gefahren für die Vergleichbarkeit der Patientengruppen.

Auf Basis gleicher Effekte, die hier durch die nicht signifikant unterschiedlichen Erfolgsraten der Interventionen angegeben sind, werden im Sinne einer Kostenminimierungsanalyse lediglich die angefallenen Kosten verglichen.

Die Technologie der Stentimplantation befand sich zur Zeit der Erhebungen für diese Studie, in den Jahren 1989 und 1990, noch in einem sehr frühen Stadium der Entwicklung, so daß die damals verwendeten Materialien, die Erfahrungen und die Sicherheit der Untersucher mit der neuen Technologie sowie die Begleittherapie mit

systemischer Antikoagulation mit den heute üblichen Standards schwer zu vergleichen sind.

Der Evaluationsrahmen umfaßt als Zeitfenster lediglich den primären stationären Aufenthalt mit den verschiedenen Primärinterventionen, ohne die Effekte und Kosten zu berücksichtigen, die sich im weiteren Verlauf aus diesen Interventionen ergeben. Dieser Blickwinkel reicht für eine schlüssige Evaluation der hier untersuchten Verfahren nicht aus, da die Wahl der Methode die weiteren Verläufe, sowohl was die Effekte als auch was die Kostenseite betrifft, durchaus beeinflußt.

Bedingt durch das enge Zeitfenster werden als Effekte der Interventionen lediglich der prozedurale Erfolg und die früh einsetzenden Komplikationen untersucht, was die entscheidenden Effekte der Eingriffe nicht ausreichend charakterisiert.

Für die anfallenden Kosten werden die Mengengerüste hinreichend deutlich dargestellt, die Berechnungen erfolgen aufgrund der für die einzelnen Komponenten erhobenen Gebühren und Umrechnung mit einem Kosten / Gebühren Quotienten. Da die Gebühren aber nicht immer den wirklich entstehenden Kosten entsprechen, sondern auch auf Verrechnungen und Verhandlungen beruhen, scheint diese Methode zweifelhaft.

Berücksichtigung finden in dieser Studie nur die direkten Kosten des primären Krankenhausaufenthaltes, indirekte Kosten werden nicht berechnet. Die hier gewählte Perspektive dürfte am ehesten der des Krankenhausträgers entsprechen, wird aber nicht explizit erwähnt.

Die Währung der ermittelten Kosten wird genannt, Preisanpassungen wegen Inflation oder Diskontierungen werden nicht durchgeführt, sind aber bei dem engen zeitlichen Rahmen der Untersuchung nicht von Relevanz.

Bei der Ergebnispräsentation fehlt wegen der oben erwähnten Gleichheit der Effekte in allen Untersuchungsgruppen die Zusammenführung von Kosten und Effekten, über beide wird nur isoliert berichtet.

Die wesentlichen Schwächen und Einschränkungen der Studie werden diskutiert, Ansätze zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse oder entstehende Konsequenzen für Gesundheitsprogramme werden nicht angesprochen.

Aus den hier dargestellten Gründen, insbesondere wegen des Studiendesigns, wegen des zu eng gewählten Zeitfensters für die Kosten und Effekte, wegen der Art der Kostenberechnung und wegen der fehlenden Aktualität ist eine Übertragung der ermittelten Ergebnisse auf einen heutigen Entscheidungskontext nicht als sinnvoll anzusehen.

Cohen DJ, Breall JA, Ho KL et al. Economics of elective coronary revascularization.**J Am Coll Cardiol 1993;22:1052-9.***Kurzbeschreibung:*

Die beschriebene Studie wurde durchgeführt, um die in Kliniken anfallenden Kosten bei elektiven Revaskularisationen durch die neuen Technologien der Atherektomie und der Stentimplantation zu untersuchen und mit den Kosten der konventionellen Ballondilatation zu vergleichen. Hierzu wurde eine retrospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie mit 300 Patienten durchgeführt, die in den Jahren 1990 und 1991 an einer Klinik in Boston/USA behandelt wurden. Um Fehlberechnungen der wirklich anfallenden Kosten zu vermeiden, die durch die bis dahin gebräuchliche Verwendung von Gebühren entstehen können, wird eine neue, ressourcenbezogene Methode der Kostenberechnung angewandt.

Die Studie kommt zu dem Schluß, daß die Krankenhauskosten für Atherektomien im Vergleich zu Ballondilatationen ähnlich, diejenigen für Stentimplantationen aber annähernd US\$ 2.500 höher seien. Diese Differenz sei zwar gleich gerichtet aber deutlich geringer als die bis dahin durch gebühren-basierte Methoden ermittelten Werte. Die Bedeutung der Berechnung auf Basis des Ressourcenverbrauchs für Kosteneffektivitätsstudien wird hervorgehoben.

Kurzbewertung:

Aus heutiger Sicht ist der Wert dieser Studie durch die methodischen Überlegungen zu würdigen. Die ermittelten Daten aber sind nicht als für derzeitige Entscheidungen repräsentativ oder aktuell anzusehen.

Zur Zeit der Erhebungen, 1990 und 1991 befand sich die Technologie der Stentimplantation noch in einem sehr frühen Stadium, die damaligen Methoden der Antikoagulation z.B. sind nicht mit den derzeit aktuellen Therapieregimes vergleichbar. Durch diese Therapieformen oder daraus resultierende Komplikationen werden nicht nur die Effekte, sondern auch wesentliche Komponenten, die für die Kostenentstehung von Bedeutung sind, wie zum Beispiel die Verweildauer, stark beeinflußt.

Weitere Aspekte der Kritik beziehen sich auf das Studiendesign einer retrospektiven, nicht randomisierten Studie, das die Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zweifelhaft erscheinen läßt. In der Publikation selber wird angesprochen, daß die "meisten der Patienten, die mit einer der neuen Techniken behandelt wurden, bei Therapie mit konventioneller Angioplastie eine mehr als durchschnittliche Wahrscheinlichkeit eines ungünstigen Kurz- oder Langzeitergebnisses gehabt hätten." Dies verstärkt die Zweifel an der Vergleichbarkeit, da durch Selektion dieser Patienten mit hohem Risiko und damit höheren Kosten aus der PTCA-Gruppe heraus alle Daten der PTCA-Vergleichsgruppe zu günstig ausfallen müssen.

Aus dem Artikel geht hervor, daß die Interventionen wegen unterschiedlicher Indikationen durchgeführt wurden, so werden die Revaskularisation einer einzelnen großen Koronararterie oder eines Saphena-Bypass Grafts erwähnt, später auch die Rate von 15% für totale Okklusionen in der PTCA-Gruppe. Die Verteilung der Indikationen in den verschiedenen Untersuchungsgruppen wird aber nicht genannt.

Der Evaluationsrahmen mit einem Zeitfenster, das nur die Primärintervention und den primären stationären Aufenthalt einbezieht, ist zu eng gewählt. Gerade bei einem Vergleich von Interventionen, die für den weiteren Verlauf unterschiedliche Effekte und unterschiedliche Kosten erwarten lassen, wie dies bei einem Vergleich Stent versus PTCA zutrifft, ist dieser enge zeitliche Blickwinkel nicht ausreichend.

Die Perspektive der Untersuchung ist zwar erkennbar als nur auf direkte, krankenhausbetonte Kosten beschränkte gesellschaftliche Sicht, wird aber nicht explizit angegeben.

Aus dem zu engen Zeitfenster heraus werden in dieser Studie als Effektparameter lediglich der prozedurale Erfolg der Intervention und die Komplikationen während des stationären Aufenthaltes dargestellt, was die wesentlichen Unterschiede in den Effekten unberücksichtigt läßt. Darüber hinaus werden Kosten und Effekte nicht zusammengeführt oder zu einheitlichen Maßzahlen verbunden, so daß hier keine Kosteneffektivitätsanalyse sondern eher eine Kostenminimierungsstudie vorliegt. Deren Voraussetzung, nämlich die Gleichheit der Effekte, ist aber auch nicht gegeben, da sich selbst die untersuchten Effekte signifikant unterscheiden.

Mengen- und Preisgerüste sind hinreichend genau dargestellt und die Methoden zur Ermittlung und Zusammenstellung der meisten Komponenten adäquat. Lediglich die Verwendung von Bilanzierungskosten und die Aufspaltung der Gemeinkosten in "hospital room and nursing costs" erscheinen zweifelhaft, letzteres, da der ermittelte "nursing intensity factor" wohl für die Berechnung der Personalkosten- nicht aber für die der Zimmerkosten anwendbar ist. Für einige Krankenhausleistungen wie z.B. Labor, Röntgen u.a., wird die Berechnung mit Hilfe von Kosten-Gebühren-Ratios angegeben, der verwandte Umrechnungsfaktor aber wird nicht aufgeführt. Indirekte Kosten werden nicht berücksichtigt.

Die Währung wird genannt und Preisanpassungen für Inflation werden durchgeführt, jedoch ist die genannte Quelle des zugrundegelegten "Consumer Price Index" nicht ersichtlich. Eine Diskontierung erfolgt nicht, ist bei dem engen Zeitfenster aber auch nicht relevant. An der Ergebnispräsentation sind besonders die fehlende Darstellung der inkrementellen Effekte und die fehlende Zusammenführung von Kosten und Effekten zu kritisieren. Ein populationsaggregiertes Niveau geht nicht in die Betrachtungen ein. In der Diskussion werden wesentliche Schwächen und Einschränkungen der Studie diskutiert und die Datenqualität auch kritisch beurteilt.

Die Schlussfolgerungen und Antworten auf die Fragestellung beruhen auf dem damaligen Wissensstand und den erarbeiteten Studienergebnissen.

Für einen heutigen Entscheidungskontext sind die Aussagen und Daten aber nicht relevant, vor allem wegen des Studiendesigns, wegen des zu engen Zeitfensters für Kosten und Effekte und wegen der fehlenden Aktualität.

Cohen DJ, Breall JA, Ho KL et al. Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single-vessel coronary disease. Use of a decision-analytic model. *Circulation* 1994;89:1859-74.

Kurzbeschreibung:

Dieses 1994 publizierte, entscheidungsanalytische Modell der Arbeitsgruppe um Cohen wurde konzipiert, um die potentielle Kosteneffektivität des koronaren Stentings mit Palmaz-Schatz Stents im Vergleich zur konventionellen PTCA in der Behandlung von Patienten mit symptomatischer, auf ein Koronargefäß beschränkter koronarer Herzerkrankung zu evaluieren. Mit Hilfe dieses Modells sollen die Kosten für die qualitätskorrigierte Lebenserwartung und für die lebenslange Behandlung dieser Patientengruppe voraussagbar werden. Die Schätzer für die Wahrscheinlichkeit des prozeduralen Erfolges mit 97% für die PTCA und 98% für das Stenting, für Gefäßverschlüsse mit der Notwendigkeit zur Notfall- Bypassoperation mit 1,0% für PTCA und 0,6% für Stents sowie für die angiographische Restenoserate mit 37% für PTCA und 20% für Stenting wurden der bis September 1993 erschienenen Literatur entnommen. Als prozedurale Kosten wurden die Kosten jedes Eingriffs in einem Zentrum in Boston/USA zugrundegelegt. Basierend auf diesen Daten wurde die qualitätskorrigierte Lebenserwartung nach einer Behandlung mit Stent höher geschätzt als nach der mit PTCA, allerdings um den Preis höherer Kosten. Verglichen mit der konventionellen Angioplastie wird die inkrementelle Kosteneffektivitätsratio (KER) des Stentings mit US\$ 23.600 pro gewonnenem qualitätskorrigiertem Lebensjahr angegeben, und liegt damit in einem allgemein akzeptierten Bereich. In einer Sensitivitätsanalyse blieb die KER unter einem Wert von US\$ 40.000 pro QALY solange die Restenoserate nach Stenting 23% nicht überstieg, die PTCA- Stenoserate 34% nicht unterschritt oder das Stenting einschließlich vaskulärer Komplikationen gegenüber der PTCA nicht mehr als US\$ 3.000 an Mehrkosten verursachte. Die alternativ untersuchte Strategie des sekundären Stenting, das heißt einer Stentimplantation erst bei symptomatischer Stenosierung nach PTCA wird als weniger effektiv und weniger kosten-effektiv angegeben.

Kurzbewertung:

Die Fragestellung und der Problemkontext sowie der Evaluationsrahmen mit Auswahl der Technologien, der Zielpopulation und des Zeithorizontes werden formal und inhaltlich adäquat dargestellt. Der Typ der hier als "cost-effectiveness"-Studie bezeichneten Untersuchung entspricht dem einer Kostennutzwertstudie. Die angestrebte Perspektive wird als gesamtgesellschaftliche erwähnt, berücksichtigt werden aber nur direkte Kosten.

Das zur Analyse der Daten gewählte Modell erscheint adäquat und wird mit allen Parametern sowie den relevanten Annahmen gründlich und nachvollziehbar beschrieben. Die Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten werden genannt und sind für den Zeitpunkt der Publikation sicher auch die besten verfügbaren Daten. Vom heutigen Blickwinkel aus gesehen scheinen aber Zweifel an der Datenqualität der zugrundegelegten Studien und an ihrer Aktualität angebracht. So stammen die Pfadwahrscheinlichkeiten der Effekte aus einem Pool kleiner nicht randomisierter Beobachtungsstudien, die bis zum Jahr 1993 publiziert waren und daher aus einem sehr frühen Stadium der Stententwicklung. Die Kostendaten für das Shortterm Modell entsprechen den Ergebnissen der Autorengruppe in einer Untersuchung, die in nur einer Institution berechnet wurden (siehe Besprechung der Cohen-Studie 1993). Die damals verwendete Behandlungsstrategie der stringenten Antikoagulation zur Vermeidung von subakuten Stentthrombosen, die auch die Kosten wesentlich beeinflusst, entspricht nicht der heute gebräuchlichen. Die Daten zur ambulanten Therapie der Koronaren Herzkrankheit mit und ohne Angina pectoris entsprechen den Verhältnissen bis zum Jahre 1989.

Die hier berücksichtigten Effekte der QALYs oder qualitätskorrigierten Lebensjahre erfassen alle relevanten Gesundheitszustände und Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die vorliegende Studie ist die bislang einzige, die die Kosten der Stentimplantationen auf diesen umfassenden und daher erstrebenswerten Parameter bezieht, für den bereits Ergebnisse in bezug auf viele andere Interventionen oder Erkrankungen vorliegen. Die Methodik zur Berechnung der QALYs scheint hier adäquat.

Die den Kostenberechnungen zugrundeliegenden Quellen können nicht als zeitgemäß angesehen werden und beruhen auch nicht auf randomisierten Studien (s.o.). Für den damaligen Kontext können die Quellen jedoch als adäquat und Mengen- und Preisgerüste als nachvollziehbar bezeichnet werden. Indirekte Kosten werden nicht einbezogen. Die Währung wird genannt, auf Währungskonversionen wird verzichtet. Preisanpassungen für Inflation werden in der zugrundeliegenden Literatur -dort allerdings ohne Angabe der Quellen - berücksichtigt, die Diskontierung auf alle zukünftigen Kosten und Gesundheitseffekte wird mit 5% pro Jahr durchgeführt.

Die Ergebnisse werden deutlich und nachvollziehbar dargestellt, inkrementelle Kosten und inkrementelle Effekte werden zu der sinnvollen und für den Entscheidungskontext sehr hilfreichen Maßzahl der Kosten pro QALY zusammengefaßt.

In Sensitivitätsanalysen werden alle relevanten Parameter variiert und die Ergebnisse sehr klar und anschaulich präsentiert.

Die Diskussion greift die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie auf, diskutiert die Datenqualität und zeigt Richtungen und Größen des Einflusses der unsicheren Parameterschätzungen auf. Indem die hier errechneten Kosten pro QALY für das Stenting mit weithin akzeptierten Nutzwerten für andere therapeutische Maß-

nahmen verglichen werden, sind Möglichkeiten der Generalisierbarkeit und Übertragung auf unabhängige Gesundheitsprogramme gegeben.

In konsistenter Weise werden aus den berichteten Ergebnissen Schlussfolgerungen abgeleitet und Antworten auf die Fragestellung gegeben, die jedoch wegen der mangelnden Aktualität nicht rückhaltlos auf einen heutigen Kontext übertragen werden können.

1995 erfolgte ein Update dieser Publikation (Cohen & Baim 1995), in dem Ressourcenverbrauch und Kostenberechnungen weiterhin auf den oben angegebenen Quellen beruhen, die Pfadwahrscheinlichkeiten aber mit den Ergebnissen aus der BENESTENT I- und STRESS-Studie aktualisiert werden.

Auf dieser Basis lassen sich für die lebenslange Behandlung eines 55-Jahre alten Mannes mit symptomatischer Ein-Gefäßkrankung kumulative Mehrkosten durch Stenting in Höhe von US\$ 600 errechnen und eine inkrementelle KER von US\$ 33.700 pro QALY.

Für heutige Verhältnisse stellt jedoch auch das Update keine aktuellen Daten bereit, da Kostenberechnungen und Effekte sich nicht auf die heute gebräuchlichen Therapieregimes beziehen.

Cohen DJ, Krumholz HM, Sukin CA et al. In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. *Circulation* 1995;92:2480-7.

Kurzbeschreibung:

Die Studie der Arbeitsgruppe um Cohen aus dem Jahre 1995 untersucht die Kosten durch Stentimplantationen und die Folgekosten im Verlauf des darauf folgenden ersten Jahres im Vergleich zur konventionellen PTCA an 207 Studienteilnehmern der Stent-Restenosis-Studie (STRESS).

Bei dieser handelt es sich um eine große randomisierte klinische Multizenterstudie, die 1991 bis 1993 in den USA durchgeführt wurde, um die Effekte der Stentimplantationen vs. konventionelle Ballondilatationen über einen Zeitraum von zunächst 7 Monaten zu beobachten. In die Studie eingeschlossen waren nur Patienten mit Angina pectoris, bei denen die Revaskularisation einer einzelnen kurzstreckigen de novo Läsion mit einer Länge unter 15 mm in einer Koronararterie mit einem Durchmesser von mindestens 3 mm durchgeführt wurde. In dieser Studie zeigte sich eine Reduktion der Restenoserate bei Stent versus PTCA von 31,6% gegenüber 42,1%.

Die von Cohen et al. durchgeführte ökonomische Begleitstudie untersucht an 207 Patienten der genannten Studie den Ressourcenverbrauch und die Kosten sowohl der Intervention als auch der Maßnahmen während des ganzen ersten postinterven-

tionellen Jahres. Verglichen mit der PTCA-Gruppe führt koronares Stenting zu einem Anstieg der Kosten im Katheterlabor, zu vermehrten vaskulären Komplikationen und zu einer längeren Krankenhausverweildauer. Die Kosten des primären stationären Aufenthaltes liegen so um durchschnittlich US\$ 2.200 höher als in der Vergleichsgruppe, das entspricht einer Steigerung um 30%. Während der anschließenden Beobachtungsphase sind hingegen weniger stationäre Aufnahmen wegen kardialer Probleme und weniger revaskularisierende Eingriffe erforderlich, so daß gegenüber der Vergleichsgruppe weniger Kosten anfallen. Am Ende des ersten postinterventionellen Jahres liegen die kumulativen Kosten der Stentgruppe um durchschnittlich US\$ 800 pro Patient höher als in der PTCA-Gruppe, das entspricht 7%.

Kurzbewertung:

Die hier vorliegende Publikation beruht auf einer großen randomisierten klinischen Multizenterstudie, ein Studiendesign, das nicht nur für die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen Technologie sondern auch als Grundlage für eine gesundheitsökonomische Evaluation als der Goldstandard gilt. Die gesundheitsökonomischen Komponenten wurden hier jedoch nicht prospektiv in die Studie einbezogen, sondern retrospektiv untersucht. Effekte und Kosten werden zwar gegenübergestellt, aber nicht zu einer Kosteneffektivitätsanalyse nach wissenschaftlicher Definition (Leidl 1998) verknüpft, so daß der Typ der Evaluation nicht ganz korrekt zuzuordnen ist.

Fragestellung und Problemkontext sowie der Evaluationsrahmen mit Auswahl und Darstellung der verglichenen Technologien, Zielpopulation und Zeithorizont werden formal und inhaltlich adäquat dargestellt. Als Perspektive der Untersuchung wird die gesamtgesellschaftliche Sicht genannt, diese ist jedoch beschränkt auf direkte, im Krankenhaus entstehende Kosten. Indirekte Kosten oder direkte, durch ambulante medizinische oder durch nicht medizinische Leistungen entstehende Kosten, die für die gewählte Perspektive ebenfalls relevant wären, werden nicht untersucht.

Als Effektdaten dienen die klinischen und angiographischen Ergebnisse der Interventionen aus der STRESS-Studie für dieses Sub-Kollektiv, die Komplikationen und die Wiederholungseingriffe.

Die Evidenz der Gesundheitseffekte ist somit gut belegt. Diese Ergebnisse werden in disaggregierter Form dargestellt, die Synthese zu einem einheitlichen Effektparameter oder die Zusammenführung von Kosten und Effekten zu einer Maßzahl erfolgen aber nicht.

Mengen- und Preisgerüste sind hinreichend genau dargestellt, die Methoden zur Ermittlung und Zusammenstellung der einzelnen Komponenten sowie die angegebenen Quellen erscheinen adäquat. Die Währung (US\$) wird angegeben, eine Preisadjustierung für Inflation wird durchgeführt und alle Kosten werden auf Basis des Consumer Price Index auf das Jahr 1994 bezogen, eine Quellenangabe für den Index fehlt allerdings. Die Unsicherheit der Daten wird durch die Angabe von arithmeti-

schen Mittelwerten mit Standardabweichungen sowie von Median, 25. und 75. Perzentil verdeutlicht. Da die Daten nicht nur aus einer Klinik stammen, sondern nach einem einheitlichen, ressourcenbasierten System in einer Vielzahl von Krankenhäusern unterschiedlichen Typs und unterschiedlicher Lokalisation erhoben wurden, ist die Generalisierbarkeit für das US-amerikanische Gesundheitssystem anzunehmen.

Die Frage nach Diskontierungen stellt sich wegen des eingeschränkten Zeitfensters der Studie nicht.

Wesentliche Einschränkungen und Schwächen der Studie sowie die Datenqualität werden angemessen diskutiert.

Zusammenfassend liegt hier eine Studie vor, die in detaillierter Weise ressourcenbezogene Kostenberechnungen für den Vergleich zwischen Stentimplantation und konventioneller PTCA über einen adäquaten Zeitraum zur Verfügung stellt.

Die Aktualität der im Jahr 1995 publizierten Ergebnisse, die auf Behandlungsstrategien aus den Jahren 1991 bis 1993 beruhen, reicht aber für den heutigen Entscheidungskontext nicht aus. Ein Mitglied dieser Arbeitsgruppe um Cohen (Sukin et al. 1997) revidierte bereits 1997 die aufgeführten Zahlen, da allein die optimierten Behandlungsregimes mit Hochdruckballons zur Nachdilatation der Stents die Ergebnisse der hier besprochenen Studie erheblich veränderte.

Sukin CA, Baim DS, Caputo RP et al. The impact of optimal stenting techniques on cardiac catheterization, laboratory resource utilization and costs. Am J Cardiol 1997;79:275-80.

Kurzbeschreibung:

In der vorliegenden Studie von Sukin, einem Mitglied der Arbeitsgruppe um D J Cohen, werden die Ergebnisse der 1995 publizierten, ökonomischen Substudie zur STRESS-Studie (Cohen et al. 1995) aktualisiert, indem ein Kollektiv von 108 Stentpatienten unter dem 1995 aktuellen Therapieregime mit der Stent- und der PTCA-Gruppe der STRESS-Substudie unter Kostenaspekten verglichen wird.

Im Gegensatz zum Therapieregime der STRESS-Studie, die in den Jahren 1991 bis 1993 durchgeführt wurde, gehören in der 1995 untersuchten Gruppe die Nachdilatation der Stents mit Hochdruckballons und gegebenenfalls die Implantation zusätzlicher Stents bei verbleibenden

Stenosierungen im Bereich der Läsion zur Behandlung. Untersucht werden der Ressourcenverbrauch und die Kosten für die Interventionen bei 78 Patienten mit einer einzelnen kurzstreckigen Stenose unter 15 mm Länge und 30 Patienten mit einer einzelnen langen oder mehreren kurzen Läsionen in einer einzigen Koronararterie. Verglichen mit der STRESS-Substudie war der Verbrauch von Stents und Ballonka-

thetern höher. Die prozeduralen Kosten für die Gruppe mit einer einzigen Stenose stiegen daher gegenüber der Stentgruppe des Vergleichskollektivs um US\$ 600, gegenüber der PTCA-Gruppe sogar um US\$ 2.200 pro Patient. Das optimale Stenting langer oder multipler Stenosen erhöhte die Kosten um weitere US\$ 2.000. Die Studie kommt aufgrund der Berechnungen zu dem Schluß, daß es unwahrscheinlich sei, daß mit den beschriebenen optimalen Stenttechniken in der näheren Zukunft eine Kosteneinsparung gegenüber der herkömmlichen Ballondilatation erreichbar sei.

Kurzbewertung:

Bei der hier vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine nicht randomisierte Erhebung, in der aktuelle Kostendaten denjenigen aus einem historischen Vergleichskollektiv gegenübergestellt werden. Die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ist daher nicht sicher gegeben. Der Typ der hier gewählten gesundheitsökonomischen Evaluation wird nicht genannt und eine Zuordnung ist schwierig. Die erzielten Effekte werden nicht dargestellt oder verglichen, so daß eine der Grundlagen einer gesundheitsökonomischen Evaluation im Sinne einer Kostenminimierungsanalyse, Kosteneffektivitätsanalyse oder eines anderen Typs fehlt. Die Fragestellung und der ökonomische Problemkontext sind ausreichend dargestellt, die Wahl der Vergleichstechnologien ist schlüssig begründet und die einbezogenen Maßnahmen sind auch hinreichend beschrieben. Der gewählte Zeithorizont aber ist mit Beschränkung auf die Intervention ohne Berücksichtigung selbst der kurzfristigen Verläufe für eine Beurteilung der Fragestellung zu eng gewählt. Die Perspektive wird nicht genannt, die auf prozedurale Faktoren beschränkte Darstellung wird selbst der eingeschränkten Sicht des Krankenhausträgers nicht gerecht.

Die Darstellung von Gesundheitseffekten fehlt, nicht einmal die direkten Auswirkungen der neu eingeführten Therapiemodifikation wie die zu erwartende postprozedurale Verminderung der Komplikationsrate oder Verkürzung der Krankenhausverweildauer werden erkennbar. Mengen- und Preisgerüst der Intervention sind hinreichend gründlich dargestellt, die Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise scheinen adäquat. Durch den zu eng gewählten Zeithorizont fehlen aber alle darüber hinausgehenden, sehr relevanten Kostenermittlungen wie die für den primären Krankenhausaufenthalt, erst recht für den weiteren Verlauf. So werden mögliche Einsparungen durch die Veränderung der Methode und veränderte Verläufe gar nicht betrachtet. Die Währung und das Referenzjahr der Kostenerhebung werden genannt, Preisadjustierungen oder Diskontierungen werden nicht durchgeführt.

Da die Effektseite als wesentliches Element einer gesundheitsökonomischen Evaluation fehlt und in dieser Studie lediglich bloße Kostenberechnungen dargestellt werden, die darüber hinaus auf einen zu engen Rahmen beschränkt sind, können die hier gezeigten Schlussfolgerungen nur durch angreifbare Extrapolationen mit Hilfe der Daten aus der STRESS-Substudie abgeleitet werden und haben mehr spekulativen Charakter.

Zusammenfassend zeigt die Publikation deutlich auf, daß die Kosten einer Stentimplantation von der gewählten Methode und von der Indikationsstellung stark beeinflußt werden, für einen gesundheitspolitischen Entscheidungskontext aber reichen die Aussagen nicht aus, da die auf die Intervention beschränkte Sichtweise ohne Berücksichtigung von Effekten eine Beurteilung der im gesamten Zusammenhang entstehenden Kosten oder der Kosteneffektivität nicht zuläßt.

Van Hout BA, van der Woude T, de Jaegre PP et al. Cost effectiveness of stent implantation versus PTCA: the Benestent experience. Semin Intervent Cardiol 1996;1:263-8.

Kurzbeschreibung:

Ziel der vorliegenden Publikation ist es, die Kosten und Effekte von Stentimplantationen mit denen bei PTCA mit Hilfe der Daten aus der BENESTENT I- und der BENESTENT II-Pilotstudie zu untersuchen.

Bei dem BENESTENT I- Versuch handelt es sich um eine große randomisierte klinische Multizenterstudie mit Studienteilnehmern überwiegend in Europa, die die Effekte nach Stentimplantation und nach PTCA bei Patienten mit einer einzelnen kurzstreckigen de novo Koronarstenose in großen Gefäßen beobachtet. Neben der Restenoserate bildet das Überleben ohne kardiale Ereignisse, definiert als Tod, Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Komplikation oder Revaskularisation in den sechs Monaten nach der Intervention den klinischen Endpunkt. Die BENESTENT II-Pilot-Studie, eine unkontrollierte Beobachtungsstudie, zielt auf dieselben Endpunkte ab und betrachtet Patienten mit der gleichen Indikation wie in der oben genannten Untersuchung, jedoch wird in dieser kein PTCA- Kollektiv zum Vergleich herangezogen, sondern es werden vier Gruppen mit unterschiedlicher Begleittherapie nach der Implantation heparinbeschichteter Stents verglichen. Die Patienten in Phase IV, die gesondert betrachtet werden, erhalten anstelle von Heparin und Coumarin Ticlopidin und Acetylsalicylsäure, was dem derzeit aktuellen Therapieregime entspricht.

In der vorliegenden Kosteneffektivitätsanalyse von Van Hout werden die Ergebnisse von Kosten und Effekten aus dem PTCA-Arm der BENESTENT-I-Studie nicht nur mit den Resultaten aus dem Stent-Arm derselben Studie verglichen, sondern auch mit denen aus der BENESTENT-II-Pilotstudie und zwar hier einerseits mit der Gesamtheit der Patienten und andererseits mit der Gruppe der in Phase IV behandelten Probanden. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von der Intervention und dem primären stationären Aufenthalt über die Behandlung während der folgenden sieben Monate und schließt ambulante und stationäre Therapiemaßnahmen ein.

An Effekten stehen 70,4% an ereignisfrei Überlebenden in der PTCA-Gruppe 79,9% in der Stentgruppe von BENESTENT I, 87,7% in der Gesamtheit der BENESTENT II-Patienten und 92,0% in der genannten Phase IV- Gruppe gegenüber.

Die Kosten der Intervention lagen mit Stentimplantation deutlich, um ca. hfl 5.500-5.700 pro Patient, höher als bei herkömmlicher PTCA und der primäre stationäre Aufenthalt war ebenfalls in allen drei Stent-Gruppen teurer als in der Vergleichsgruppe, wobei die Kosten zwischen hfl 5.200 und 1.923 pro Patient in der BENESTENT I-Stentgruppe und der Phase IV-Gruppe differierten. Ein Teil der anfänglichen Mehrkosten wurde in den Stentgruppen durch die geringere Komplikationsrate in den folgenden Monaten kompensiert, in der Phase IV am ausgeprägtesten. Nach dem Verlauf von sieben Monaten betrugen die Gesamtkosten im PTCA- und im Stent-Arm von BENESTENT I sowie dem Gesamt- und dem Phase IV- Arm der BENESTENT II Pilotstudie hfl 15.208, 23.593, 19.646 und 16.663.

Aus den genannten Kosten und Effekten ergeben sich inkrementelle KERs der drei Stent- Gruppen gegenüber der PTCA-Gruppe von hfl 88.315, 28.127 und 6.747 pro zusätzlich ereignisfreiem Patient in BENESTENT I, Pilotstudie gesamt und Phase IV. Für Phase IV, jene Behandlungsstrategie, die den derzeit aktuellen Therapieregimes entspricht, ergibt sich damit eine sehr günstige Relation gegenüber der durchschnittlichen KER der PTCA Therapie.

Kurzbewertung:

In der hier vorliegenden Studie werden Fragestellung, Problemkontext und Evaluationsrahmen adäquat dargestellt.

Die Wahl des Effektparameters "Überleben ohne die Ereignisse Tod, Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Insult und Revaskularisation" wird diskutiert und gerechtfertigt als Größe, deren Komponenten alle mit Lebensqualität und Überlebenschancen assoziiert sind, sich in ihrer Wahrscheinlichkeit nach Stentimplantation gleichsinnig verändern, oft gebraucht werden und leicht zu interpretieren sind. Die Daten sind alle randomisierten Studien mit sehr gutem Studiendesign entnommen, mit angemessener Methodik extrahiert und detailliert beschrieben.

Mengen- und Preisgerüste sind hinreichend genau dargestellt, die Methoden zur Ermittlung und Zusammenstellung der einzelnen Komponenten sowie die angegebenen Quellen erscheinen adäquat. Die indirekten Kosten, die für die genannte gesellschaftliche Perspektive von großer Bedeutung sind, sowie alle ambulant außerhalb der Klinik anfallenden Kosten werden jedoch nicht berücksichtigt. Die Währung wird angegeben (hfl), auf Preisanpassungen wegen Inflation oder Diskontierung wird verzichtet, diese sind bei dem hier vorliegenden Typ der Studie und dem engen Zeitfenster aber nicht von großer Relevanz. Das Referenzjahr der Kosten läßt sich zwar aus dem Beobachtungszeitraum der BENESTENT II-Pilotstudie erschließen, eine ausdrückliche Angabe des Jahres wäre aber wünschenswert gewesen. Die Ergebnispräsentation erfolgt methodisch und inhaltlich sehr detailliert, deutlich und aufschlußreich. Der Schritt, aus den hier präsentierten Daten populationsaggregierte Angaben abzuleiten, wird nicht gemacht. Die Datenunsicherheit wird durch adäquate

statistische Inferenzmethoden und durch die klare graphische Darstellung der Konfidenzintervalle hinreichend behandelt.

Die Diskussion greift alle wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie auf und beurteilt die Datenqualität in kritischer Weise. Ein Hinweis auf den retrospektiven Charakter der Kostendaten hätte noch hinzugefügt werden können.

Ethische und Verteilungsfragen oder die Bedeutung der Daten für Gesundheitsprogramme werden nicht angesprochen, waren aber auch nicht Gegenstand der Fragestellung. Zusammenfassend wird hier eine schlüssige, auf Wissensstand und Studienergebnissen beruhende Antwort auf die Fragestellung der Studie gegeben, die grundsätzlich als aktuell und repräsentativ für den deutschen Entscheidungskontext angesehen werden kann. Eine Ausweitung der Kostenerhebung auch auf indirekte und ambulante Kosten hätte die Aussagekraft noch erhöht. Ein auch für die Kostenerhebung prospektives Design unter Einschluß von Messungen der Lebensqualität und Berechnung von QALYs wäre für die Generalisierbarkeit und Vergleichbarkeit mit anderen therapeutischen Technologien von großem Wert.

Serruys PW, van Hout B, Bonnier H et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). Lancet 1998;352:673-81.

Kurzbeschreibung:

Diese Publikation faßt die Ergebnisse der BENESTENT II Studie zusammen, einem großen, randomisierten klinischen Multicenterversuch mit Studienteilnehmern in den Niederlanden, Belgien, Spanien, Brasilien, Italien, Portugal, Neuseeland, Schweden, Frankreich und Deutschland. Verglichen werden darin die Strategien der Stentimplantation von heparinbeschichteten

Palmaz-Schatz Stents mit begleitender Aggregationshemmung und der Ballonangioplastie bei Patienten mit stabiler oder stabilisierter instabiler Angina pectoris mit einer oder mehreren, kurzstreckigen de novo Stenosen in Koronarien mit einem Gefäßdurchmesser von mehr als 3 mm.

Außer der Darstellung des klinischen Versuchs enthält diese Publikation eine begleitende, prospektiv erhobene Kosteneffektivitätsanalyse.

Das Untersuchungskollektiv setzt sich zusammen aus 413 Patienten der Stent-Gruppe und 410 Patienten der Angioplastie-Gruppe (PTCA), der primäre klinische Endpunkt ist das Überleben ohne die kardialen Ereignisse Tod, Myokardinfarkt oder notwendig gewordene Revaskularisationen

in den sechs Monaten nach der Intervention. Sekundäre Endpunkte sind die Restenoserate nach sechs Monaten und die Kosteneffektivität nach 12 Monaten. Durch

Subrandomisation wird das Patientenkollektiv weiter unterteilt in eine Gruppe mit ausschließlich klinischem Follow-up und eine mit klinischem und angiographischem Follow-up. Diese Unterteilung wird eingeführt, um auch den natürlichen Krankheitsverlauf ohne den Einfluß der durch das Studienprotokoll vorgegebenen Untersuchungen beurteilen zu können. Die berichtete Kosteneffektivität basiert lediglich auf den Ergebnissen aus der Subgruppe mit ausschließlich klinischem Follow-up, da hier die Revaskularisationen durch ischämische Symptome initiiert werden, die als Indikator für Einschränkungen der Lebensqualität gewertet werden können.

Nach sechs Monaten war ein kardiales Ereignis bei 12,8% der Stent-Patienten gegenüber 19,3% der PTCA-Probanden eingetreten, die Restenoseraten in der Subgruppe mit angiographischem Follow-up lag bei 16% versus 31% bei Stent- bzw. PTCA-Patienten, alle Unterschiede waren signifikant.

Die signifikanten Unterschiede im klinischen Ergebnis bestanden auch nach zwölf Monaten noch, in der Subgruppe mit ausschließlich klinischem Follow-up blieben 89% der Stent- und 79% der Ballonangioplastie-Gruppe ohne kardiales Ereignis, die Mehrkosten für jeden mit Stent behandelten Patienten lagen bei durchschnittlich 2085 niederländischen Gulden oder umgerechnet US\$ 1020, was einer inkrementellen KER von hfl 19.358 entspricht.

Ursprünglich waren als Effektparameter dieser Studie qualitätskorrigierte Lebensjahre geplant und prospektive Messungen der Lebensqualität wurden vor der Randomisierung und zu drei festgelegten Zeitpunkten im Verlauf auch durchgeführt, jedoch wurde über diese Daten in der vorliegenden Studie noch nicht berichtet. Als Grund dafür werden Interpretationsschwierigkeiten wegen asymmetrischer Responseraten symptomatischer und asymptomatischer Patienten angegeben, die noch weitere Analysen erfordern.

Kurzbewertung:

Die vorliegende, im August 1998 erschienene Publikation mit allen aufgeführten Ergebnissen beruht auf einem großen randomisierten klinischen Versuch und einer Technologie, die dem derzeit aktuellen Stand des Wissens entspricht.

Fragestellung und Problemkontext sowie der Evaluationsrahmen mit Auswahl und Darstellung der verglichenen Technologien, Zielpopulation und Zeithorizont werden formal und inhaltlich adäquat dargestellt. Sowohl die Kosten als auch die Gesundheitseffekte werden prospektiv erhoben und in einer auch explizit so bezeichneten Kosteneffektivitätsanalyse zusammengeführt. Die Perspektive wird zwar nicht ausdrücklich genannt, jedoch ist sie erkennbar als gesamtgesellschaftliche Sicht mit einer Beschränkung auf diejenigen medizinischen direkten Kosten, die mit den stationären Aufenthalten während des gesamten beobachteten Verlaufes in Zusammenhang stehen. Ambulante medizinische oder nichtmedizinische direkte sowie indirekte Kosten, die für diese Perspektive ebenfalls von Bedeutung sind, werden nicht berücksichtigt.

Nachdem sich die Auswertung der Lebensqualitätsmessungen und die Berechnung von QALYs als nicht möglich erwiesen hatte, wurde als Effektparameter das von kardialen Ereignissen freie Überleben in der oben gegebenen Definition gewählt. Dieses aggregierte Maß ist als adäquater Indikator für den Gesundheitszustand und die Lebensqualität anzusehen, die direkt auf die angewandten Technologien zurückzuführen sind. Die Effektdaten werden in dem beschriebenen klinischen Versuch erhoben, dessen Studiendesign als Goldstandard für klinische und auch gesundheitsökonomische Erhebungen gilt. Die Darstellung erfolgt detailliert und angemessen, so daß die Evidenz der Gesundheitseffekte sehr gut belegt ist. Die angegebenen Kosten beziehen sich zwar auf den Ressourcenverbrauch der verglichenen Technologien, jedoch sind sowohl in der Publikation selber als auch in der angegebenen Literaturquelle die Mengengerüste nur teilweise differenziert aufgeführt und nachvollziehbar. So wird nur über den Ressourcenverbrauch der Primärintervention detailliert berichtet, derjenige der primären Hospitalisierung und aller übrigen berücksichtigten Komponenten im Follow-up wird zusammengefaßt dargestellt. Genauere Angaben wie zum Beispiel über die Verweildauer oder die Kosten des Primäraufenthaltes, über die Zusammensetzung der "fixed procedure cost" oder zur Berechnung der stationären Kosten sind daher nicht zu entnehmen. Die Kostenangaben erfolgen in niederländischen Gulden mit Währungskonversion zu U.S.-Dollar, allerdings ohne Angabe der Quelle der Wechselkurse oder das genaue Bezugsjahr. Auf Diskontierung konnte wegen des begrenzten Zeitfensters verzichtet werden.

Die Ergebnisse der Kosteneffektivitätsanalyse werden adäquat und anschaulich präsentiert, die Unsicherheiten durch Konfidenzintervalle gut dargestellt.

In der Diskussion werden die Datenqualität und die wesentlichen Einschränkungen der Studie sowie die Generalisierbarkeit der Ergebnisse kritisch beurteilt, eine Übertragung auf das Bevölkerungsniveau oder Aussagen zu Gesundheitsprogrammen waren nicht Gegenstand der Untersuchung.

Zusammenfassend liegt hier eine auf dem aktuellen Stand der Entwicklung basierende Studie vor, die sich durch ihr sehr gutes Design mit simultaner, prospektiver Erhebung von Effekt- und Kostendaten auszeichnet. Wenn auch die Darstellung der Kosten sehr kurz gehalten ist, sind die Aussagen und Schlussfolgerungen auch zu der gesundheitsökonomischen Fragestellung deutlich. Erstmals in einem klinischen Versuch über den Vergleich zwischen Stent und PTCA wird hier der Versuch unternommen, lebensqualitätsassoziierte Daten zu erheben, um die Kosten pro QALY zu errechnen. Eine diesbezügliche Aussage, die hier noch nicht möglich war, hätte die Vergleichbarkeit mit anderen medizinischen Technologien erheblich verbessert und wäre sehr wünschenswert. Die Publikation läßt offen, ob diese Ergebnisse noch folgen werden.

Schwicker D, Banz K. New perspectives on the cost-effectiveness of Palmaz-Schatz coronary stenting, balloon angioplasty and coronary artery bypass surgery- a decision model analysis. J Invas Cardiol 1997;9(Suppl A):7A-16A.

Banz K, Schwicker D. Cost-effectiveness of Palmaz-Schatz stenting for patients with coronary artery disease in France. J Invas Cardiol 1997;9(Suppl A):17A-22A.

Banz K, Schwicker D. Cost-effectiveness of Palmaz-Schatz stenting in patients with coronary artery disease in Germany. J Invas Cardiol 1997;9(Suppl A):23A-28A.

Banz K, Schwicker D. Cost-effectiveness of Palmaz-Schatz stenting for patients with coronary artery disease in Italy. J Invas Cardiol 1997;9(Suppl A):29A-34A.

Banz K, Schwicker D. Cost-effectiveness of Palmaz-Schatz stenting in patients with coronary artery disease in the Netherlands. J Invas Cardiol 1997;9(Suppl A):35A-40A.

Banz K, Schwicker D. Cost-effectiveness of Palmaz-Schatz stenting for patients with coronary artery disease in Spain. J Invas Cardiol 1997;9(Suppl A):41A-46A.

Kurzbeschreibung:

Diese sechs Publikationen der beiden Autoren, die zusammen in einem Supplementband veröffentlicht wurden, sind inhaltlich und methodisch schwer zu trennen und werden aus diesem Grund gemeinsam beurteilt.

In den genannten Arbeiten wird ein Modell entwickelt, um mit Hilfe von Ergebnissen aus der bereits erschienenen Literatur die klinischen Effekte und die Kosteneffektivität von Stentimplantationen im Vergleich zu Ballonangioplastien und Bypass-Operationen unter der Indikation der koronaren Ein-Gefäßerkrankungen und Mehrgefäßerkrankungen zu vergleichen. Einbezogen werden dabei nur Resultate aus Arbeiten, die über die Implantation von Palmaz-Schatz Stents berichten.

Die erste der Publikationen beschreibt die Methodik, das Modell, und die zugrundeliegenden Daten und faßt die klinischen Resultate zu dem Effektparameter des Überlebens ohne kardiale Ereignisse zusammen, die hier definiert werden als Tod, Myokardinfarkt und erforderlich werdende Revaskularisationen.

In den fünf folgenden Artikeln wird versucht, durch Übertragung der ermittelten Daten und Mengengerüste auf die Verhältnisse in Frankreich, Deutschland, Italien, die Niederlande und Spanien und durch Bewertung mit länderspezifischen Preisen die Kosten und die Kosteneffektivität der Implantation von Palmaz-Schatz Stents für die oben genannten Indikationen in den jeweiligen Staaten zu errechnen. Als Zeithorizont für Gesundheitseffekte und Kosten werden jeweils ein, zwei und drei Jahre gewählt.

In einem weiteren Schritt versuchen die Autoren, die pro Patient und pro ereignisfreiem Patienten errechneten Kosten zu den Kosten bzw. Einsparungen durch Stentimplantationen auf nationaler Ebene zu extrapolieren.

Zusammenfassend kommen sie zu dem Resultat, daß in allen fünf genannten Ländern die prozeduralen Kosten der Stentimplantation höher sind als die einer herkömmlichen Ballondilatation, diese Mehrkosten aber in allen Staaten durch eine geringere Komplikationsrate während des ersten stationären Aufenthaltes bereits bis zum Ende der initialen Hospitalisierung teilweise wieder ausgeglichen werden. Für den initialen Krankenhausaufenthalt insgesamt werden Mehrkosten pro Patient gegenüber der herkömmlichen PTCA in Höhe von 10% in Deutschland, 20% in Spanien und Italien, 25% in Frankreich und 27% in den Niederlanden angegeben. Bis zum Ende des ersten Jahres nach der Intervention und für alle weiteren Jahre des Zeithorizontes errechnen die Autoren für Deutschland, Spanien und Italien Einsparungen durch die Stentimplantation gegenüber dem herkömmlichen Verfahren infolge verminderter Wiederholungseingriffe, für Frankreich annähernd gleiche Kosten und für die Niederlande geringe Mehrkosten. Durch die zugrundegelegten besseren klinischen Resultate ergeben sich in der dargestellten Kosten-Effektivitäts-Ratio für Stent-Patienten in allen fünf Ländern deutlich geringere Kosten pro ereignisfreiem Patienten verglichen mit ereignisfreien PTCA-Patienten. Die berichteten Einsparungen belaufen sich bis zu einem Maximalwert von über DM 10.400 pro "event-free survivor", das sind 36,8% gegenüber PTCA, in Deutschland nach dem Verlauf von drei Jahren. Die Extrapolation auf die nationale Ebene sagt für Deutschland nach diesem Modell Einsparungen in Höhe von 45 Millionen DM in drei Jahren voraus.

Kurzbewertung:

In der vorliegenden Studie werden Fragestellung, Problemkontext und Evaluationsrahmen mit der Auswahl der Technologien, der Zielpopulation, des Zeithorizontes und des Evaluationstyps formal und inhaltlich adäquat dargestellt. Die Gesamtperspektive wird nicht explizit benannt, eine gesellschaftliche Perspektive ist jedoch erkennbar, bei der die nicht medizinischen direkten, die indirekten und die intangiblen Kosten aus den Berechnungen ausgeschlossen werden.

Die Modellierung wird hinreichend beschrieben und die relevanten Annahmen werden eindeutig formuliert, jedoch sind die ermittelten Daten für die sehr bedeutsamen Pfadwahrscheinlichkeiten sowohl was die Effektparameter als auch was wesentliche Kostenkomponenten angeht nicht schlüssig nachvollziehbar und deren Quellen nicht zugänglich. So wird zwar angegeben, daß für das Modell die neuesten verfügbaren prospektiven Daten über den Ressourcenverbrauch eingeschlossen werden und daß diese bei einer Untergruppe des BENESTENT II- Versuches mit 181 Stent- und 192 PTCA-Patienten erhoben worden seien, jedoch wird dieses Teilkollektiv des genannten RCTs nicht deutlich definiert. Als Literaturquelle wird ein Abstract der BENESTENT-Autoren (Serruys et al.) in Circulation 1996 Band 94(8) ohne Seitenbe-

zeichnung angegeben, jedoch findet sich ein entsprechender Beitrag weder in Band oder Supplementband 94 noch 95.

Auch für die Pfadwahrscheinlichkeiten der entscheidenden Effektparameter, das "event-free survival" für PTCA- und Stent-Patienten, ist die Herleitung nicht klar erkennbar und die Literaturquelle ebenfalls wie oben angeführt nicht auffindbar. Dies ist um so gravierender, als der in dem Ergebnishistogramm dargestellte Wert für die PTCA-Gruppe deutlich von den in der übrigen Literatur angegebenen Werten abweicht. Die im Text nicht genannten, nur aus dem Diagramm ablesbaren und aus den KERs berechenbaren Wahrscheinlichkeiten für das event-free survival nach einem Jahr betragen hier 0,63 für PTCA und 0,87 für Stent während in der Literatur, nicht zuletzt in der 1998 erschienenen BENESTENT II-Gesamtstudie die relative Häufigkeit für Patienten nach PTCA immer mit über 70% angegeben wird.

Als Basis der Kostenberechnung für die initiale Hospitalisierung wird das Mengengerüst aus einem der beiden nicht gefundenen Abstracts dargestellt, das zwar Teile der Interventionen detailliert erfaßt, den Krankenhausaufenthalt aber nur durch die Liegedauer definiert, so daß unklar bleibt, wie in den länderspezifischen Artikeln die genannten "average daily hospital cost" errechnet wurde. Hinweise darauf, ob aus Ressourcenverbrauch ermittelte Kosten oder Gebühren zugrundegelegt wurden, fehlen.

Länderspezifische Unterschiede, zum Beispiel in der Verweildauer, wurden nicht untersucht oder berücksichtigt, statt dessen wird der einmal ermittelte Wert kritiklos auf alle nationalen Berechnungen übertragen. Dabei ist der Unterschied zwischen den verschiedenen Ländern, was die durchschnittlichen Verweildauern bei definierten Krankheiten angeht, belegt. So variierten nach Angabe der OECD Health data 1998 im Jahre 1993 (dem letzten Jahr, über das Daten aus allen genannten Ländern vergleichend vorliegen) zum Beispiel die durchschnittlichen Verweildauern pro Fall bei Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems zwischen 8,3 Tagen in Frankreich und 15,6 Tagen in Deutschland. Die Niederlande, Italien und Spanien lagen mit 11,8, 12,1 und 12,3 Tagen dazwischen.

Als Quelle der Kostenschätzung für das Follow-up werden strukturierte Experteninterviews angegeben, denen neben den Angaben über die ambulante Nachsorge und Kontrolle auch Daten über ungefähre Häufigkeit und ungefähre Kosten der Rehabilitationsmaßnahmen entnommen werden. Diese nur approximativ berechneten Kosten vermindern die Datenqualität der Gesamtkosten nach ein, zwei und drei Jahren, in die auf der anderen Seite auch genauer berechnete Kostenkomponenten eingehen.

In den länderspezifischen Publikationen werden zwar Währung und das Bezugsjahr der Kostenentstehung angegeben, Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation sowie Diskontierungen, die für den Zeithorizont von drei Jahren schon relevant werden könnten, sind nicht berücksichtigt.

Bei der Präsentation der Ergebnisse fällt auf, daß zwar Kosten und Effekte zusammengeführt werden, jedoch nur in Form durchschnittlicher KERs getrennt für die

PTCA- und die Stent- Patienten genau berechnet werden. Angaben über die inkrementelle C/E-Ratio finden sich lediglich sehr approximativ bei den Extrapolationen für das nationale Niveau.

Die hier als Sensitivitätsanalysen bezeichneten Maßnahmen überprüfen lediglich die Robustheit des Modells, eine Variation der relevanten Parameter im Sinne uni- oder multivariater Sensitivitätsanalysen aber erfolgt nicht.

Die Diskussion greift ausschließlich inhaltliche Gesichtspunkte auf, Kritik an der eigenen Datenqualität wird nur in bezug auf die Berechnungen für Mehrgefäßerkrankungen, die spekulativen Charakter haben, geübt.

Zusammenfassend kommen die genannten Publikationen zwar zu eindeutigen Schlussfolgerungen, die nach deren Angaben auch auf dem aktuellen state-of-the art beruhen. Da aber wesentliche Grundlagen der Berechnungen, allen voran die Pfadwahrscheinlichkeiten der Effektparameter, nicht nachvollziehbar sind und in Widerspruch zu der übrigen Literatur stehen, sind die Ergebnisse von äußerst zweifelhafter Qualität und daher nicht geeignet, gesundheitspolitische Entscheidungen zu unterstützen.

Kochs G. Die Stentimplantation bei chronischem Koronararterienverschluß aus gesundheitsökonomischer Sicht. Magisterarbeit, Ulm 1998.

Kurzbeschreibung:

Bei der genannten Arbeit handelt es sich um eine Kosteneffektivitätsanalyse des Stentings mit Wiktor Stents im Vergleich zur konventionellen Ballondilatation bei der Indikation der chronischen totalen Gefäßverschlüsse. Sie stellt eine gesundheitsökonomische Begleituntersuchung zu einem prospektiven, randomisierten klinischen Multizenterversuch dar, der Stent versus PTCA After Recanalization of Chronic Total Coronary Occlusion study (SPACTO), die die beiden Technologien in Hinblick auf Restenosierungen und klinische Endpunkte während einer Beobachtungsphase von sechs Monaten untersucht. Gegenstand der Analyse sind die 50 Patienten der SPACTO-Studie, die in den Jahren 1994 bis 1997 im Ulmer Arm der Studie untersucht wurden, 25 in jeder der beiden Gruppen.

Die Kosten der Primär- und Kontrollinterventionen sowie der im Follow-up zusätzlich erforderlich werden den Eingriffe, der stationären Aufenthalte und der ambulanten medikamentösen Therapie über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden durch eine detaillierte Erhebung des Ressourcenverbrauchs und Bottom-up-Methodik errechnet. Auch Rehabilitationsaufenthalte und ambulante Arztbesuche wurden berücksichtigt, eine Aussage über die ebenfalls untersuchten indirekten Kosten scheidete an der kleinen Zahl.

Die Kosten der primären Stentimplantation lagen um durchschnittlich DM 2.608 pro Patient höher als die der Vergleichsintervention, der gesamte primäre stationäre Aufenthalt inklusive aller Interventionen um durchschnittlich DM 3.860, das entspricht Mehrkosten von 47%. Durch eine geringere Rate an Restenosen und Wiederholungseingriffen nach Stentimplantation wurde in den ersten sechs Monaten nach der Intervention ein Teil der Mehrkosten kompensiert, es verblieb jedoch am Ende der Beobachtung eine Steigerung der Kosten um DM 1.405 pro Patient, das entspricht 8%. Als Effektparameter der Kosteneffektivitätsanalyse wurde der in der SPACTO-Studie ermittelte klinische Endpunkt eines von kardialen Ereignissen freien Verlaufes gewählt, definiert als kardialer Tod, Myokardinfarkt, erforderlich werdender Wiederholungseingriff oder instabile Angina pectoris. Die für die Stent-Patienten ermittelten Mehrkosten von DM 1.405 stehen einer um 26,8 Prozentpunkte gesteigerten Wahrscheinlichkeit eines von kardialen Ereignissen freien Verlaufes gegenüber, das entspricht DM 5.236 pro zusätzlich ereignisfreiem Patient.

Kurzbewertung:

Da die hier besprochene Arbeit als vollständige Magisterarbeit vorliegt und nicht, wie die anderen Publikationen dieses Reviews, als komprimierte, in einer Fachzeitschrift erschienene Veröffentlichung, sind die zu beurteilenden Items hier ausführlicher beschrieben und einer Beurteilung besser zugänglich als in den anderen Artikeln.

Fragestellung und Problemkontext sind klar erkennbar, der Evaluationsrahmen mit Auswahl und Beschreibung der verglichenen Technologien sowie die Zielpopulation, der Zeithorizont und die gewählte Perspektive detailliert beschrieben.

Die Grundlage der Berechnungen sind die Gesundheitseffekte und Kosten im Patientenkollektiv eines randomisierten klinischen Versuches, der SPACTO-Studie, so daß die Vergleichbarkeit der Gruppen mit den beiden Vergleichstechnologien Stentimplantation und PTCA durch das Studiendesign gewährleistet und die Evidenz ausreichend belegt ist. Die Gruppengröße mit je 25 Probanden ist allerdings klein. Kosten- und Effektdaten werden in einer explizit so bezeichneten Kosteneffektivitätsanalyse zusammengeführt.

Als Gesundheitseffekt wird der klinische Parameter des von kardialen Ereignissen freien Verlaufs gewählt, der, wie bei der Publikation von Van Hout et al. 1996 besprochen, als eng mit der Lebensqualität zusammenhängendes und daher relevantes Maß gelten kann.

Prospektiv durch Messung und Bewertung der Lebensqualität berechnete Maße wären aussagekräftiger gewesen, waren aber im prospektiven Design der SPACTO-Studie nicht eingeplant und retrospektiv nicht zu erheben.

Die den Kostenberechnungen zugrundeliegenden Mengen- und Preisgerüste werden gründlich dargestellt, die adäquat gewählten Quellen sind deutlich erkennbar.

Die für die gewählte Perspektive relevanten Kosten werden berücksichtigt, so wird hier im Gegensatz zu allen anderen besprochenen Studien wenigstens versucht, die indirekten Kosten, die für die gewählte gesamtgesellschaftliche Perspektive von großer Bedeutung sind, einzubeziehen. Für schlüssige Ergebnisse über diesen Teil der Kosten reicht aber die Datenlage wegen zu kleiner Fallzahlen nicht aus. Die Aussagekraft ist dadurch eingeschränkt, daß alle aufgeführten Kostendaten aus einem einzigen Zentrum mit dem relativ hohen Kostenniveau einer Universitätsklinik stammen.

Die Währung wird genannt, ebenso das Referenzjahr der Kosten. Preisanpassungen wegen Inflation oder Diskontierungen sind wegen des Zeithorizontes von einem halben Jahr nicht von Relevanz.

Die Ergebnisse werden detailliert sowohl in disaggregierter als auch in aggregierter Form pro Kopf dargestellt und das Resultat der Kosteneffektivitätsanalyse wird einerseits durch die unmittelbare Gegenüberstellung von Kosten und Effekten sowie andererseits durch Bildung einer sinnvollen Maßzahl, den Kosten für einen zusätzlich ereignisfreien Patienten, angegeben. Unsicherheiten werden durch Angabe von Standardabweichungen und Perzentilen verdeutlicht.

Wesentliche Einschränkungen und Schwächen der Studie werden diskutiert, die Generalisierbarkeit, ethische Probleme, Verteilungsfragen oder die Übertragung auf unabhängige Gesundheitsprogramme werden nicht angesprochen.

Zusammenfassend werden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten abgeleitet und die angeschnittenen Fragen beantwortet.

Bei der Übertragung auf einen aktuellen Entscheidungskontext ist zu berücksichtigen, daß die Daten für den Zeitraum 1994 bis 1997 repräsentativ sind, sich aber bereits zwischenzeitlich Behandlungsdetails weiterentwickelt haben, die dazu geeignet sind, Kosten zu reduzieren, so daß die hier berichteten Zahlen die aktuell anfallenden Kosten wahrscheinlich überschätzen. So erfolgte während der Studienphase gerade erst die Umstellung der Therapie von Antikoagulation auf Antiaggregation und einige Schritte im Handling der Stentimplantation wurden in der gegenwärtigen Praxis gegenüber dem Studiendesign vereinfacht. In Betracht gezogen werden müssen auch die Einschränkungen durch die kleine Zahl der Probanden und die Beschränkung auf ein Zentrum.

II-4.2 HTA-Berichte und Reviews

Australian Health Technology Advisory Committee. Coronary Stenting. A literature review. Commonwealth Department of Health and Family Services, Canberra, Australien, 1997.

Dieses im September 1997 erschienene australische Literaturreview weist einleitend auf die Bedeutung der sehr raschen Entwicklung der Stentingtechniken und die dadurch nur begrenzte Brauchbarkeit der ersten auf der BENESTENT- und der STRESS-Studie beruhenden Analysen hin. Es wird festgestellt, daß kaum Analysen mit Berücksichtigung moderner Techniken verfügbar seien.

Nach Schätzung einer australischen, nur als Kommentar vorliegenden Publikation von Harper 1996 füge das koronare Stenting den Kosten einer herkömmlichen PTCA ungefähr US\$ 3.000 bis US\$ 3.500 hinzu. Der Median der Hospitalkosten in einem australischen Lehrkrankenhaus liege mit konventioneller Stentimplantationstechnik bezogen auf die Ergebnisse der BENESTENT- und STRESS-Studie bei 80% oberhalb der Kosten für PTCA, nämlich bei US\$ 8.750 gegenüber US\$ 4.700 für PTCA. Unter diesen Bedingungen betrügen die Kosten zur Vermeidung einer Restenose US\$ 42.000. Demgegenüber senke das neuere Therapieregime mit Thrombozytenaggregationshemmung und verminderter Antikoagulation die Krankenhauskosten um 35% und damit die Kosten zur Vermeidung einer Restenose auf US\$ 26.000 (Eccleston und Eisenberg 1995).

Eine nur in Abstractform verfügbare Berechnung mit Hilfe eines entscheidungsanalytischen Modells ergebe Mehrkosten für das Stenting von 16,9% gegenüber PTCA nach sechs Monaten, nach 24 Monaten bestehe hingegen keine Kostendifferenz mehr zwischen den beiden Technologien (Eccleston und Eisenberg 1995).

Darüber hinaus werden die bereits ausführlich besprochenen Studien aus der Arbeitsgruppe um DJ Cohen zitiert: Cohen et al. aus den Jahren 1993, 1994 und 1995 sowie Cohen und Baim 1995 und Sukin et al. 1997.

Auch die ökonomischen Auswirkungen einiger neuer Therapiestrategien in Zusammenhang mit dem Stenting werden behandelt. So wird die von Goods et al. 1996 publizierte Fall-Kontrollstudie referiert, in der die Krankenhauskosten einer Gruppe von Stent-Patienten unter Antikoagulationstherapie verglichen werden mit einem Vergleichskollektiv unter Antiaggregationstherapie

mit Ticlopidin und ASS. Während die prozeduralen Kosten keine Unterschiede aufwiesen, erwiesen sich die nicht prozeduralen Kosten in der Gruppe ohne Antikoagulation als um 58% geringer. Die Gesamtkosten des stationären Aufenthaltes wurden dadurch um 33% reduziert.

Als weitere Strategie wird die von Kiemeneij 1995 untersuchte Möglichkeit der Kosteneinsparung durch einen transradialen anstelle eines transfemorale Zuganges bei

der Stentimplantation angesprochen, durch die um 67% verminderte Gesamtkosten ermittelt wurden.

Die Zusammenfassung des gesundheitsökonomischen Teiles enthält die Schlussfolgerungen, • daß es auf kurze Sicht unwahrscheinlich sei, daß das Stenting selbst bei Einsatz zeitgemäßer Techniken gegenüber der konventionellen PTCA Kosten einsparen könne; • daß der Gebrauch des intravaskulären Ultraschalls, multipler Stents und die Behandlung von Patienten mit komplexer koronarer Herzkrankheit die Kosten des Stentings noch weiter erhöhen werde (Evidenzlevel III); • daß auf lange Sicht betrachtet das Stenting durch eine verminderte Rate an Revaskularisationen zu Kosteneinsparungen gegenüber der PTCA führen könne, dies aber noch bestätigt werden müsse; • daß gegenwärtig die Evidenz dafür spreche, daß bei selektierten Patienten das primäre Stenting im Vergleich zur PTCA unter der Bedingung kosteneffektiv sei, daß die Restenoserate nach Stenting weniger als 20-30% betrage (Evidenzlevel = III) und derartige Raten als vorläufige Resultate einiger Studien bereits vorlägen.

Cohen EA, Schwartz L. Coronary artery stenting: Indications and cost implications. Progress in cardiovascular diseases 1996;34:83-110.

Das genannte Review enthält neben einer Literaturzusammenstellung über die Indikationen des Stentings auch einen kurzen Überblick über gesundheitsökonomische Untersuchungen. In diesem Teil wird nach einleitenden Ausführungen über die Bedeutung der Kosteneffektivität und grundlegende gesundheitsökonomische Begriffe aufgezeigt, daß das Stenting als neue und noch in Entwicklung begriffene Technologie bei der Kosteneffektivitätsberechnung besondere Schwierigkeiten bereite.

Die noch zur Zeit der früheren Stentingtechniken durchgeführten Studien von Dick et al. 1991 und Cohen et al. 1993 sowie eine nur als Abstract erschienene kanadische Untersuchung von Lazzam et al. 1992 werden zitiert, die alle über signifikant höhere Hospitalkosten nach Stentimplantation im Vergleich zu PTCA berichten. Ausführlich werden die Ergebnisse der Studien von Cohen et al. aus den Jahren 1994 und 1995 dargestellt, die ebenso wie die obengenannten als Volltext vorliegenden Publikationen in diesem Bericht bereits besprochen wurden.

Die etwa im Jahr 1995 eingeführten, wichtigsten Veränderungen in der Technik des koronaren Stentings, wie das weniger intensive Antikoagulationsregime, das zur Reduktion der Kosten führt oder die Verwendung zusätzlicher Stents, Hochdruckballons oder intravaskulärer Ultraschallsonden, die die Kosten des Stentings weiter erhöhen, werden angesprochen. Zudem wird angemerkt, daß an gesundheitsökonomischen Studien über Stentimplantationen mit Anwendung dieser veränderten Therapieregimes noch Mangel herrscht.

Die Auswirkungen der aktuellen Therapiemodifikationen wie zum Beispiel der niedrigen Rate vaskulärer Komplikationen oder aber höherer Stentpreise werden von den Autoren mit Hilfe eines entscheidungsanalytischen Modells (Cohen et al. 1994) im Sinne einer Sensitivitätsanalyse überprüft. Diskutiert wird auch die Bedeutung der Differenz zwischen den Restenoserraten von Stenting und PTCA und die für Stents günstigen Ergebnisse neuerer Studien wie der BENESTENT-Studie.

Einsparungspotential wird von den Autoren des Reviews in der Nachsorgeroutine nach Stentimplantationen gesehen, wenn die niedrigen Reinterventionsraten der BENESTENT II Pilotstudie sich bestätigen, darüber hinaus bei den Materialkosten der Stents selber, wenn durch die steigenden Verkaufsvolumina und der Wettbewerb zwischen den Herstellern die Preise für Stents sinken.

Die Übertragung der Kostendaten aus den bisher verfügbaren Studien, die sich fast alle auf nicht komplexe Läsionen in einem einzelnen Gefäß beziehen, auch auf andere Indikationen des Stentings ist nach Auffassung der Autoren nicht zulässig.

Holmes DR, Hirshfeld J, Faxon D, Vlietstra RE, Jacobs A, Spencer SB III. ACC expert consensus document on coronary artery stents. JACC 1998;32:1471-82.

In dem 1998 erschienenen Konsensdokument des American College of Cardiology über das Stenting der Koronararterien wird im Unterschied zu dem Konsensdokument von 1996 (s. unten) auf die Kostenseite nur sehr kurz eingegangen. Dabei wird darauf hingewiesen, daß Stenting zwar höhere Primäreingriffskosten als PTCA verursacht, diese aber durch die höheren Folgekosten von PTCA behandelten Patienten ausgeglichen werden könnten. Zudem wird angemerkt, daß neue Begleittherapien, wie z.B. bestimmte Medikamente, die Kosten/Nutzen-Raten für Stenting substantiell ändern können. Eine auf ökonomischen Begründungen stehende Empfehlung wird nicht ausgesprochen.

Noorani HZ. Canadian coordinating office for health technology assessment (CCOHTA). Coronary stents: Clinical experience and cost-effectiveness. CCOHTA Report, Ontario Canada 1997;1°:1-15.

Im gesundheitsökonomisch relevanten Teil beklagt dieser 1997 erschienene HTA-Report des Canadian Coordinating Office, daß bislang trotz des großen Bedarfs an ökonomischen Daten über koronare Stents die Analysen im wesentlichen noch auf die Erfahrungen der Gruppe um D J Cohen beschränkt seien.

Er referiert die drei auch in dem vorliegenden Bericht ausführlich besprochenen Cohen-Studien von 1993, 1994 und 1995, außerdem die ebenfalls 1995 erschienene Publikation von Cohen und Baim: "Coronary stenting: costly or cost-effective". Auf

diese wurde hier bislang noch nicht eingegangen, da sie nicht auf weiteren Untersuchungen beruht, sondern lediglich die Ergebnisse der anderen drei Studien verknüpft. Es handelt sich hierbei um eine Kostennutzwertanalyse mit Hilfe des entscheidungsanalytischen Modells (Cohen et al. 1994), dessen Daten aus der 1993 erschienenen Studie mit einigen Daten aus den großen randomisierten Studien BENESTENT I und STRESS (Cohen et al. 1995) aktualisiert wurden. Danach berechnet sich die inkrementelle Kosten-Nutzwert-Ratio pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (QALY) auf US\$ 33.700 für Patienten mit koronarer Ein-Gefäßerkrankung nach Implantation eines Palmaz-Schatz Stents im Vergleich zur konventionellen PTCA. Darüber hinaus wird ein Teilaspekt der Stentimplantationstechnik mit dem Potential der Kostenersparnis angesprochen, ein Vergleich der Kosten des Stentings durch einen transradialen Zugang mit denen durch einen Schleusen-geschützten transfemorale Zugang (Kiemeneij et al. 1995).

Zusammenfassend wird die Notwendigkeit ökonomischer Daten über koronare Stents noch einmal betont. Es wird hervorgehoben, daß die wesentlichen ökonomischen Analysen beschränkt seien auf eine einzige Untersuchungsgruppe, auf Daten aus den USA sowie auf eine spezielle Gruppe von Patienten, die in den Jahren 1991-93 behandelt worden sei, und daß die aktuellen Trends in der Praxis der Stentimplantation wie die Thrombozytenaggregationshemmung mit ihren Veränderungen der Kosten die Relevanz der genannten Untersuchungsergebnisse weiter reduziere.

Therapieempfehlungen unter Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Gesichtspunkte werden nicht gegeben.

Pepine CJ, Holmes DR, Block PC et al. Coronary artery stents. ACC Expert consensus document. JACC 1996;28: 782-94.

Das im September 1996 publizierte Konsensdokument des American College of Cardiology über das Stenting der Koronararterien geht in seinem ökonomisch ausgerichteten Abschnitt auf die schon zitierten Studien von Dick et al. und Cohen et al. ein (Dick et al. 1991, Cohen et al. 1993 und 1995) und referiert deren Ergebnisse. Die Resultate der letztgenannten Cohen-Studie werden als die besten verfügbaren Daten bezeichnet, dennoch sei ihre Relevanz durch fünf Faktoren eingeschränkt:

1. die Preise für Stents seien seit den Untersuchungen der STRESS-Studie um US\$ 400 angestiegen;
2. Weiterentwicklungen der Implantationstechnik durch Ultraschallsonden und Hochdruckballons mit zusätzlichen Kosten von ca. US\$ 1.500 pro Stentpatient;
3. Ersatz der Antikoagulation mit ASS, Heparin und Warfarin durch Aggregationshemmung mit ASS und Ticlopidin mit Einsparungen um ca. US\$ 1.000 pro Patient wegen einer geringeren Rate an Komplikationen und kürzere Krankenhausverweildauern;
4. Verminderung der Krankenhausaufenthalte wegen Blutungen infolge der Antikoagulation mit der Möglichkeit der Kosteneinsparung um ca. US\$ 300-500 pro Patient;
5. Wahrscheinlichkeit einer weiteren Verminderung der Restenoserate

durch Stents auf Werte im Bereich von 15%-20% mit Kosteneinsparungen von ca. US\$ 600-800 pro Patient.

Alle Veränderungen zusammen projiziert auf die Ergebnisse der STRESS-Substudie (Cohen et al. 1995) lassen nach Angabe der Autoren Kostenschätzungen für Stentimplantationen und das erste postprozedurale Jahr zwischen Einsparungen im einen Extrem und Mehrkosten von bis zu US\$ 3.000 im anderen Extrem zu.

Für die Indikation des Stentings bei plötzlichem Verschluss einer Koronarie nach PTCA wird die Möglichkeit einer Kosteneinsparung für die PTCA um etwa US\$ 1.000 angegeben, da die alternative Notfalltherapie der Bypass-Operation sehr viel höhere Kosten - bis hin zu US\$ 27.000- verursachen könne.

Langzeitbeobachtungen der möglichen Spareffekte des Stentings bei inadäquater PTCA lägen aber noch nicht vor.

Die zusammenfassende Empfehlung kommt zu dem Ergebnis, daß Schlussfolgerungen über die ökonomischen Auswirkungen wegen der Veränderungen in der Praxis des Stentings noch unangemessen seien. Da verfügbare ökonomische Daten noch auf elektive Eingriffe an klinisch stabilen Patienten mit kurzstreckigen Läsionen in großen proximal gelegenen Gefäßen beschränkt seien, sei es noch nicht möglich, die Auswirkungen der Stentimplantationen auf andere Situationen zu projizieren.

Savoie I, Sheps S, Kazanjian A. Cost-effectiveness of coronary stents: An appraisal of the economic literature. 13th Annual Meeting der International Society of Technology Assessment in Health Care Barcelona 1997, Discussion paper series des British Columbia Office of Health Technology Assessment, BCOHTA 97:7C. Vancouver: BCOHTA 1997.

Die Autoren dieses systematischen Reviews aus dem Jahr 1997 beziehen sich in der Bewertung der verfügbaren Evidenz lediglich auf die Studien von Dick et al. 1991 und Cohen et al. 1993, 1994 und 1995.

Die wesentlichen Ansatzpunkte ihrer Kritik sind, daß in keinem der gesundheitsökonomischen Artikel eine gesellschaftliche Perspektive eingenommen werde und die untersuchten Indikationsbereiche zu eng seien, um generelle Aussagen zu erlauben. Außerdem werde zu wenig auf die Schwächen der zugrundeliegenden Studien geachtet, so daß deren Verzerrungen in die ökonomische Evaluation eingingen. Die Korrektheit der Revaskularisationsraten im weiteren Verlauf wird in Frage gestellt.

Zusammenfassend kommt dieser Artikel zu dem Schluß, daß sich die Methode des Stentings ausbreite, ohne daß eine adäquate Evidenz verbesserter Gesundheitseffekte vorliege und daß kein klinischer oder ökonomischer Vorteil im Gebrauch von Stents zu sehen sei.

Savoie I, Sheps S, Rhone M. Buying Time: Who's time and at what costs. The case of intracoronary stents. 12th Annual Meeting der International Society of Technology Assessment in Health Care, San Francisco 1996, Discussion paper series des British Columbia Office of Health Technology Assessment, BCOHTA 96:9C. Vancouver: BCOHTA 1996.

In dem vorliegenden systematischen Review werden überwiegend klinische Studien über die medizinische Effektivität des Stentings im Vergleich zur PTCA zitiert, zu den ökonomischen Aspekten wird lediglich die Untersuchung von Cohen 1995 ausführlich besprochen. An dieser wird die Kritik geübt, die Rate der Revaskularisationen in der PTCA-Gruppe zu hoch anzusetzen und damit deren Kosten zu überschätzen. Eigene, nicht näher beschriebene Kalkulationen der Autoren auf Basis einer geringeren Revaskularisationsrate nach PTCA ergeben ein ungünstigeres Ergebnis für die Stentimplantation als die von Cohen errechnete. Zusätzliche Kosten durch die Weiterentwicklung der Technologie werden angesprochen. Dieses Review kommt in der Bewertung der verfügbaren Evidenz zu dem Schluß, daß die Effekte des Stentings nicht ausreichen, um die PTCA zu ersetzen oder zusätzliche Kosten zu rechtfertigen.

Anhang II-5: Übersichtstabelle zu den Studien aus dem HTA-Report 1999

Die folgende Tabelle aus dem früheren deutschen HTA-Bericht zu koronaren Stents von Kochs, Welte und Leidl (Kochs et al. 1999) fasst die Hauptergebnisse des Reviews der Primärstudien zusammen (C.5.4 Synopsis der Information aus den Primärstudien, Tabellen 3a und b, S. 174-175). Die Tabelle enthält die extrahierten Rohdaten ohne Währungskonversion.

Übersicht über die bereits bei Kochs, Welte und Leidl erfassten relevanten gesundheitsökonomischen Primärstudien (Kochs et al. 1999)

| Studie: Autor und Jahr | Design und Popula- tion | Studienarme | Einschluss-/Aus- schluss-Kriterien | Unter- suchungs- zeitraum | Follow-up-Dauer | Stenttyp | Resultate Stent vs. PTCA |
|------------------------------|---|---|--|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------|---|
| Dick et al. 1991 | Kostenminimierungs- studie zu retro- spektiver, nicht ran- dom. Beobacht.- studie (n=149) | PTCA (n=50) Atherektomie (n=72), Stenting (n=27) | Anginaklasse II bis III/MI, Schock, in- stabile Angina | 1989- 1990 | primärer Kranken- hausaufenthalt | Palmaz- Schatz | prozeduraler Erfolg: 93% vs. 92% Mehrkosten pro Patient: USD 6.400 (102%) |
| Cohen et al. 1993 | Kostenminimierungs- studie zu retro- spektiver, nicht ran- dom. Beobacht.- studie (n=300) | PTCA (n=113), Atherektomie (n=34), Stenting (n=64), Bypass- OP (n=89) | Anginaklasse II bis III, Läsion in einzel- ner gr. Koronarie oder Bypass-Graft/ MI, instabile AP | 1990- 1991 | primärer Kranken- hausaufenthalt | Palmaz- Schatz | prozeduraler Erfolg 98% vs. 87% Mehrkosten pro Patient: USD 2.500 |
| Cohen et al. 1995 | KEA als ökonom. Substudie zu STRESS RCT (n=207) | PTCA (n=105), Stenting (n=102) | symptomatische KHK, Läsion neu, <15 mm Länge, in Gefäß >3mm Durchmesser | 1991-1993 | 12 Monate | Palmaz- Schatz | Mehrkosten pro Patient nach 12 Mo: USD 800 (7%) |

| Studie: Autor und Jahr | Design und Popula- tion | Studienarme | Einschluss-/ Aus- schluss-Kriterien | Unter- suchungs- zeitraum | Follow-up-Dauer | Stenttyp | Resultate Stent vs. PTCA |
|------------------------------|---|--|---|---|-----------------|--|---|
| Sukin et al. 1997 | ökonomische Teil- analyse zu retro- spektiver Beobacht- studie mit histori- schem Vergleichs- kollektiv (n=108) | 1. Stenting- technik '95 Ein- zelläsion (n=78) 2. Stenting- technik '95 Multi- läsion (n=30) STRESS- Substudie: 3. Stent (n=102), 4. PTCA (n=105) | 1. Läsion neu, Län- ge <15mm 2. Läsion neu, Länge >15 mm oder multiple kurze | 1995 | Intervention | Palma- Schatz | Mehrkosten pro Patient: 1 vs. 3: USD 600, 1 vs. 4: USD 2.200, 2 vs. 1: USD 2.000 |
| Van Hout et al. 1996 | Kosteneffektivitäts- analyse zu BE- NESTENT I (n=520) und BENESTENT II Pilotstudie (n=203) (unkontrollierte Beob- achtungsstudie) | 1. PTCA BE- NEST.I (n=257) 2. Stents BE- NEST.I (n=259) 3. Stents BE- NEST.II gesamt (n=203) 4. Stents BENEST.II Pha- se IV (n=50) | Stabile AP, einzelne Läsion, neu, Länge <15mm, in Gefäß >3mm | BENEST. I: 1991-1993 BENEST. II Pilotstudie: 1994 | 7 Monate | Palma- Schatz, hepa- rinummantel- ter Palmaz- Schatz | Kosten pro ereignisfreiem Patient (hfl): 1. 21.593 2. 29.520 3. 22.789 4. 18.112 Kosten pro zusätzlich ereignisfreiem Patient (hfl): 2. 88.315 3. 28.127 4. 6.747 |
| Serruys et al. 1998 | RCT mit prospektiv eingeplanter Kosten- effektivitätsanalyse (n=827) | PTCA (n=410) Stent (n=414) Subrandom- isation: nur klini- scher Verlauf: PTCA (n=201), Stent (n=206) | Stabile oder stabili- sierte instabile AP, eine oder mehrere neue Läsionen, Länge <18mm, in Gefäß >3mm | 1995- 1996 | 12 Monate | heparinum- mantel- Palmaz- Schatz | Mehrkosten pro Patient nach 12 Monaten (hfl): 2.085; Durchschnittl. KER: (hfl) pro ereig- nisfreiem Patient Stent: 21.073; PTCA: 21.309; inkrementelle KER: (hfl) 19.358 |
| Kochs 1998 | retrospektive Kosten- effektivitätsanalyse zu RCT (SPACTO) (n=50) | PTCA (n=25) Stent (n=25) | chronischer, totaler Verschluss einer Koronarie >28 Ta- ge, TIMI 0, Ischämie im Versor- gungsgebiet | 1994-1997 | 6 Monate | Wiktor | Mehrkosten pro Patient nach 6 Mo- naten: (DM) 1.405 inkrementelle KER: (DM) 5.236 pro zus. ereign.fr. Patient |

Anhang II-6: Übersichtstabelle zu den Studien im vorliegenden HTA-Update bis 2001

Übersicht über die im vorliegenden Update neu erfassten gesundheitsökonomischen Primärstudien (Cohen et al. 1999 als Review und Meads et al. 2000 als HTA-Report hier nicht enthalten). Die Tabelle enthält die extrahierten Rohdaten ohne Währungskonversion.

| Studie: Autor und Jahr | Design und Population | Studienname | Einschluss-/ Ausschluss-Kriterien | Untersuchungszeitraum | Follow-up-Dauer | Stenttyp | Resultate Stent vs. PTCA |
|------------------------|--|--|---|-----------------------|-----------------|----------|--|
| Antoniucci et al. 2000 | Kosten-Effektivitäts-Analyse einer randomisierten klinischen Studie | elektive Stent-implantation (n=75) optimale PTCA (n=75) | akuter Myokardinfarkt, Referenzdurchmesser $\geq 2,5$ mm | k.A. | 12 Monate | k.A. | EFS: 87% vs. 65% Mortalität: 2,7% vs. 5,3% (p=0.403) TVR: 8% vs. 27% |
| Farshid et al. 1999 | ökonomische Teil-analyse einer nicht randomisierten Beobachtungsstudie (n=748) | konservative Stentanwendung 1995 (n=347); aggressive Stentanwendung 1996 (n=401) | Ein- und Mehrgefäß-krankung, instabile koronare Syndrome | 1995 und 1996 | 12 Monate | k.A. | IKER: US\$ 962/EFS 8,5% vs. 16,7% Klin. Restenosen; 8,5% vs. 14,7% TLR 6,5% vs. 11,8% Re-PCI Gesamtkosten A\$ 5.994 vs. A\$ 5.972 |
| Ikeda et al. 2000 | ökonomische Teil-analyse eines Entscheidungs-analysemodells | Stent vs. PTCA | japanische KHK-Patienten (erhalten Angioplastie bei erweitertem Indikationsgebiet weil CABG selten) | nicht zutreffend | 3 Jahre | k.A. | Annahmen für Effekte nach 1 Jahr (3 Jahren): Re-PCI: 28,0% vs. 45,0% (30,5% vs. 50,0%) CABG: 2,1% vs. 4,4% (3,1% vs. 5,4%) MI(Q-W.): 1,0% vs. 6,6% (5,0% vs. 10,6%) Tod: 1,5% vs. 4,4% (1,5% vs. 4,4%) Gesamt 32,6% vs. 60,4% (40,1% vs. 68,4%) Gesamtkosten nach 1 Jahr (3 Jahren): ¥ 1.907.960 (¥ 2.070.684) vs. ¥ 1.955.633 (¥ 2.117.583) |

| Studie: Autor und Jahr | Design und Population | Studienname | Einschluss-/ Ausschluss-Kriterien | Untersuchungszeitraum | Follow-up-Dauer | Stenttyp | Resultate Stent vs. PTCA |
|------------------------|--|---|--|-----------------------|-----------------|-------------|--|
| Kobayashi et al. 2000 | ökonomische Teilanalyse eines Entscheidungsanalysemodells | 1) Konvent. PTCA + Behandlung von Restenosen mit PTCA 2) Konvent. PTCA + Behandlung von Restenosen mit Stents 3) Stenting | k.A. | nicht zutreffend | nicht genannt | k.A. | Übernahme der Effektivitätsdaten aus STRESS-Studie (Fischman et al. 1994): TVR-Rate 15% vs. 21% Gesamtkosten: ¥ 1.564.238 vs. ¥ 1.279.848 (Restenosebehandlung mit Stent) bzw. ¥ 1.188.583 (Restenosebehandlung ohne Stent) |
| Oinonen et al. 2000 | ökonomische Teilanalyse einer nicht randomisierten Beobachtungsstudie (Datenbankauswertung (n=27.020)) | Stent (n=13.254); PTCA (n=13.766) | Einschluss über ICD-Codes für PTCA oder Stent; Ausschluss über Kodierungsinkonsistenzen, oder wenn bereits Angioplastie in letzten 6 Monaten | 1996-1997 | 12 Monate | k.A. | Ereignisse initialer Krankenhausaufenthalt: Mortalität: 1,7% vs. 2,7%; Notfall-CABG: 1,4% vs. 2,6%; erneute PCI im selben Krankenhaus: 7,4% vs. 8,5% |
| Peterson et al. 1999 | ökonomische Teilanalyse einer nicht randomisierten Beobachtungsstudie (Datenbankauswertung (n=543)) | Stent (n=384); PTCA (n=159) | Ausschluss falls: Ballon <2,7 mm, Läsion in Hauptstamm oder altem By-pass, ≤2 Tg. seit akutem MI, sofortiger CABG nach PTCA, oder 'staged revascularisation' | 1995-1996 | 12 Monate | Palmaschätz | Mediane Gesamtkosten: US\$ 10.033 vs. US\$ 8624 Stenting kostet US\$ 149.354/LS erneute stationäre Einweisung: 29% vs. 42%; erneute Revaskularisation: 14% vs. 30%; Mortalität: 3% vs. 3%; weitere Vorteile für Stenting bei MI, Angina pectoris und Arbeitswiederaufnahme Gesamtkosten nach 1 Jahr: US\$ 22.140 vs. US\$ 22.571 |

| Studie: Autor und Jahr | Design und Population | Studienname | Einschluss-/ Ausschluss-Kriterien | Untersuchungszeitraum | Follow-up-Dauer | Stenttyp | Resultate Stent vs. PTCA |
|-------------------------|---|--|--|-----------------------|--|--|---|
| Pfund et al. 2000 | ökonomische Teilanalyse anhand eines Entscheidungs-analysemodells | Stent vs. PTCA | elektive Ein-Gefäß-Interventionen | nicht zutreffend | Modellrechnung bis zur definitiven Versorgung der Läsion | k.A. | Tod: 0,4% vs. 0,8% Akut-CABG: 3,6% vs. 3,9% frei von Folgekomplikationen (Tod/Restenose/CABG): 71,0% vs. 60,2% Revaskularisation: 17,6% vs. 32,1% elektive CABG: 7,7% vs. 2,8% direkte Kosten: € 6.237 vs. € 5.345 Kosten inkl. Produktionsausfall: € 9.067 vs. € 8.581 |
| Rocha-Singh et al. 2000 | ökonomische Teilanalyse einer prospektiven nicht randomisierten klinischen Studie | Stent vs. PTCA | akuter Myokardinfarkt und Behandlung mit Thrombolyse | 08/1995-01/1997 | 12 Monate | k.A. | Mortalität nach 1 J.: 0% vs. 6,25% Rev nach. 1 J.: 11% vs. 27% Gesamtkosten nach 1 Jahr: US\$ 13.938 vs. US\$ 12.914 |
| Rodriguez et al. 1998 | ökonomische Teilanalyse einer randomisierten klinischen Studie (n=116) | elektives Stenting (n=57); optimale PTCA (n=59) | symptomatische KHK, PTCA an de novo-Läsionen (≤ 20 mm Länge, $\geq 2,5$ mm Durchmesser, stent-geeignet); | 1996 | 6 Monate | Gianturco-Roubin, Palmaz-Schatz, Multilink, Wiktor, Wallstent, AVE | angiograph. Restenose: 19,2% vs. 16,4% TVR: 17,5% vs. 13,5% EFS: 80,8% vs. 83,1% (mit 13,5% Provisional Stenting in PTCA-Gruppe) Gesamtkosten nach 1 Jahr: US\$ 591.740 für 57 Stent-Patienten, US\$ 398.480 für 59 PTCA-Patienten |
| Serruys et al. 2000 | Kosten-Effektivitäts-Analyse einer randomisierten klinischen Studie (n=620) | primäres Stenting (n=97), PTCA mit ICUS (n=523) mit 5 Subgruppen | Eingefäßkrankung, de novo-Läsion < 25 mm lang, kein AMI, keine Ostium- oder Bifurkationsläsion | implizit 1997-1998 | 12 Monate | k.A. (Stenthersteller: Cordis) | EFS: primäres Stenting 86,6%; Provisional PTCA 85,6% (Durchschnitt aus 5 Subgruppen) Stenting ist dominante Strategie nach Analyse des IKER |

| Studie: Autor und Jahr | Design und Population | Studienname | Einschluss-/ Ausschluss-Kriterien | Untersuchungszeitraum | Follow-up-Dauer | Stenttyp | Resultate Stent vs. PTCA |
|--------------------------|---|---|--|-----------------------|-----------------|---------------|---|
| Suryapranata et al. 2001 | Kosten-Effektivitäts-Analyse einer randomisierten klinischen Studie (n=227) | Stent vs. PTCA | akuter Myokardinfarkt ohne vorherige Thrombolyse | k.A. | 24 Monate | Palmas-Schatz | Tod: 1% vs. 2% (nicht signifikant); Kombination Tod/MI: 4% vs. 11% TVR: 13% vs. 34% CABG: 6% vs. 16% EFS: 84% vs. 62% IKER ergibt Stenting als dominante Technologie |
| Topol et al. 1999 | Kosten-Effektivitäts-Analyse einer randomisierten klinischen Studie (n=2.399) | Stent mit Abciximab (n=794), Stent ohne Abciximab (n=809), PTCA mit Abciximab (n=796) | Ein- oder Mehrgefäßkrankung | 1997 | 12 Monate | k.A. | Stent mit Abciximab vs. PTCA mit Abciximab: Mortalität: 1% vs. 2,1% Tod/MI: 6,8% vs. 8,9% TVR: 15,2% vs. 20,0% PCI ohne CABG: 13,6% vs. 18,3% EFS (kein Tod, MI, TVR): 20,1% vs. 25,3% Inkr. diskontierte (3%) Lebenserwartung: 0,11 Jahre Gesamtkosten nach 1 Jahr: Stenting mit Abcixim. US\$ 17.951; Stenting ohne Abcixim. US\$ 17.019 PTCA mit Abciximab US\$ 17.370 US\$ 5.291/LYS; US\$ 581 inkrement. Kosten nach 1 Jahr |

| Studie: Autor und Jahr | Design und Population | Studienname | Einschluss-/ Ausschluss-Kriterien | Untersuchungszeitraum | Follow-up-Dauer | Stenttyp | Resultate Stent vs. PTCA |
|------------------------------|---|--|--|-----------------------|-----------------|-------------------------|---|
| Weaver et al. 2000 | ökonomische Teilanalyse einer randomisierten klinischen Studie (n=479) | primäres Stenting (n=230) optimale PTCA (n=249) | Alter 21-81 J., Eingefäß-erkrankung, Läsion \leq 20 mm, Referenzdurchmesser \geq 3 mm, kein MI vor <24 h, keine Stenose <70% | 1996-1998 | 6 Monate | bevorzugt Palmaz-Schatz | EFS: 93,9% vs. 85,1% Tod: 0,4% vs. 1,2% MI 1,7% vs. 2,4% CABG: 1,3% vs. 2,9% TVR: 3,9% vs. 10,1% Rev oder CABG: 5,2% vs. 12,9% |
| Yock et al. 2000 | <i>Kostenminimierungsanalyse anhand Entscheidungsanalysemodell</i> | PTCA ohne Stent, Provisional Stenting, primäres Stenting, CABG | Mehrfäßkrankung | k.A. | 48 Monate | k.A. | Stenting US\$ 10.206; PTCA + ggf. Stent US\$ 10.490 Modell benutzt Übergangswahrscheinlichkeiten aus 9 verschiedenen Studien; Kosten über 1 Jahr (4 Jahre): PTCA ohne Stent: US\$ 35.755 (US\$ 50.899); Provisional Stenting: US\$ 34.125 (US\$ 49.157); primäres Stenting: US\$ 35.914 (US\$ 51.232) |
| Zwart van Rijkom et al. 2000 | Ökonomische Teilanalyse einer nicht randomisierten Beobachtungsstudie (n=184) | Stent und Abciximab (n=101) PTCA und Abciximab (n=83) | Patienten für Angioplastie +/- Stentimplantation unter Abciximab-Begleitmedikation, auch Patienten mit Restenose und Z.n. altem Myokardinfarkt | 06/1995-06/1999 | 6 Monate | k.A. | Tod/MI: 1,0% vs. 3,6% MACE: 6,9% vs. 16,9% Gesamtkosten nach 6 Monaten: Stent und Abciximab € 7.844 PTCA und Abciximab € 7.904 |