

# Medikamente freisetzende Stents im Vergleich zu Bypass-Operationen bei koronarer Herzkrankheit

Vitali Gorenoi, Charalabos-Markos Dintsios, Matthias P. Schönermark  
Anja Hagen





**Schriftenreihe  
Health Technology Assessment (HTA)  
in der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Medikamente freisetzende Stents  
im Vergleich zu Bypass-Operationen  
bei koronarer Herzkrankheit**

---

**Vitali Gorenoi  
Charalabos-Markos Dintsios  
Matthias P. Schönermark  
Anja Hagen**

**Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Epidemiologie, Sozialmedizin und  
Gesundheitssystemforschung, Hannover, Deutschland**

## **Wir bitten um Beachtung**

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offen gelegt.

Die Literaturlauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die zugrunde liegende Literatur erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Für eine bessere Lesbarkeit wird im vorliegenden Bericht bei der Angabe von Personenbezeichnungen nur die männliche Sprachform verwendet.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment ([www.egms.de](http://www.egms.de)). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des HTA-Berichts erfolgte aufgrund des gesetzlichen Auftrags nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Der vorliegende HTA-Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

## **Herausgeben vom**

### **Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)**

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

## **Kontakt**

DAHTA@DIMDI

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Telefon: +49 221 / 4724 - 525

Telefax: +49 221 / 4724 - 340

[dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)

[www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 72

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2008

© DIMDI, Köln 2008. Alle Rechte vorbehalten.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Verzeichnisse</b>	<b>VI</b>
1.1 Tabellenverzeichnis	VI
1.2 Abbildungsverzeichnis	VI
1.3 Abkürzungsverzeichnis	VI
1.4 Glossar	IX
<b>2 Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>3 Abstract</b>	<b>2</b>
<b>4 Kurzfassung</b>	<b>3</b>
4.1 Wissenschaftlicher Hintergrund	3
4.2 Fragestellung	3
4.3 Medizinische Bewertung	3
4.3.1 Methodik	3
4.3.2 Ergebnisse	4
4.3.3 Diskussion	5
4.4 Ökonomische Bewertung	5
4.4.1 Methodik	5
4.4.2 Ergebnisse	6
4.4.3 Diskussion	6
4.5 Ethisch-soziale und juristische Bewertung	6
4.5.1 Methodik	6
4.5.2 Ergebnisse	6
4.5.3 Diskussion	6
4.6 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse	7
4.7 Schlussfolgerungen	7
<b>5 Summary</b>	<b>8</b>
5.1 Scientific background	8
5.2 Research questions	8
5.3 Medical evaluation	8
5.3.1 Methods	8
5.3.2 Results	9
5.3.3 Discussion	10
5.4 Health economic evaluation	10
5.4.1 Methods	10
5.4.2 Results	11
5.4.3 Discussion	11
5.5 Ethic, social and legal aspects	11
5.5.1 Methods	11
5.5.2 Results	11
5.5.3 Discussion	11
5.6 Summary discussion of all results	11
5.7 Conclusions	11

<b>6</b>	<b>Hauptdokument .....</b>	<b>13</b>
6.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund .....	13
6.2	Wissenschaftlicher Hintergrund .....	14
6.2.1	Koronare Herzkrankheit (KHK).....	14
6.2.1.1	Klinische Aspekte.....	14
6.2.1.2	Epidemiologie .....	14
6.2.1.3	Kosten.....	15
6.2.1.4	Behandlung der Koronarstenose bei koronarer Herzkrankheit (KHK).....	15
6.2.2	Bypass-Operation.....	15
6.2.2.1	Technik der Coronary Artery Bypass Graft Operationen mit Herz-Lungen-Maschine .....	16
6.2.2.2	Technik der Coronary Artery Bypass Graft Operationen ohne Herz-Lungen-Maschine .....	17
6.2.2.3	Wirksamkeit von verschiedenen Coronary Artery Bypass Graft Operationen.....	17
6.2.2.4	Komplikationen der Coronary Artery Bypass Graft Operationen.....	18
6.2.2.5	Kosten der Coronary Artery Bypass Graft Operationen.....	19
6.2.3	Medikamente freisetzende Stents.....	19
6.2.3.1	Stents und Konzept der Stentbeschichtung.....	19
6.2.3.2	Wirkmechanismus der Medikamente freisetzenden Stents.....	20
6.2.3.3	Wirksamkeit des Stenting mit Medikamente freisetzenden Stents.....	21
6.2.3.4	Komplikationen des Stenting mit Medikamente freisetzenden Stents .....	22
6.2.3.5	Kosten des Stenting mit Medikamente freisetzenden Stents.....	23
6.3	Fragestellung .....	24
6.3.1	Medizinische Bewertung.....	24
6.3.2	Ökonomische Bewertung .....	24
6.3.3	Ethisch-soziale und juristische Bewertung .....	24
6.4	Medizin.....	24
6.4.1	Methodik .....	24
6.4.1.1	Informationsquellen und Recherchestrategie .....	24
6.4.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
6.4.1.3	Studienbewertung und Informationssynthese .....	25
6.4.2	Ergebnisse.....	26
6.4.2.1	Ergebnisse der quantitativen Recherche .....	26
6.4.2.2	Beschreibung der Daten aus großen Registern .....	30
6.4.2.3	Beschreibung der einzelnen Studien .....	31
6.4.2.4	Informationssynthese .....	40
6.4.3	Diskussion .....	46
6.4.3.1	Methodische Aspekte .....	46
6.4.3.2	Interpretation der Ergebnisse.....	49
6.4.4	Beantwortung der Forschungsfragen .....	52

6.5	Gesundheitsökonomische Bewertung.....	53
6.5.1	Methodik .....	53
6.5.1.1	Informationsquellen und Recherchestrategie .....	53
6.5.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	53
6.5.1.3	Bewertung der einbezogenen Publikation.....	53
6.5.1.4	Gesundheitsökonomische Modellierung .....	54
6.5.2	Ergebnisse.....	55
6.5.2.1	Ergebnisse der quantitativen Recherche .....	55
6.5.2.2	Beschreibung der einbezogenen Studien .....	56
6.5.2.3	Gesundheitsökonomische Modellierung .....	57
6.5.3	Diskussion .....	61
6.5.3.1	Methodische Aspekte der Literaturrecherche und publizierter Studien .....	61
6.5.3.2	Methodische Aspekte der gesundheitsökonomischen Modellierung .....	61
6.5.3.3	Interpretation der Ergebnisse.....	62
6.5.3.4	Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzgrad der gesundheitsökonomischen Analyse.....	62
6.5.4	Beantwortung der Forschungsfragen .....	63
6.6	Ethisch-soziale und juristische Bewertung.....	63
6.6.1	Methodik .....	63
6.6.2	Ergebnisse.....	63
6.6.3	Diskussion .....	63
6.6.4	Beantwortung der Forschungsfragen .....	64
6.7	Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse .....	64
6.8	Schlussfolgerungen .....	64
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>

# 1 Verzeichnisse

## 1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung.....	26
Tabelle 2:	Einbezogene Publikationen.....	27
Tabelle 3:	Ausgeschlossene Publikationen.....	28
Tabelle 4:	Populationen und Technologien in den publizierten kontrollierten Studien .....	41
Tabelle 5:	Methodische Aspekte der publizierten kontrollierten Studien .....	41
Tabelle 6:	Signifikante mittelfristige Ergebnisse in den Studienpublikationen .....	42
Tabelle 7:	Zusammenfassung signifikanter mittelfristiger Studienergebnisse .....	46
Tabelle 8:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur ökonomischen Bewertung .....	55
Tabelle 9:	Identifizierte Publikationen ohne eigene gesundheitsökonomische Analyse.....	55
Tabelle 10:	Identifizierte Publikationen mit eigener gesundheitsökonomischer Analyse.....	56
Tabelle 11:	Berechnung der Durchschnittsfallkosten für eine perkutane Angioplastie ohne Stenting .....	58
Tabelle 12:	Berechnung der Durchschnittsfallkosten für eine koronare Bypass-Operation .....	58
Tabelle 13:	Berechnung der Durchschnittsfallkosten für einen Myokardinfarkt.....	59
Tabelle 14:	Berechnung der Gesamtkosten pro Patient nach einem und drei Jahren .....	59

## 1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Aortokoronare Bypass-Operationen.....	16
Abbildung 2:	Schätzung der relativen Risiken DES vs. CABG für Mortalität .....	43
Abbildung 3:	Schätzung der relativen Risiken DES vs. CABG für Myokardinfarktrate .....	43
Abbildung 4:	Schätzung der relativen Risiken DES vs. CABG für Revaskularisationsrate .....	44
Abbildung 5:	Schätzung der relativen Risiken DES vs. CABG für MACCE-Rate .....	44
Abbildung 6:	Unterschied in Gesamtkosten CABG – DES nach einem Jahr, Sensitivitätsanalyse.....	60
Abbildung 7:	Unterschied in Gesamtkosten CABG – DES nach drei Jahren, Sensitivitätsanalyse.....	60

## 1.3 Abkürzungsverzeichnis

ACC	College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARTS	Arterial Revascularisation Therapies Study (Studienname)
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	Bare metal stent, dt.: unbeschichteter metallischer Stent
CABG	Coronary Artery Bypass Graft, dt.: Koronararterien-Bypass
CCT	Clinical controlled trial, dt.: klinische kontrollierte Studie
CDAR94	NHS-CRD-DARE (Datenbank)
CDSR93	Cochrane Library – CDSR (Datenbank)
CEBM	Centre for Evidence Based Medicine
CENTRAL	Cochrane Database – CENTRAL (Datenbank)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health (Datenbank)
CV72	CAB Abstracts (Datenbank)
DAHTA@DIMDI	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Datenbank)



**Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis**

DES	Drug-eluting stent, dt.: Medikamente freisetzender Stent
DESCOVER	Registername
DESIRE	Registername
DRG	Diagnosis Related Groups
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)
EB94	ELSEVIER Biobase (Datenbank)
ED93	ETHMED (Datenbank)
EM90	EMBASE (Datenbank)
ESC	European Society of Cardiology
EVENT	Registername
FDA	Food and Drug Administration (Behörde in den USA)
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
GA03	gms (Datenbank)
HT83	IHTA (Datenbank)
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD	International Code of Diseases, dt.: internationale Kodierung der Krankheiten
II78	ISTPB + ISTP/ISSHP (Datenbank)
IMA	Arteria mammaria interna
IN73	Social SciSearch (Datenbank)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IS90	SciSearch (Datenbank)
ISR	In-Stent-Restenose
KHK	Koronare Herzkrankheit
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank
KR03	Karger-Verlagsdatenbank
LAD	Left anterior descending, auch: RIVA, Ramus interventricularis anterior
LIMA	Linke Arteria mammaria interna
LMCA	Left main coronary artery, dt.: linke Hauptstammarterie
MACCE	Major adverse cardiac or cerebral event, dt.: schweres kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis
MACE	Major adverse cardiac event, dt.: schweres kardiovaskuläres Ereignis
ME0A	MEDLINE Alert (Datenbank)
ME90	MEDLINE (Datenbank)
MIDCAB	Minimal invasive direct coronary Artery Bypass, dt.: minimalinvasiver Koronararterien-Bypass
MK77	MEDIKAT (Datenbank)
NHS	National Health Service
NHSEED	NHS-EED (Datenbank)
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NS	Nicht signifikant
OPCAB	Off-pump coronary artery bypass, dt.: Koronararterien-Bypass ohne Herz-Lungen-Maschine
OCHEUD	Olmsted County Healthcare Expenditure and Utilization Database (Datenbank)
PCI	Percutaneous coronary Intervention, dt.: perkutane koronare Intervention
PTCA	Percutaneous transluminal coronary Angioplasty, dt.: perkutane transluminale Koronarangioplastie
QALY	Quality-adjusted Life Year, dt.: Qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RCA	Right coronary Arteria. auch: Arteria coronaria dextra
RCT	Randomised controlled trial, dt.: Randomisierte kontrollierte Studie
REAL	Registername

**Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis**

RevMan	Review Manager (Computerprogramm zur Durchführung quantitativer Informationssynthese)
RIMA	Rechte Arteria mammaria interna
SCAAR	Registername
SCI	Science Citation Index (Datenbank)
SE00	SERLINE (Datenbank)
SM78	SOMED (Datenbank)
SP97	Springer-Verlagsdatenbank
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank PrePrint
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction Study (Studiename)
TLR	Target Lesion Revascularisation (Revaskularisation der Zielläsion)
TVR	Target Vessel Revascularisation (Revaskularisation der Zielgefäße)
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank (Datenbank)
USA	United States of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika

## 1.4 Glossar

Abciximab	Thrombozytenaggregationshemmer (aus der Gruppe der Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten).
Absolute Risikoreduktion	Absolute Differenz der Rate am untersuchten Ereignis zwischen den zwei Behandlungsgruppen.
Acetylsalicylsäure (ASS)	Thrombozytenaggregationshemmer (aus der Gruppe der Cyclooxygenasehemmer).
Angiografie	Invasive radiologische invasive Methode der Gefäßdarstellung unter Verwendung von Kontrastmittel.
Angioplastie	Intervention zum Wiederdurchgängigmachen der Gefäße (z. B. durch Gefäßdilatation mit bzw. ohne Stenting).
Atherosklerose	Chronisch fortschreitende degenerative Veränderung der Gefäßwand mit Einlagerung von verschiedenen Substanzen wie Cholesterin, Fettsäuren, Kalk.
Bias	Systematische Verfälschung (Verzerrung) der Studienergebnisse (z. B. durch Fehler bei Studiendesign, -durchführung bzw. -auswertung).
Blutplättchen	Thrombozyten: Blutzellen, die an Thrombusbildung beteiligt sind.
Clopidogrel	Thrombozytenaggregationshemmer (aus der Gruppe der Thienopyridine).
Confounding/ Confounder (Störfaktor)	Identifikation scheinbarer (nicht kausaler) Beziehung zwischen Exposition und Zielgröße durch Parameter, der sowohl mit der Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist.
De-novo Läsionen	Erstmalig aufgetretene Läsionen.
Diagnosis-Related Groups (DRG)	Fallpauschalensystem zur Vergütung von Behandlungsfällen.
Dissektion	Ablösung der Gefäßintima und Media bei intravaskulären Eingriffen.
Drug-eluting Stents (DES)	Stents, die mit sich freisetzenden Medikamenten beschichtet sind.
Edge-Phänomen	Ein vermehrtes Neointimawachstum an den Rändern der implantierten Stents.
Eröffnung	Medizinischer Fachbegriff für die Öffnung des Körpers
Euroscore	Skala zur Einschätzung des Risikos für einen Todesfall innerhalb von 30 Tagen nach CABG-Operation.
Myokardinfarkt	Morphologisch fassbare Läsion mit Absterben von Herzmuskelzellen.
Herzkatheter	Katheter zur Untersuchung des Herzens oder seiner Kranzarterien.
Informierte Einwilligung	Einwilligung der Patienten nach erfolgter ärztlicher Aufklärung (rechtlich wirksam).
Inkomplette Stentapposition	Unzureichende Entfaltung des Stents bei der Intervention. Zeigt sich in Form eines Blutdurchflusses zwischen dem Stent und der Gefäßwand.
Inkrementelle Kostenwirksamkeit	Kostendifferenz zweier Interventionen pro Einheit des Wirksamkeitsunterschieds.
Intention-to-treat- (ITT)-Analyse	Analyse der Studienergebnisse je nach der zu Studienbeginn zugewiesenen Therapieformen.
International Code of Diseases (ICD)	Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickeltes Kodierungssystem für Krankheiten und Todesursachen.
Herzischämie	Minderdurchblutung des Herzens.
Kohortenstudie	Studie, die im Zeitverlauf bestimmte Merkmale von einer oder mehreren Gruppen von Patienten vergleicht.
Konfidenzintervall (CI)	Wertebereich, in dem mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit der wahre Wert der Unterschiedsgröße (z. B. Differenz, Odds-Ratio) liegt.
Kosten, direkte	Kosten des Ressourcenverbrauchs, die unmittelbar mit Gewährleistung bestimmter medizinischer Leistungen verbunden sind.
Kosten, indirekte	Kosten des volkswirtschaftlichen Produktivitätsverlusts aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit vom Arbeitsplatz, verminderter Leistungsfähigkeit oder vorzeitigem Tod eines Erwerbstätigen.

### Fortsetzung: Glossar

Kosteneffektivitäts-analyse	Die Kosteneffektivitätsanalyse (engl.: Cost-Effectiveness Analysis) ist eine Methode zum Vergleich von Behandlungsweisen, wobei die Behandlungsergebnisse (Outcomes) in der gleichen nicht-monetären (natürlichen) Einheit angegeben werden.
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein mehrdimensionales, durch die subjektive Sichtweise des Befragten geprägtes Konstrukt, das in medizinischen Interventionsstudien, in epidemiologischen Studien und zunehmend auch bei ökonomischen Evaluationen verwendet wird.
Metaanalyse	Eine statistische Methode zur Präzision des Effektschätzers aus den Ergebnissen mehrerer Einzelstudien.
Modellierung	Modelle sind vereinfachte Abbilder der Wirklichkeit. Unter Modellieren wird die Vereinfachung der Realität auf eine Stufe verstanden, die die wesentlichen Konsequenzen und Komplikationen verschiedener Optionen für die Entscheidungsfindung beschreibt.
Myokard	Herzmuskel.
Myokardinfarkt	Herzinfarkt; Absterben von Teilen des Herzmuskels.
Number-needed-to-treat (NNT)	Zahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches unerwünschtes Ereignis zu vermeiden.
Odds-Ratio (OR)	Chancenverhältnis für ein untersuchtes Ereignis der zwei Behandlungsgruppen.
Ostiale Läsion	Läsion am Abgang einer Koronararterie.
Oxygenator	Gerät zur Entfernung des Kohlendioxids aus dem Blut und zum Anreichern des Bluts mit Sauerstoff.
Parsonnet Score	Skala zur Einschätzung des Risikos für einen Todesfall innerhalb von 30 Tagen nach CABG-Operation.
Propensity Score	Statistische Methode zur Minimierung des Selektionsbias durch unterschiedliche Patientencharakteristika in den Studiengruppen.
Quality-adjusted Life Years (QALY)	Eine zusammengezogene Größe aus Quantität und Qualität der Restlebenserwartung eines Patienten. Bei der Berechnung wird die zu erwartende Lebensdauer mit einem an bestimmten Skalen gemessenen Lebensqualitätswert gewichtet.
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Ein besonderer Typ von kontrollierten Kohortenstudien (s. o.) mit zufälliger Zuordnung (Randomisierung) der Patienten in die Behandlungsgruppen.
Randomisierung	Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip.
Relatives Risiko (RR)	Verhältnis der Raten am untersuchten Ereignis von zwei Behandlungsgruppen.
Reokklusion	Wiederauftreten eines kompletten Gefäßverschlusses.
Restenose	Wiederauftreten der Verengung eines Gefäßabschnitts.
Revaskularisation	Erneuerte Vaskularisation zur Wiederherstellung oder Verbesserung des Blutflusses im Gefäß.
Stent	Künstliches Implantat zum Offenhalten eines Gefäßlumens.
Stentthrombose	Thrombenbildung innerhalb eines Stents.
Thrombozytenaggregationshemmer	Substanzen, deren Hauptwirkungsmechanismus es ist, die Thrombenbildung durch Vermeidung der Aggregation zu verhindern.
Thrombus	Blutgerinnsel.
Ticlopidin	Thrombozytenaggregationshemmer (aus der Gruppe der Thienopyridine).
TIMI-Klassifizierung	System zur Klassifikation der Perfusion in den Koronargefäßen.

## 2 Zusammenfassung

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Wichtige Behandlungsmethoden bei koronarer Herzkrankheit (KHK) sind Bypass-Operationen (CABG) und perkutane Revaskularisationen mit Implantation eines Medikamente freisetzenden Stent (DES).

### Forschungsfragen

Es stellt sich die Frage nach der Wirksamkeit, gesundheitsökonomischen Parametern sowie nach ethisch-sozialen und juristischen Implikationen beim Einsatz von DES vs. CABG bei KHK-Patienten.

### Methodik

Die systematische Literaturrecherche wurde im Dezember 2006 in den wichtigsten elektronischen Datenbanken ab 2004 durchgeführt. Bei der Bewertung wurden kontrollierte klinische Studien einbezogen. Zusätzlich wurde eine gesundheitsökonomische Modellierung durchgeführt.

### Ergebnisse

#### *Medizinische Bewertung*

Die Literaturrecherche ergab 2.312 Treffer. 14 Publikationen über sechs kontrollierte Kohortenstudien und fünf über zwei Register wurden in die Bewertung einbezogen. Registerdaten zeigen eine niedrige Mortalität (0,2 bis 0,7 %) und eine niedrige Herzinfarktrate (0,5 bis 1,4 %) bei stationärem Aufenthalt.

Bei Patienten mit Stenose der linken Arterie descendens lagen die Reinterventionsrate und die Rate an Angina Pectoris in mehreren Auswertungen einer Studie bis zu zwei Jahren nach DES-Einsatz signifikant höher (16,8 % vs. 3,6 % und 35 % vs. 8 %).

Patienten mit Hauptstammstenosen zeigten jeweils in zwei Studien ein signifikant höheres Überleben ohne Herzinfarkt oder Schlaganfall bei DES bis zu einem Jahr (96 % vs. 79 % und 95 % vs. 91 %) bzw. eine signifikant höhere Revaskularisationsrate bis zu zwei Jahre (20 % vs. 4 % und 25 % vs. 5 %) nach der Primärintervention.

Bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen ist in einer Studie ein signifikant höherer Anteil an CABG-Patienten gestorben bzw. erlitt einen Herzinfarkt (2,7 % vs. 1,0 % bzw. 4,2 % vs. 1,3 %). Revaskularisationen wurden in den Studien bis ein bzw. zwei Jahre nach DES-Einsatz signifikant häufiger durchgeführt (8,5 % vs. 4,2 % und 14,2 % vs. 5,3 %). Die Rate an wiederholter Angina Pectoris lag in einer Studie bei DES-Patienten beim Follow-up bis zu zwei Jahren signifikant höher (28 % vs. 12 %).

#### *Gesundheitsökonomische Bewertung*

Die Gesamtkosten pro Patient ein Jahr nach CABG betragen 13.373 Euro und nach DES 10.443 Euro, d. h. ein Kostenunterschied von 2.930 Euro zugunsten der DES-Implantation. Die Gesamtkosten pro Patient drei Jahre nach CABG betragen 13.675 Euro und nach DES 10.989 Euro, d. h. ein Kostenunterschied von 2.686 Euro zugunsten der DES-Implantation. Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen kam es zu keiner Umkehr des Kostenunterschieds.

### Diskussion

Vorliegende Daten sind nur als Hinweise für mögliche medizinische und gesundheitsökonomische Effekte anzusehen.

### Schlussfolgerungen

Es gibt Hinweise für einen möglichen Vorteil von DES vs. CABG hinsichtlich Mortalität und Herzinfarktrate bei einigen Indikationen sowie Nachteile in Bezug auf die Revaskularisationsrate und die Rate an wiederholter Angina Pectoris. Es gibt außerdem Anzeichen für einen möglichen ökonomischen Vorteil von DES bei Mehrgefäßrevaskularisationen. Vorliegende Hinweise sollen im langfristigen Follow-up und in randomisierten Studien überprüft werden.

## 3 Abstract

### Background

Coronary artery bypass graft (CABG) and percutaneous revascularisations with implantation of drug-eluting stents (DES) are important treatment methods in coronary heart disease (CHD).

### Research questions

The evaluation addresses questions on medical efficacy, health economic parameters as well as ethic, social and legal implications in the use of DES vs. CABG in CHD patients.

### Methods

A systematic literature search was conducted in December 2006 in the most important electronic databases beginning from 2004. Register data and controlled clinical studies were included in the evaluation. Additionally, a health economic modelling was conducted.

### Results

#### *Medical evaluation*

The literature search yielded 2,312 hits. 14 publications about six controlled clinical studies and five publications about two registers were included into the evaluation.

Register data showed low mortality (0.2 to 0.7 %) and low rates of myocardial infarction (0.5 to 1.4 %) during hospital stay.

In patients with stenosis of the left anterior descending coronary artery one study showed in several analyses a significantly higher rate of reinterventions and a significantly higher rate of repeated angina pectoris for DES up to two years after the implantation (16.8 % vs. 3.6 % and 35 % vs. 8 %).

In patients with left main coronary artery stenosis two studies revealed a significantly higher survival without myocardial infarction and stroke for DES up to one year (96 % vs. 79 % and 95 % vs. 91 %) and two studies a significantly higher rate of revascularisations up to two years (20 % vs. 4 % and 25 % vs. 5 %) after the primary intervention.

In patients with multivessel disease, one study found a significantly higher mortality and myocardial infarction rate for CABG at one year (2.7 % vs. 1.0 % and 4.2 % vs. 1.3 %). The rate of revascularisations was significantly higher in two studies up to two years after DES implantation (8.5 % vs. 4.2 % and 14.2 % vs. 5.3 %). The rate at repeated angina pectoris was significantly higher in one study in DES patients during two-years follow-up (28 % vs. 12 %).

#### *Health economic evaluation*

The one-year total costs per patient after CABG were calculated to be 13,373 euro and after DES 10,443 euro, leading to a difference of 2,930 euro in favour of DES implantation. The three-year total costs per patient after CABG were estimated to be 13,675 euro and after DES 10,989 euro, showing a cost difference of 2,686 euro in favour of DES implantation. In the performed sensitivity analyses no break even point was reached.

### Discussion

Existing data should be viewed only as limited evidence for possible medical and health economic effects.

### Conclusions

There is limited evidence for the possible advantage of DES vs. CABG with respect to mortality and the rate of myocardial infarction in some indications as well as disadvantages with regard to the rate of revascularisations and the rate of repeated angina pectoris. Moreover there is also a limited evidence for possible economic advantage of DES vs. CABG in multivessel disease. Existing data should be proven in long-term follow-up and in randomised studies.

## 4 Kurzfassung

### 4.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) gehört zu den Krankheitsbildern mit enormer epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. 2004 betrug die stationäre Morbidität für KHK 952 pro 100.000 Einwohner, die Sterbeziffer 185 pro 100.000 Einwohner. Im Jahr 2005 wurden in Deutschland etwa 8.500 Arbeitsunfähigkeitstage pro 10.000 Pflichtmitglieder der Allgemeinen Ortskrankenkasse durch KHK verursacht. 2004 beliefen sich die Krankheitskosten für KHK auf 6,2 Mrd. Euro, im Durchschnitt ca. 80 Euro pro Einwohner. 2006 wurden in Deutschland 30.379 Rehabilitationsleistungen innerhalb der gesetzlichen Rentenversicherung wegen KHK abgeschlossen.

Die wichtigsten Methoden zur KHK-Behandlung bei stenosierten Koronararterien sind koronare Bypass-Operationen (CABG) und perkutane Gefäßrevaskularisationen (Gefäßlumenerweiterungen), sogenannte perkutane koronare Interventionen (engl.: percutaneous coronary interventions, PCI) bzw. perkutane transluminale koronare Angioplastien (PTCA), darunter Ballondilatation und PTCA mit Implantation einer kleinen Gefäßstütze, für die der Begriff Stent verwendet wird.

Die CABG-Operation ist ein klinisch etabliertes Verfahren, wird zunehmend als Off-Pump-Eingriff und manchmal auch mit minimalinvasivem Zugang (ohne Spaltung des Brustbeins) durchgeführt. Die Ballondilatation wurde als weniger invasive Alternative zur CABG entwickelt, ist allerdings häufig mit Wiederverengungen der Gefäße (Restenosen) und dadurch notwendigen Gefäßrevaskularisationen verbunden. Zunächst hat die Entwicklung von unbeschichteten metallischen Stents (engl.: bare-metal stent, BMS) und später die von Medikamenten freisetzenden Stents (engl.: drug-eluting stent, DES) die Hoffnung auf eine Verminderung der Restenosierung, Senkung der Restenoserate sowie bessere klinische Ergebnisse im Vergleich zu CABG geweckt.

Die durchschnittlichen Fallkosten einer CABG sind außerdem höher als die einer PTCA auch bei der gleichzeitigen Implantation von mehreren DES. Dies lässt eine wissenschaftliche Bewertung sowohl der Wirksamkeit als auch der Wirtschaftlichkeit der DES gegenüber der CABG angezeigt erscheinen.

### 4.2 Fragestellung

#### Medizinische Bewertung

Wie gestaltet sich die medizinische Wirksamkeit des Einsatzes von DES und ihren Komplikationen im Vergleich zur CABG bei KHK?

#### Gesundheitsökonomische Bewertung

Wie gestalten sich die gesundheitsökonomischen Parameter des Einsatzes von DES im Vergleich zur CABG bei KHK?

#### Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Welche spezifischen ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind beim Vergleich DES vs. CABG bei KHK zu beachten?

### 4.3 Medizinische Bewertung

#### 4.3.1 Methodik

Die Literaturrecherche wurde in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, SciSearch, AMED, BIOSIS, GLOBAL Health, MEDIKAT, INAHTA, NHS-CRD-DARE, NHS-EED, SOMED, Cochrane Database etc. durchgeführt. Die Recherchestrategie wurde auf die Jahre ab 2004 beschränkt sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgte in drei Schritten (Titel, Zusammenfassungen und die vollständigen Publikationen). Zwei unabhängige Reviewer waren bei der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

In die Bewertung wurden Publikationen über Registerdaten für DES und kontrollierte klinische Studien (randomisierte bzw. nicht-randomisierte) zum Vergleich von DES vs. CABG einbezogen. Die Refe-

renzen der vorliegenden Publikationen sowie die Datenbank MEDLINE wurden während der Berichterstellung nach weiteren relevanten Studien durchsucht.

Die Daten aus den eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich Methodik, Patienten, Interventionen und Endpunkten anhand eines vorbereiteten Extraktionsformulars zusammengefasst. Die einzelnen Studien wurden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und Validität überprüft. Die Informationssynthese erfolgte ausschließlich deskriptiv. Abschließend wurde den durch die Informationssynthese gewonnenen Ergebnissen ein Evidenzgrad nach Klassifikation des Oxford Centre for Evidence Based Medicine zugeschrieben.

### 4.3.2 Ergebnisse

Die Literaturrecherche fand im Dezember 2006 statt und ergab 2.312 Treffer. Es wurden 2.312 Titel und 379 Zusammenfassungen durchgesehen. 98 Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt. Fünf Publikationen über zwei Register und elf über fünf kontrollierte Kohortenstudien wurden in die Auswertung einbezogen. Die Handsuche erbrachte drei weitere Publikationen über eine weitere Kohortenstudie.

#### Ergebnisse des stationären Aufenthalts

Über Ereignisse im Krankenhaus nach einer DES-Implantation liegen ausführliche Ergebnisse aus zwei Registern für mehr als 400.000 Patienten sowie aus einigen Kohortenstudien vor.

Die Mortalitätsrate war anhand der Registerdaten mit 0,2 % bis 0,7 % ziemlich niedrig, für einzelne Indikationen, wie bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und bei Patienten mit chronischen Totalverschlüssen mit 2,9 % bzw. 2,5 %, etwas höher. Herzinfarktraten im Krankenhaus lagen je nach Indikation mit 0,5 % bis 1,4 % niedrig, ebenso die Raten an Bypass-Revaskularisationen, mit 0,2 % bis 0,4 %. Bei 0,3 % der Patienten wurden Stentthrombosen registriert und bei 2,1 % der Patienten dringliche perkutane Revaskularisationen durchgeführt.

In den Kohortenstudien lagen die Ereignisraten nach DES-Einsatz ebenfalls niedrig. Bei Left main coronary Artery (LMCA) Läsionen erlitten in jeweils einer Studie signifikant mehr Patienten nach einer CABG einen Herzinfarkt bzw. einen Schlaganfall. Auch bei Mehrgefäßerkrankungen erlitten in einer Studie signifikant mehr Patienten nach einer CABG einen Herzinfarkt, davon fast alle einen Q-Wellen- (engl.: Q-wave) Infarkt.

#### Ergebnisse im mittelfristigem Follow-up

Über Interventionen bei Patienten mit isolierten Stenosen der linken Arterie descendens wurde in zwei Studien berichtet. In der einzigen bisher publizierten randomisierten kontrollierten Studie (RCT) konnte kein signifikanter Unterschied in den Ereignishäufigkeiten zwischen den beiden Interventionen nachgewiesen werden. In mehreren Auswertungen der Studiendaten von israelischen medizinischen Zentren für mehrere Patientensubgruppen und Off-Pump-CABG-Technologiemodifikationen lag die Reinterventionsrate in der DES-Gruppe bei einem Follow-up von bis zu 22,5 Monaten konsistent signifikant höher (9,5 % vs. 2,1 %,  $p < 0,05$ , 9 % vs. 0 %,  $p < 0,001$ , 10,3 % vs. 2,6 %,  $p < 0,05$  und 16,8 % vs. 3,6 %,  $p < 0,01$ ). Angina Pectoris (31 % vs. 11 %,  $p < 0,001$ , 32 % vs. 1 %,  $p < 0,001$ , 31 % vs. 11 %,  $p < 0,001$ , 35 % vs. 8 %,  $p < 0,001$ ) trat ebenfalls konsistent signifikant häufiger in der DES-Gruppe auf. Dem entsprechend zeigte sich bei DES-Patienten in drei Studien signifikant seltener anginafreies Überleben in verschiedenen Follow-up bis zu zwei Jahren (68 % vs. 87 %,  $p < 0,01$ , 41 % vs. 86 %,  $p < 0,001$  und 57 % vs. 87 %,  $p < 0,01$ ) und in einer Studie reinterventionsfreies Überleben nach 18 Monaten (84 % vs. 93 %,  $p < 0,01$ ). Die Rate an schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE, kardiale Todesfälle, Herzinfarkte oder Reinterventionen) war in einer Studie bei DES-Patienten nach 22,5 Monaten signifikant höher (20,5 % vs. 7,2 %,  $p < 0,05$ ), dagegen MACE-freies Überleben nach 24 Monaten signifikant niedriger (79 % vs. 95 %,  $p < 0,01$ ).

Zu Interventionen bei LMCA-Läsionen stehen Publikationen über drei Kohortenstudien mit einem Follow-up von bis zu zwei Jahren zur Verfügung. In einer Studie lag das Überleben ohne Herzinfarkt oder Schlaganfall nach sechs Monaten und nach einem Jahr in der DES-Gruppe signifikant höher (96 % vs. 83 % und 96 % vs. 79 %, beide  $p < 0,05$ ). In der zweiten Studie traten Zielläsion- und Zielgefäßrevaskularisationen nach einem Jahr signifikant häufiger in der DES- als in der CABG-Gruppe auf (15,8 % vs. 3,6 %,  $p < 0,001$  und 19,6 % vs. 3,6 %,  $p < 0,0001$ ). Sowohl nicht-adjustierte



als auch mit Hilfe der Propensity Score-Analyse adjustierte Odds-Ratios (OR) zeigten eine signifikante Chancenreduktion für kombinierte Endpunkte „Todesfall oder Herzinfarkt“ und „Todesfall oder Herzinfarkt oder Schlaganfall“, dagegen aber eine signifikante Chancensteigerung für Zielgefäßrevaskularisationen bei Anwendung von DES im Vergleich zu CABG (nicht-adjustierte 95 %-CI für OR entsprechend 0,048 bis 0,580, 0,102 bis 0,617 und 1,321 bis 8,960; adjustierte 95 %-CI für OR entsprechend 0,078 bis 0,597, 0,180 bis 0,819 und 1,486 bis 14,549). In der dritten Studie war die Revaskularisationsrate (ca. 25 % vs. 5 %,  $p < 0,0001$ ) im durchschnittlichem Follow-up von 417 Tagen bei DES-Patienten signifikant höher und das MACE-freie Überleben (kein Todesfall, Herzinfarkt oder Revaskularisation) signifikant niedriger (ca. 55 % vs. 85 %,  $p < 0,0001$ ).

Über Interventionen bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen wurde in zwei Studien berichtet. In der ARTS-II-Studie wurden bis zur Nachuntersuchung nach einem Jahr in der DES-Gruppe häufiger perkutane Revaskularisationen (6,4 % vs. 3,5 %,  $p < 0,05$ ) und alle Revaskularisationen (8,5 % vs. 4,2 %,  $p < 0,05$ ) durchgeführt. Es sind aber signifikant seltener Patienten in der DES-Gruppe gestorben (1,0 % vs. 2,7 %,  $p < 0,05$ ) sowie erlitten einen Herzinfarkt (1,3 % vs. 4,2 %,  $p < 0,06$ ; durch Unterschied bei Q-Wellen-Herzinfarkten: 0,8 % vs. 4,0 %,  $p < 0,05$ ). Der kombinierte Endpunkt „Todesfall oder Schlaganfall oder Herzinfarkt“ trat ebenfalls signifikant seltener in der DES-Gruppe auf (3 % vs. 8 %,  $p < 0,05$ ). Bei zwei Patienten der DES-Gruppe wurde eine späte Thrombose festgestellt (0,3 %). Beim direkten Vergleich der Ergebnisse beider Interventionen bei der Patientensubgruppe mit Diabetes mellitus lag die Rate an Schlaganfällen (0,0 % vs. 5,2 %,  $p < 0,05$ ) sowie die Rate des kombinierten Endpunkts „Todesfall oder Schlaganfall oder Herzinfarkt“ (3,1 % vs. 10,4 %,  $p < 0,05$ ) in der DES-Gruppe signifikant niedriger, dagegen waren die Rate an perkutanen Revaskularisationen (10,1 % vs. 3,1 %,  $p < 0,05$ ) und die Rate an allen Revaskularisationen (12,6 % vs. 4,2 %,  $p < 0,05$ ) signifikant höher. In fast allen Auswertungen der Studiendaten von israelischen medizinischen Zentren lag die Reinterventionsrate (14,2 % vs. 5,3 %,  $p < 0,05$ , 12,5 % vs. 5,7 %, nicht signifikant; und 29,1 % vs. 5,8 %,  $p < 0,001$ ) und die Rate an wiederholter Angina Pectoris (28 % vs. 12 %,  $p < 0,01$ , 30 % vs. 13 %,  $p < 0,01$  und 40 % vs. 15 %,  $p < 0,01$ ) in der DES-Gruppe bis zum Follow-up nach 18 Monaten signifikant höher. Dem entsprechend war in allen Auswertungen bis zum Follow-up nach zwei Jahren bei DES-Patienten anginafreies Überleben (72 % vs. 88 %,  $p < 0,001$ , 65 % vs. 86 %,  $p < 0,001$  und 55 % vs. 87 %,  $p < 0,001$ ) und reinterventionsfreies Überleben (87 % vs. 96 %,  $p < 0,01$ , 88 % vs. 96 %,  $p < 0,05$  und 76 % vs. 94 %,  $p < 0,05$ ) signifikant seltener. Die Studienauswertung für Patienten mit Diabetes mellitus zeigte außerdem eine signifikant höhere Rate an MACE (kardiale Todesfälle, Herzinfarkte oder Reinterventionen) nach Follow-up von 18 Monaten in der DES-Gruppe (23 % vs. 3 %,  $p < 0,01$ ).

### 4.3.3 Diskussion

Alle signifikanten Ergebnisse stammen aus nicht-randomisierten kontrollierten Kohortenstudien und können durch mehrere Faktoren systematisch zugunsten einer der beiden Intervention beeinflusst werden. Diese Ergebnisse dienen als wichtige Hinweise für beobachtete Effekte, sollten allerdings noch in randomisierten Studien überprüft werden.

## 4.4 Ökonomische Bewertung

### 4.4.1 Methodik

Die Literaturrecherche wurde in den gleichen Datenbanken wie die medizinische Bewertung durchgeführt. Es wurde nach gesundheitsökonomischen Studien zum Vergleich von DES vs. CABG gesucht.

Es wurde außerdem eine eigene gesundheitsökonomische Modellierung aus einer eingeschränkten gesellschaftlichen Perspektive mit einem Zeithorizont von einem und drei Jahren für die Behandlung von Mehrgefäßerkrankung durchgeführt.

Klinische Wahrscheinlichkeitsannahmen (Raten für Todesfälle, Herzinfarkte und Revaskularisationen) wurden aus entsprechenden klinischen Studien entnommen.

Zur Ermittlung der Kosten für die jeweiligen Ressourcenverbräuche wurden die deutschen Fallpauschalen (G-DRG, Version 2007) herangezogen. Der Basisfallwert wurde mit 2.800 Euro angenom-

men. Der Preis für einen DES wurde entsprechend dem Zusatzentgelt mit 1.200 Euro angesetzt, die durchschnittliche Anzahl der angewendeten DES betrug pro Patient 3,7. Die durchschnittlichen Tageskosten der Behandlung mit Clopidogrel wurden mit 2,57 Euro pro Patient angesetzt, die angenommene Therapiedauer betrug zwölf Monate. Auf eine Diskontierung wurde wegen des relativ kurzen Betrachtungszeitraums verzichtet.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden verschiedene Modellparameter variiert und die Bewertung auf ihre Robustheit hin geprüft.

#### **4.4.2 Ergebnisse**

Die Literaturrecherche fand im Dezember 2006 statt und ergab 728 Treffer. Es wurden insgesamt 728 Titel und 54 Zusammenfassungen durchgesehen. 24 Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt, davon eine Publikation in die Bewertung einbezogen. Die in der einbezogenen Studie verwendeten medizinischen und ökonomischen Annahmen waren allerdings nicht aktuell.

Die Gesamtkosten pro Patient ein Jahr nach einer CABG betragen 13.373 Euro und nach einer DES-Implantation 10.443 Euro, der Unterschied belief sich somit auf 2.930 Euro pro Patient zugunsten einer Angioplastie mit Einsatz von DES. Die Gesamtkosten pro Patient drei Jahre nach einer CABG betragen 13.675 Euro und nach einer DES-Implantation 10.989 Euro. Der errechnete Kostenunterschied drei Jahre nach den Interventionen lag bei 2.686 Euro pro Patient zugunsten der Angioplastie mit DES und war fast genau so hoch wie nach einem Jahr.

Änderungen im Rahmen der Sensitivitätsanalysen der Bewertungsrelationen für CABG und Angioplastien, des DES-Preises, der Anzahl der eingesetzten DES pro Patient sowie die Dauer der Clopidogrel-Gabe beeinflussten den Kostenunterschied erheblich, allerdings kam es zu keiner Umkehr des Kostenunterschieds und die Gesamtkosten pro Patient fielen bei Angioplastien mit DES für die eingesetzten Parametergrößen geringer aus. Änderungen der klinischen Ergebnisparameter in der Folgeuntersuchung bewirkten für die eingesetzten Größen einen geringen Effekt auf den Unterschied in den Gesamtkosten.

#### **4.4.3 Diskussion**

Die gesundheitsökonomische Modellierung wurde aus einer eingeschränkten gesamtgesellschaftlichen Perspektive durchgeführt. Bei dieser Modellierung wurden die Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen, Kosten des Produktivitätsverlusts durch Arbeitsausfall sowie intangible Kosten nicht berücksichtigt, da diesbezügliche Daten aus den Studien fehlten.

Die Annahmen zur medizinischen Wirksamkeit der DES und CABG bei der Modellierung stammen aus nicht-randomisierten Kohortenstudien und weisen somit mehrere methodische Limitationen auf.

### **4.5 Ethisch-soziale und juristische Bewertung**

#### **4.5.1 Methodik**

Bei der durchgeführten Literaturrecherche wurde nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten beim Vergleich von DES vs. CABG gesucht.

#### **4.5.2 Ergebnisse**

Es konnte keine Publikation zu expliziter Betrachtung von organisatorischen, ethisch-sozialen bzw. juristischen Aspekten beim Einsatz von DES vs. CABG für den deutschen Kontext identifiziert werden.

#### **4.5.3 Diskussion**

Der Zugang von verschiedenen sozialen Schichten und ethnischen Gruppen zu DES sowie die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten scheinen in Deutschland nicht eingeschränkt zu sein.

## 4.6 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Der vorliegenden systematischen Übersicht auf Basis von Kohortenstudien wird nach der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence Based Medicine Evidenzgrad 2a zugeschrieben. Den Ergebnissen der gesundheitsökonomischen Modellierung mit Annahmen aus nicht-randomisierten Kohortenstudien wird Evidenzgrad 2b zugeordnet.

## 4.7 Schlussfolgerungen

Es liegen Hinweise für einen Vorteil der CABG-Operation gegenüber der DES-Implantation mit Sirolimus-beschichteten Stents bei Patienten mit Stenose der linken Arterie descendens hinsichtlich Angina Pectoris und wiederholter Revaskularisationen bis zwei Jahre nach der Primärintervention vor.

Bei Patienten mit LMCA-Läsionen weisen die Ergebnisse auf einen Vorteil des DES-Einsatzes mit Sirolimus- bzw. Paclitaxel-beschichteten Stents gegenüber CABG hinsichtlich einer höheren Überlebensrate ohne Herzinfarkt oder Schlaganfall bis zu einem Jahr, dagegen aber auf einen Nachteil hinsichtlich höherer Revaskularisationsrate bis zu zwei Jahren nach der Durchführung dieser Interventionen.

Es liegen ebenfalls Hinweise für einen Vorteil der DES-Implantation mit Sirolimus-beschichteten Cypher-Stents gegenüber CABG-Operationen bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung hinsichtlich niedrigerer Sterblichkeit und Herzinfarktrate nach einem Jahr, dagegen aber für Nachteile hinsichtlich höherer Revaskularisationsrate und der Rate an wiederholter Angina Pectoris bis zu zwei Jahren nach der Primärintervention vor.

Indizien für mögliche Unterschiede in der Wirksamkeit DES vs. CABG stammen aus nicht-randomisierten Kohortenstudien mit mittelfristigem Follow-up und sollen im langfristigen Follow-up sowie in RCT überprüft werden.

Die vorliegenden Anzeichen für einen möglichen ökonomischen Vorteil von DES-Implantation gegenüber CABG bei Mehrgefäßerkrankung ein und drei Jahre nach der Primärintervention sollen auf der Basis von RCT überprüft werden. Bis zur endgültigen Klärung soll keine der beiden Interventionen aus gesundheitsökonomischer Sicht bevorzugt werden.

Es gibt keine Belege, dass beim DES-Einsatz spezielle ethisch-soziale bzw. juristische Konsequenzen zu befürchten sind. Die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten sind so wenig wie möglich einzuschränken. Die informierte Einwilligung der Patienten ist wichtig und soll dokumentiert werden.

## **5 Summary**

### **5.1 Scientific background**

The coronary heart disease (CHD) is a disease with enormous epidemiological and economic importance. The stationary morbidity for CHD 2004 was 952 per 100,000 residents, mortality 185 per 100,000 residents. About 8500 days of absence due to illness per 10,000 members of the "Allgemeine Ortskrankenkasse" insurance company were caused in Germany 2005 due to CHD. 2004 the costs for CHD were 6.2 billion euro, in average ca. 80 euro per resident. 2006 30,379 rehabilitation services of the social pension funds in Germany were performed due to CHD.

The most important methods of the CHD treatment in cause of stenosed coronary arteries are coronary artery bypass graft operations (CABG) and percutaneous artery revascularisations (vessel lumen dilatations), so-called percutaneous coronary interventions (PCI) or percutaneous transluminal coronary angioplasties (PTCA), among them balloon dilatation and PTCA with implantation of a small vessel prostheses, called stents.

The CABG operation is a clinically established procedure, which is increasingly carried out as an off-pump intervention and sometimes also with a minimally invasive approach (without splitting of the breast bone). The balloon dilatation was developed as a less invasive alternative to the CABG, however, it is frequently associated with repeated constrictions of the vessels (restenosis) and thereby with repeat revascularisations. Firstly, the development of bare metal stents (BMS) and, later, of drug-eluting stents (DES) has raised expectations on diminishing stenosis, on reduction of restenosis rate as well as on better clinical results in comparison to CABG.

Moreover, the average costs of CABG are higher than those of PTCA, also in case of simultaneous implantations of multiple DES during PTCA. Therefore, a scientific evaluation of the efficacy and economic efficiency of DES vs. CABG seems to be indicated.

### **5.2 Research questions**

#### **Medical evaluation**

The medical evaluation addresses questions on the medical effectiveness and the complications of the use of DES in comparison to CABG in CHD.

#### **Health economic evaluation**

The health economic evaluation addresses questions on health economic parameters of the use of DES in comparison to CABG in CHD.

#### **Ethic, social and legal aspects**

This part of the evaluation addresses questions on specific ethic, social and legal implications of the use of DES in comparison to CABG in CHD.

### **5.3 Medical evaluation**

#### **5.3.1 Methods**

The literature search was conducted in the medical electronic databases MEDLINE, EMBASE, SciSearch, AMED, BIOSIS, GLOBALLY Health, MEDIKAT, INAHTA, NHS-CRD-DARE, NHS EED, SOMED, Cochrane database etc. The search strategy was restricted to the years beginning from 2004 as well as to the languages German and English.

The evaluation of the literature search was performed in three steps (titles, abstracts and full texts). Two independent reviewers were involved into the selection of the relevant publications.

Publications about registry data for DES and about controlled clinical studies (randomised and/or not-randomised) for the comparison of DES vs. CABG were included into the evaluation. Reference lists of the identified publications and MEDLINE (repeatedly during the review process) were searched for further relevant studies.

Data from the included studies were summarized with respect to methods, patients, interventions and endpoints using a prepared extraction form. The single studies were checked on their methodical quality and validity. The information synthesis was performed descriptively. Finally, the results of the information synthesis were ordered according to evidence levels of the classification of the Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

### 5.3.2 Results

The literature search was performed in December 2006 and yielded 2,312 hits. 2,312 titles and 379 abstracts were reviewed. 98 publications were selected to the review in full text. Five publications about two registers and eleven articles about five controlled cohort studies were included into the analysis. Hand search revealed three further publications about one cohort study.

#### Results of the hospital stay

Detailed results about events after DES implantation during the hospital stay were derived from two registers with more than 400,000 observed patients as well as from some cohort studies. The mortality based on the register data was low (0.2 % and 0.7 %), however, for patients with ST-elevation myocardial infarction and patients with chronic total occlusions somewhat higher (2.9 % and 2.5 %, respectively). The rates of myocardial infarction as well as the rates of CABG in the hospital stay were also low and ranged according to indication from 0.5 % to 1.4 %, and from 0.2 % to 0.4 %, respectively. Stent thromboses were registered in 0.3 % of the patients and urgent PTCA was performed in 2.1 % of the patients. In cohort studies, the event rates after DES use were also low. For patients with unprotected left main coronary artery (LMCA) stenosis, one study showed a significantly higher rate of myocardial infarction and another of stroke after CABG, respectively. Also in multivessel disease significantly more patients after a CABG suffered a myocardial infarction, almost all of them a Q-wave myocardial infarction.

#### Results in the medium-term follow up

Two studies reported results for interventions in patients with stenosis in proximal left anterior descending coronary artery. The only one up-to date published randomised controlled trial (RCT) was not able to demonstrate any significant difference in the event rates between both interventions. In several analyses of the data from the study at Israeli Medical Centers for different patient's subgroups and off-pump CABG, the reinterventions rate in the DES group was consistently significantly higher in the follow-up until 22.5 months (9.5 % vs. 2.1 %,  $p < 0.05$ , 9 % vs. 0 %,  $p < 0.001$ , 10.3 % vs. 2.6 %,  $p < 0.05$  and 16.8 % vs. 3.6 %,  $p < 0.01$ ). Angina pectoris (31 % vs. 11 %,  $p < 0.001$ , 32 % vs. 1 %,  $p < 0.001$ , 31 % vs. 11 %,  $p < 0.001$ , 35 % vs. 8 %,  $p < 0.001$ ) appeared also consistently significant more frequently in the DES group. Correspondingly, the rate of angina-free survival was significantly lower in DES patients in three studies in different follow-ups up to two years (68 % vs. 87 %,  $p < 0.01$ , 41 % vs. 86 %,  $p < 0.001$  and 57 % vs. 87 %,  $p < 0.01$ ), the intervention-free survival in one study at 18 months (84 % vs. 93 %,  $p < 0.01$ ). The rate of MACE (cardial deaths, myocardial infarctions or reinterventions) in DES patients was significantly higher in one study at 22.5 months (20.5 % vs. 7.2 %,  $p < 0.05$ ) and the MACE-free survival at 24 months, respectively, significantly lower (79 % vs. 95 %,  $p < 0.01$ ).

For interventions in unprotected left main coronary artery (LMCA) lesions publications about three cohort studies with a follow-up up to two years are available. In one study a survival without myocardial infarction or stroke at six months and at one year was significantly higher in the DES group (96 % vs. 83 % and 96 % vs. 79 %, both  $p < 0.05$ ). In the second study, the target lesion and the target vessel revascularisations at one year were significantly more frequently in the DES as in the CABG group (15.8 % vs. 3.6 %,  $p < 0.001$  and 19.6 % vs. 3.6 %,  $p < 0.0001$ ). Both, unadjusted and by means of the propensity score analysis adjusted odds ratios (OR) showed a significant chance reduction for the combined endpoints "deaths or myocardial infarction" and "death or myocardial infarction or stroke" for DES vs. CABG, however, a significant chance increase for target vessel revascularisations (unadjusted 95 %-CI for OR correspondingly 0.048 to 0,580, 0,102 to 0,617 and 1,321 to 8,960; adjusted 95 %-CI for OR correspondingly 0.078 Until 0,819 and 1,486 to 14,549). In the third study, DES patients showed a significantly higher rate of revascularisations (ca. 25 % vs.

5 %,  $p < 0.0001$ ) and a significantly lower MACE-free survival (no death, myocardial infarction or revascularisation, ca. 55 % vs. 85 %,  $p < 0.0001$ ) in the average follow-up of 417 days.

Results for interventions in patients with multivessel disease were reported in two studies. The ARTS-II-study showed significantly higher rates of percutaneous revascularisations (6.4 % vs. 3.5 %,  $p < 0.05$ ) and of all revascularisations (8.5 % vs. 4.2 %,  $p < 0.05$ ) for the DES group for follow-up at one year. However, the mortality in the DES group was significantly lower (1.0 % vs. 2.7 %,  $p < 0.05$ ) as well as the rate of myocardial infarction (1.3 % vs. 4.2 %,  $p < 0.06$ ; through difference in Q-wave myocardial infarctions: 0.8 % vs. 4.0 %,  $p < 0.05$ ). The rate of the combined endpoint "death or stroke or myocardial infarction" was also significantly lower in the DES group (3 % vs. 8 %,  $p < 0.05$ ). In two patients of the DES group a late thrombosis (0.3 %) was found. In the direct comparison of the results of both interventions in patient subgroups with diabetes mellitus, the rate of stroke (0.0 % vs. 5.2 %,  $p < 0.05$ ) as well as the rate of the combined endpoint "death or stroke or myocardial infarction" (3.1 % vs. 10.4 %,  $p < 0.05$ ) were significantly lower in the DES group, however, the rate of percutaneous revascularisations (10.1 % vs. 3.1 %,  $p < 0.05$ ) and the rate of all revascularisations (12.6 % vs. 4.2 %,  $p < 0.05$ ) were significantly higher. In almost all analyses of the data from the study at Israeli Medical Centers the reinterventions rate (14.2 % vs. 5.3 %,  $p < 0.05$ , 12.5 % vs. 5.7 %, NS and 29.1 % vs. 5.8 %,  $p < 0.001$ ) and the rate of repeated angina pectoris (28 % vs. 12 %,  $p < 0.01$ , 30 % vs. 13 %,  $p < 0.01$  and 40 % vs. 15 %,  $p < 0.01$ ) were significantly higher in the DES group in the follow-up after 18 months. Correspondingly, in almost all analyses up to the follow up at two years the rate of angina-free survival (72 % vs. 88 %,  $p < 0.001$ , 65 % vs. 86 %,  $p < 0.001$  and 55 % vs. 87 %,  $p < 0.001$ ) and the rate of reintervention-free survival (87 % vs. 96 %,  $p < 0.01$ , 88 % vs. 96 %,  $p < 0.05$  and 76 % vs. 94 %,  $p < 0.05$ ) were significantly lower for DES patients. The study analysis for patients with diabetes mellitus showed additionally a significantly higher rate of MACE (cardial deaths, myocardial infarctions or reinterventions) in the DES group at follow-up up to 18 months (23 % vs. 3 %,  $p < 0.01$ ).

### 5.3.3 Discussion

All significant results found were derived from not randomised controlled cohort studies and therefore can be influenced systematically through different factors in favour of one of the intervention. These results serve only as limited evidence for possible effects which should be proven in randomised studies.

## 5.4 Health economic evaluation

### 5.4.1 Methods

The literature search was conducted in the same databases as for the medical evaluation. Health economic studies for the comparison of DES vs. CABG were searched.

Additionally, health economic modelling for the treatment of multivessel disease from a restricted social perspective for time horizons of one and three years was conducted.

Clinical assumptions (rates for deaths, myocardial infarctions and revascularisations) were taken from the corresponding clinical studies.

Cost assumptions for the resources used were derived from the German Diagnosis-related Groups (G DRG, version 2007). The basis case value was assumed to be 2,800 euro. The price of one DES was assumed corresponding to the additional remuneration to be 1,200 euro, the average DES use per patient to be 3.7. The average daily costs of the treatment with clopidogrel were estimated to be 2.57 euro per patient, the implied duration of the Clopidogrel therapy was twelve months. Because of the short time horizon discounting was not applied.

Within the scope of the sensitivity analysis, different model parameters were varied and the evaluation was tested for its robustness.

## **5.4.2 Results**

The literature search was performed in December 2006 and yielded 728 hits. 728 titles and 54 abstracts were reviewed. 24 publications were selected for the evaluation in full text, one of these publications was included into the analysis, however the medical and economic assumptions used in this study were not up-to date.

The estimated total costs per patient after CABG operation at one year were 13,373 euro and after DES implantation 10,443 euro, the difference was 2,930 euro per patient in favour of PTCA with DES use. The estimated total costs per patient three years after CABG operation were 13,675 euro and after DES implantation 10,989 euro. The calculated difference in costs three years after interventions was 2,686 euro per patient in favour of PTCA with DES use and was similar as after one year.

Changes in cost-weights for CABG and angioplasties, DES price, DES use per patient as well as the duration of the clopidogrel use in the sensitivity analysis influenced the cost differences considerably, however, they did not reach a break even point. The total costs per patient for angioplasties with DES use remained still lower. Changes in the clinical follow-up assumptions showed a lower effect on the difference in total costs.

## **5.4.3 Discussion**

The performed health economic modelling was conducted from a restricted societal perspective. In this modelling, costs of possible rehabilitations, costs of productivity loss due to illness and intangible costs were not considered because these data were missing in the studies.

The assumptions for medical efficacy DES vs. CABG in the performed modelling were derived from non-randomised cohort studies and therefore the analysis has several methodical limitations.

## **5.5 Ethic, social and legal aspects**

### **5.5.1 Methods**

In the performed literature search it was also screened for publications focused on ethic, social and legal aspects in the use of DES vs. CABG for the German context.

### **5.5.2 Results**

No publications with explicit view of ethic, social and legal aspects in the use of DES vs. CABG for the German context could be identified.

### **5.5.3 Discussion**

The access of different social and ethnic groups to DES as well as the independence and the privacy of the patients seem to be not restricted in Germany.

## **5.6 Summary discussion of all results**

According to the classification of the Oxford Centre for Evidence Based Medicine an evidence level 2a should be attributed to the performed systematic review on the basis of cohort studies. Evidence level of 2b should be attributed to the results of the health economic modelling with assumptions derived from not randomised cohort studies.

## **5.7 Conclusions**

Some limited evidence exist for the advantage of the CABG operation vs. DES implantations with sirolimus-eluting stents in patients with stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery with respect to angina pectoris and repeated revascularisations rates in follow-up up to two years after the primary intervention.

In patients with LMCA lesions there is limited evidence of an advantage of the sirolimus and of the paclitaxel coated DES vs. CABG with respect to higher survival rate without myocardial infarction or stroke at one year, however, a disadvantage with respect to higher revascularisation-rates in follow-up up to two years after performed interventions.

Limited evidence exists also for an advantage of the DES implantations with sirolimus coated Cypher-Stent vs. CABG operation in patients with multivessel disease with respect to lower mortality and rate of myocardial infarctions at one year, however, for a disadvantage with respect to a higher revascularisation rate and the rate of repeated angina pectoris in follow-up up to two years after the primary intervention.

The identified evidence for the differences in efficacy of DES vs. CABG was derived from non-randomised cohort studies with middle-term follow-up and should be proven in long-term follow-up and in RCT.

The evidence for a possible economic advantage of DES implantation vs. CABG in multivessel disease at one and three years after the primary intervention is also limited and should be proven on the basis of RCT. As far as this hypothesis is not confirmed in appropriate RCT, none of the interventions should be preferred from a health economic view.

There is no evidence for specific ethic, social or legal consequences of DES use. The independence and the privacy of the patients should only be restricted as low as possible. An informed consent of the patients is important and should be documented.



## 6 Hauptdokument

### 6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) gehört zu den Krankheitsbildern mit enormer epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. Verschiedene klinische Formen einer KHK werden in der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, zehnte Version, (International Code of Diseases, ICD-10) als „ischämische Herzkrankheiten“ geführt, ICD-10: I20-25<sup>169</sup>. 2004 betrug die stationäre Morbidität für diese Diagnosen 952 pro 100.000 Einwohner, dabei 153 pro 100.000 Einwohner für den akuten Myokardinfarkt, ICD-10: I21<sup>169</sup>. Die Sterbeziffer für KHK betrug im Jahr 2004 185 pro 100.000 Einwohner, dabei für akuten Myokardinfarkt 75 pro 100.000 Einwohner<sup>15</sup>. 2005 wurden in Deutschland etwa 397 Arbeitsunfähigkeitsfälle und 8.500 Arbeitsunfähigkeitstage pro 10.000 Pflichtmitglieder der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) durch KHK verursacht<sup>155</sup>. 2004 beliefen sich die Krankheitskosten für KHK auf 6,2 Mrd. Euro, im Durchschnitt ca. 80 Euro pro Einwohner<sup>155</sup>. 2006 wurden in Deutschland 30.379 medizinische und sonstige Rehabilitationsleistungen innerhalb der gesetzlichen Rentenversicherung für KHK abgeschlossen.

Die wichtigsten Methoden zur KHK-Behandlung bei stenosierten Koronararterien sind koronare Bypass-Operationen (engl.: coronary artery bypass graft, CABG) und perkutane Gefäßrevaskularisationen, sogenannte perkutane koronare Interventionen (engl.: percutaneous coronary interventions, PCI) bzw. perkutane transluminale koronare Angioplastien (engl.: percutaneous transluminal coronar angioplasty, PTCA), darunter Ballondilatation und PTCA mit Implantation einer kleinen Gefäßstütze, für die der Begriff Stent verwendet wird.

Die CABG-Operation ist ein klinisch etabliertes Verfahren zur Behandlung stenosierter Herzkranzgefäße und wird zunehmend als Off-Pump-Eingriff und manchmal auch mit minimalinvasivem Zugang (d. h. ohne Spaltung des Brustbeins) durchgeführt. Die Ballondilatation wurde als weniger invasive Alternative zur CABG entwickelt, ist allerdings häufig mit Wiederverengungen der Gefäße (Restenosen) und dadurch erneut notwendigen Gefäßrevaskularisationen verbunden. Zunächst hat die Entwicklung von unbeschichteten metallischen Stents (engl.: bare-metal stent, BMS) und später die von Medikamenten freisetzenden Stents (engl.: drug-eluting stent, DES) die Hoffnung auf eine Verminderung der Restenosierung, Senkung der Restenoserate und bessere klinische Ergebnisse geweckt<sup>15</sup>.

2005 wurden in Deutschland 147.507 Herzoperationen durchgeführt, davon 67.336 CABG (817 pro 100.000 Einwohner). Die Zahl der Stentanwendungen bei insgesamt 270.964 durchgeführten PTCA betrug 2005 bundesweit 230.580, das ist im Bundesdurchschnitt der Anteil von rund 85 %. Der Anteil der DES an allen Stentanwendungen lag in Deutschland im gleichen Jahr bei 28 %<sup>15</sup>.

Aus den Anfang 2006 vorhandenen Daten zum indirekten Vergleich von DES und CABG (jeweils mit unbeschichteten Stents) können bislang keine zuverlässigen Aussagen zum Wirksamkeitsvorteil einer der beiden Interventionen gemacht werden<sup>53</sup>.

Eine Datenerhebung an den Krankenhäusern, die an der Kalkulation zur Weiterentwicklung des deutschen Fallpauschalensystems „German Diagnosis Related Groups“ (G-DRG) teilnahmen, führte zur Ermittlung von durchschnittlichen Fallkosten für eine CABG je nach Schweregrad der Prozeduren in Höhe von 9.000 bis 18.000 Euro<sup>75</sup>. Die Kosten einer PTCA wurden in den G-DRG-Fallpauschalen für Deutschland 2007 ebenfalls je nach Schweregrad der Intervention zwischen 2.000 und 11.000 Euro angegeben<sup>75</sup>. Die Zusatzkosten durch Anwendung von DES betragen nach dem geltenden Zusatzentgelt ca. 1.200 Euro (Bezugs Krankenhaus: Medizinische Hochschule Hannover, ZE2007-19.01/06)<sup>104</sup>, d. h., dass auch bei der Implantation von mehreren DES im Rahmen einer PTCA eine Kostenreduktion gegenüber der CABG vermutet werden kann. Dies lässt eine wissenschaftliche Bewertung sowohl der Wirksamkeit als auch der Wirtschaftlichkeit von DES gegenüber der CABG angezeigt erscheinen.

Dem Vergleich von DES mit BMS bei diskreten de-novo Läsionen widmete sich der von unserer Arbeitsgruppe erstellte „Health Technology Assessment“ (HTA) Bericht<sup>51</sup>, der Ende 2005 von der Deutschen Agentur für HTA des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) publiziert wurde. Der vorliegende Bericht fokussiert hingegen auf Indikationen, bei

denen ein Potenzial zum Einsatz von DES vorliegt, aber bisher standardmäßig CABG angewendet wird.

## 6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 6.2.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

#### 6.2.1.1 Klinische Aspekte

Die klinischen Aspekte der KHK wurden bereits in vorausgegangenen HTA-Berichten unserer Arbeitsgruppe zum Vergleich von BMS vs. Ballondilatation<sup>123, 52</sup> und DES vs. BMS<sup>51</sup> ausführlich beschrieben und sollen hier nur kurz zusammengefasst werden.

Unter KHK werden Herzerkrankungen unterschiedlicher Genese mit dem gemeinsamen Pathomechanismus der Koronarinsuffizienz, d. h. einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel (unzureichende Sauerstoffzufuhr, Ischämie) verstanden. Typische Krankheitsbilder der KHK sind Angina Pectoris (stumme, stabile oder instabile), Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen (Störungen der elektrischen Impulsbildung und Erregungsausbreitung) sowie Herzinsuffizienz (unzureichendes Leistungsvolumen des Herzmuskels). Verschiedene klinische Formen einer KHK werden in der ICD-10 als „ischämische Herzkrankheiten“ geführt (I20-25)<sup>169</sup>.

Häufigste Ursache der KHK ist eine Arteriosklerose der Herzkrankgefäße mit Verengung einer oder mehrerer das Myokard versorgenden Arterien (Koronarstenose). Arteriosklerose entsteht meist durch Ablagerungen von fibrin- oder lipidhaltigem Material an den Gefäßwänden, sogenannten Atheromen bzw. atheromatösen Plaques. Eine ausgeprägte Koronarstenose reduziert die Durchblutung des Myokards oder verhindert eine bedarfsgerechte Steigerung der Durchblutung meistens symptomatisch (Angina Pectoris). Arteriosklerotische Plaque kann einreißen, thrombosieren und so zu einer weiteren Einschränkung des Blutflusses bis zur totalen Verlegung des Gefäßes mit einem darauf folgenden Absterben von Teilen des Herzmuskels, d. h. Myokardinfarkt, führen.

Der Goldstandard in der Diagnostik der Koronarstenose ist die Koronarangiografie. Nach dem angiografischen Befund können die Koronarstenosen entsprechend ihrer Lokalisation, ihrem Schweregrad oder ihrer Morphologie eingeteilt werden. Die Klassifikation der Läsionen der American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) berücksichtigt mehrere morphologische Charakteristika von Läsionen (je nach Schweregrad die Typen A, B1, B2, C). Die bei einer Angiografie zu beobachtende Koronarperfusion wird üblicherweise in vier Graden nach der sogenannten „Thrombolysis in Myocardial Infarction Study“ (TIMI) Klassifikation von TIMI-0 (keine Perfusion) bis TIMI-III (komplette Perfusion) eingeteilt. Je nach Zahl der betroffenen Koronargefäße wird von einer Ein-, Zwei- bzw. Dreifäßerkrankung gesprochen.

#### 6.2.1.2 Epidemiologie

Die KHK gehört zu den Krankheitsbildern mit enormer epidemiologischer Bedeutung. Über die KHK-Morbidität der Gesamtbevölkerung stehen in Deutschland keine umfassenden Daten zur Verfügung, möglich sind allerdings Aussagen über die jährliche Anzahl vollstationärer Fälle und Morbiditätsziffer (Zahl vollstationäre Fälle pro 100.000 Einwohner). 2005 ließen sich in Deutschland insgesamt 732.468 Krankenhausfälle der KHK, darunter 206.194 Krankenhausfälle der Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ zuordnen<sup>155</sup>. Die stationäre Morbiditätsziffer für KHK lag 2004 in Deutschland bei 952 pro 100.000 Einwohner, davon 253 für akuten Myokardinfarkt<sup>15</sup>.

Darüber hinaus gehört die KHK zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland und führt zu erheblicher Verringerung der Lebenserwartung. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts starben in Deutschland 2005 an KHK insgesamt 148.641 Menschen, darunter 61.056 an akutem Myokardinfarkt und 80.998 an einer chronischen KHK<sup>169</sup>. Das Sterbealter betrug entsprechend 79,7, 76,5 und 82,4 Jahre<sup>155</sup>. Die Sterbeziffer für KHK im 2004 betrug 185 pro 100.000 Einwohner, für akuten Myokardinfarkt 75 pro 100.000 Einwohner<sup>15</sup>.

Die alterstandardisierte Mortalitätsrate für die KHK in Deutschland ist seit 1970 rückläufig. Sie ging für die Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ von 144 pro 100.000 in 1980 auf 78 in 1999 und 67 in 2002 zurück (ICD-9: 410; ICD-10: I21<sup>155</sup>), wobei die Mortalitätsabnahme überwiegend auf die Reduktion der

Mortalität bei Männern in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren zurückzuführen ist, was nach Löwel et al. Das „herzinfarktfreie Intervall“ verlängern soll<sup>99</sup>. Die altersstandardisierte Sterbeziffer für KHK betrug 2004 in Deutschland 185 pro 100.000 Einwohner, davon 75 für akuten Myokardinfarkt<sup>15</sup>.

### 6.2.1.3 Kosten

Auch aus volkswirtschaftlicher Perspektive ist die KHK von äußerster Wichtigkeit. 2005 wurden in Deutschland etwa 397 Arbeitsunfähigkeitsfälle und 8.500 Arbeitsunfähigkeitstage pro 10.000 AOK-Pflichtmitglieder durch KHK verursacht<sup>155</sup>. Im gleichen Jahr wurden 732.468 vollstationäre Patienten mit KHK aus dem Krankenhaus entlassen (einschließlich 27.056 Sterbefälle). 2006 wurden in Deutschland 30.379 medizinische und sonstige Rehabilitationsleistungen innerhalb der gesetzlichen Rentenversicherung für KHK abgeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei der Inanspruchnahme dieser Leistungen betrug 52,4 Jahre und die stationären Behandlungen zur Rehabilitation dauerten im Durchschnitt 24 Pflage tage. 2003 wurden von insgesamt 174.361 Rentenzugängen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit 5.539 (3,2 %) mit KHK begründet, hierbei betrug das durchschnittliche Zugangsalter für Männer 54,7 und für Frauen 53,7 Jahre<sup>155</sup>. 2004 beliefen sich die Kosten der KHK insgesamt auf ca. 6,2 Mrd. Euro, davon für akuten Myokardinfarkt ca. 1,4 Mrd. Euro. Sie betragen im Durchschnitt ca. 80 Euro, davon für akuten Myokardinfarkt ca. 20 Euro pro Einwohner<sup>155</sup>.

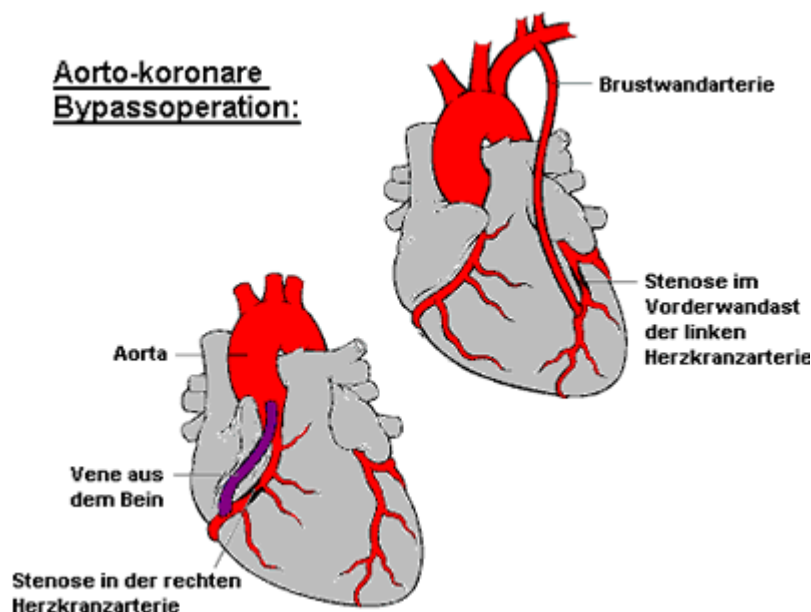
### 6.2.1.4 Behandlung der Koronarstenose bei koronarer Herzkrankheit

Die wichtigsten interventionellen Methoden zur KHK-Behandlung bei stenosierten Gefäßen sind CABG und PTCA. Die Technik der Bypass-Operation wurde in der Mitte der 60er Jahre entwickelt. PTCA wurde seit Ende der 70er Jahre zur Erweiterung von stenosierten Koronargefäßen zunächst ausschließlich mittels Ballondilatation als schonende Alternative zur CABG eingeführt. Allerdings lag die erneute Wiederverengung des Gefäßes (Restenose) nach Ballondilatation in den Studien je nach Risikogruppe im Durchschnitt bei 30 bis 70 % des Gefäßdurchmessers, und eine ausgeprägte Restenose von über 50 % des Gefäßdurchmessers trat in 20 bis 70 % der Fälle auf<sup>103, 52</sup>. Zur Verminderung von Restenosen und plötzlichen Gefäßverschlüssen bei Ballondilatationen wurden Ende der 90er Jahre Stentimplantationen, kurz Stenting genannt, eingeführt<sup>148</sup>.

Die Entwicklung von BMS hat die Hoffnung auf eine Verminderung der Restenose und bessere klinische Ergebnisse geweckt<sup>15</sup>. Seit den ersten Implantationen von BMS konnte die Restenoserate nach Stenting gegenüber der alleinigen Ballondilatation zwar reduziert werden, trotzdem traten In-Stent-Restenosen (ISR) auf, d. h. Wiederverengungen der betroffenen Gefäße durch Neointimahyperplasie innerhalb der eingesetzten Stents<sup>52</sup>. Die Verminderung der Restenosierung wurde durch fortlaufende Weiterentwicklung der verschiedenen Stenttypen sowie durch Verbesserungen der Implantationstechniken, darunter Anwendung von Ultraschall- bzw. Doppler-Messungen, angestrebt. Außerdem gab es verschiedene medikamentöse sowie auf radioaktiver Bestrahlung basierende Entwicklungen zur Reduktion der Neointimahyperplasie, die allerdings zu keinem Durchbruch in der Prävention der Restenose geführt haben. Die Entwicklung von Stents, die antiproliferativ, immunsuppressiv bzw. antiinflammatorisch wirksame Substanzen freisetzen, hat erneut die Hoffnung auf eine deutliche Verminderung der ISR und bessere klinische Ergebnisse geweckt<sup>51</sup>.

## 6.2.2 Bypass-Operation

Bei den CABG-Operationen werden die Verengungen oder Verschlüsse der Herzkranzgefäße mit körpereigenen Gefäßen überbrückt bzw. umgangen. Zu diesem Zweck werden meistens Beinvenen (Vena saphena magna) oder die innere Brustwandarterie (Arteria mammaria interna, IMA) verwendet (Abbildung 1), seltener auch eine Arterie aus dem Arm (Arteria radialis) oder aus dem Bauchraum (Arteria gastroepiploica)<sup>90</sup>. Die CABG kann prinzipiell mit oder ohne Anwendung der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden.



**Abbildung 1: Aortokoronare Bypass-Operationen**

Abbildung aus Kröner 2004.

### 6.2.2.1 Technik der Coronary Artery Bypass Graft Operationen mit Herz-Lungen-Maschine

Die Operation wird in den meisten Fällen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine ausgeführt, die die Versorgung des Körpers mit sauerstoffreichem Blut gewährleistet und es ermöglicht, die Bypässe am stillgelegten, also am nicht schlagenden Herzen, an die Kranzgefäße anzuschließen. Das Herz wird dabei mit speziellen kardioplegischen („das Herz lähmende“) Lösungen behandelt. Die Technik solcher CABG-Operationen wurde 1967 von René Favaloro an der Cleveland Clinic in den USA entwickelt.

Ausführliche Beschreibungen der Technik einer CABG finden sich in den Lehrbüchern<sup>43</sup>, hier wird die Technik nur kurz beschrieben. Der Zugang zum Herzen erfolgt über einen etwa 25 cm langen Schnitt über dem Brustbein (Sternotomie). Es wird dem Patienten Heparin gegeben und sein Kreislaufsystem an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Das Herz sowie der Lungenkreislauf werden dabei von der normalen Kreislaufzirkulation abgeklemmt und beide Funktionen maschinell überbrückt. Der Anschluss des Patienten an die Herz-Lungen-Maschine erfolgt venös mittels Spezialkanülen; in der Regel über die beiden Hauptvenen (Vena cava superior und Vena cava inferior). Das venöse Blut wird über ein Schlauchsystem zu dem venösen Reservoir abgeleitet. Von dort aus gelangt es über die Pumpeneinheit zum Oxygenator (Gerät zur Entfernung des Kohlendioxids aus dem Blut und zum Anreichern des Bluts mit Sauerstoff). Das oxygenierte Blut wird dann mit dem Schlauchsystem und einer Spezialkanüle über die Aorta ascendens wieder in den Patientenkreislauf eingeleitet.

Die zu anastomosierenden Koronargefäße werden identifiziert und frei präpariert. Danach erfolgt eine Stichinzision in die Vorderwand des Koronargefäßes. Die Stichinzision wird anschließend auf einer Länge von ca. 6 mm erweitert. Das distale Ende des Bypass-Grafts wird auf einer Länge von ca. 9 mm längs indiziert und eine Anastomose hergestellt. Nach jeder Anastomose erfolgt die Gabe von Kardioplegielösung. Die proximalen Anastomosen werden an der abgeklemmten oder partiell abgeklemmten Aorta ascendens angeschlossen. Nach Erstellung der Anastomosen werden das Herz und die Bypass-Grafts entlüftet und anschließend der Blutstrom über die Aorta freigegeben. Es wird ein Schrittmacherkabel angebracht und nach Erzielen eines regelmäßigen Herzrhythmus erfolgt die Beendigung der extrakorporalen Zirkulation. Anschließend wird Heparin durch Protamin antagonisiert und der Thorax verschlossen<sup>43</sup>.

### 6.2.2.2 Technik der Coronary Artery Bypass Graft Operationen ohne Herz-Lungen-Maschine

Als Alternative zur konventionellen Bypass-Operation kann bei Patienten mit günstigen Befunden (günstiger Lokalisation und Morphologie der betroffenen Herzkranzgefäße) die Operation auch ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, die OPCAB-Methode (engl.: off-pump coronary artery bypass), ausgeführt werden. Bei dem OPCAB-Eingriff kann entweder der klassische Zugang durch Längsspaltung des Brustbeines oder ein minimalinvasiver Zugang verwandt werden. Bei dem minimalinvasiven Zugang, die sog. MIDCAB-Operation (engl.: minimal invasive direct coronary artery bypass), wird der Brustkorb seitlich zwischen den Rippen mit einem kleineren ca. 8 bis 10 cm langen Schnitt geöffnet. Der Anschluss der Bypass-Gefäße erfolgt bei beiden Zugangsformen am schlagenden Herzen, die zusätzliche Belastung des Körpers durch die extrakorporale Zirkulation entfällt.

Es sind bei OPCAB-Eingriffen zwei generelle Probleme zu bewältigen, um funktionell einwandfreie Bypässe an die Herzkranzgefäße anschließen zu können: einerseits die Stabilisierung des schlagenden Herzens um ein ruhiges, möglichst bewegungsloses Operationsfeld zu erzielen, andererseits die Minimierung der Blutung aus dem für die Bypass-Anlage notwendigerweise geöffneten Herzkranzgefäß, um ein „blutleeres“ Operationsfeld mit optimalen Sichtverhältnissen zu schaffen. Die Stabilisierung des Herzens erfolgt dabei mithilfe eines kleinen „u“-förmigen Bügels, der parallel zu dem entsprechenden Herzkranzgefäß sanft auf den arbeitenden Herzmuskel aufgedrückt und dann über einen vielfach justierbaren Arm am Wundspreizer angeschraubt wird. Auf diese Weise wird das „chirurgische Feld“ lokal ruhig gestellt und so die präzise Ausführung der Bypass-Anastomose ermöglicht. Moderne Systeme verfügen zusätzlich über eine Sogvorrichtung, mit der dieser Bügel an die Herzoberfläche angesaugt wird, um ein Verrutschen zu vermeiden. Die Blutung aus der Koronararterie wird minimiert, indem entweder eine bzw. zwei Okklusionsnähte vor bzw. hinter der Eröffnungsstelle angebracht werden, mit denen die Koronararterie temporär für die Dauer der Anastomose verschlossen wird, oder aber ein kleines Shunt-Röhrchen in das geöffnete Herzkranzgefäß eingeführt wird. Der Bypass wird dann um das Shunt-Röhrchen herum genäht; vor den letzten zwei bis drei Stichen wird es entfernt und die Anastomose kann vollendet werden<sup>90</sup>.

Mit der MIDCAB-Technik sind allerdings nur die Herzkranzgefäße der Vorderwand des Herzens erreichbar, zudem ist die Präparation der linken Brustwandarterie als Bypass-Gefäß erschwert, und die seitliche Thorakotomie ist für den Patienten in der Regel schmerzhafter als die übliche Durchtrennung des Brustbeins. Bei der OPCAB-Technik sind prinzipiell alle Herzkranzgefäße erreichbar, auch an der Hinterwand des Herzens. Allerdings muss für eine Versorgung der Kranzgefäße an der Hinterwand das Herz durch verschiedene Manipulationen und spezielle Haltevorrichtungen aus seiner natürlichen Lage herausgedreht werden. Hierdurch kann sowohl die Füllung der Herzkammern, insbesondere der rechten Kammer, als auch die Entleerung der Kammern behindert werden, wodurch wiederum die Pumpfunktion des Herzens beeinträchtigt wird. Diese hämodynamische Instabilität ist jedoch meistens durch Lageveränderungen des gesamten Patienten mit dem Operationstisch oder durch entsprechende Medikamente kompensierbar, jedoch kann die Funktionsstörung des Herzens auch so massiv sein, dass eine Bypass-Anlage an der Herzhinterwand in OPCAB-Technik nicht möglich ist. In diesem Fall muss die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen werden und das Herz mit kardioplegischer Lösung komplett stillgelegt werden<sup>90</sup>.

Insgesamt stellt die Bypass-Anlage am schlagenden Herzen ohne Herz-Lungen-Maschine deutlich höhere Anforderungen an den Chirurgen wegen der technisch schwierigeren Bedingungen und an den Anästhesisten, der die Kreislauffunktionen des Patienten sehr aufmerksam überwachen und bei Manipulationen des Herzens eventuelle hämodynamische Instabilitäten durch Medikamentengaben kompensieren muss.

### 6.2.2.3 Wirksamkeit von verschiedenen Coronary Artery Bypass Graft Operationen

Die Venen-Bypass-Öffnungsrate liegt bei 80 bis 90 % innerhalb des ersten Jahres. Danach muss mit einer jährlichen Verschlussrate von 2 bis 3 % gerechnet werden. Die Öffnungsrate des IMA-Bypasses ist mit 97 % nach zehn Jahren höher, seine Durchgängigkeit besteht länger. Die Fünf-Jahres-Öffnungsrate beträgt für die linke IMA (LIMA) 97 %, für die rechte IMA (RIMA) 89 %. Es kann bei etwa 90 bis 95 % der Patienten Beschwerdefreiheit bzw. eine deutliche Verminderung der Beschwerden

erreicht werden. Die Beschwerdefreiheit beträgt nach drei Jahren noch 65 bis 70 %, nach zehn Jahren noch etwa 35 %<sup>121</sup>.

Da der LIMA-Bypass länger hält, wird dieser derzeit einem aortokoronaren Venen-Bypass vorgezogen. Als Erklärung wird herangeführt, dass nur ein Ende anastomosiert werden muss und eine Arterie gegenüber einer Vene über die besser geeignete Wandbeschaffenheit verfügt.

Derzeit werden vermehrt auch Patienten mit schlechter Auswurfleistung des Herzens oder mehreren Begleiterkrankungen zur CABG akzeptiert. Diese Entwicklung setzt ein reibungsloses Management um den Eingriff herum voraus sowie eine Infrastruktur, die z. B. den Einsatz von Kreislaufassistenzsystemen, weiterer diagnostischer Methoden oder die sofortige Hinzuziehung von Ärzten anderer Fachrichtungen ermöglicht.

#### **6.2.2.4 Komplikationen der Coronary Artery Bypass Graft Operationen**

Bypass-Operationen gehören heute zu den relativ risikoarmen Eingriffen in der Herzchirurgie, obwohl das durchschnittliche Alter der Patienten gestiegen ist und das Risikoprofil sich verändert hat. Es können allerdings verschiedene, zum Teil sehr schwerwiegende, Nebenwirkungen auftreten (Komplikationen werden zitiert nach Parsi et al.<sup>121</sup>):

##### *Operationsletalität*

Die Operationsletalität liegt bei 1 bis 3 %. Sie ist bei Patienten mit schlechter linksventrikulärer Funktion sowie älter als 70 Jahren signifikant höher. Bei Re-Operationen liegt sie drei bis fünfmal höher als bei der Erstoperation.

##### *Verletzungen und Nachblutungen*

Verletzungen von Nachbarorganen, Blut- oder Lymphgefäßen und anderen Strukturen im Rahmen der Operation sind selten, lassen sich aber trotz größter Sorgfalt nicht mit Sicherheit ausschließen. Nervenschädigungen mit bleibenden Lähmungen an Armen oder Beinen, Heiserkeit, Stimmbandlähmung und/oder Kurzatmigkeit infolge einer Zwerchfelllähmung sind ebenfalls selten.

Alle diese zum Teil schwerwiegenden Komplikationen sowie Nachblutungen durch eine undichte Nahtstelle, Blutverluste oder Störungen der Blutgerinnung können weitere Behandlungsmaßnahmen, eine erneute Operation (z. B. Eröffnung des Brustkorbs zur Blutstillung) und/oder die Gabe von Blut oder Blutbestandteilen erfordern.

Druckschäden an Nerven oder Weichteilen mit Empfindlichkeitsstörungen und selten Lähmungen der Beine, die durch die Operationslagerung auftreten sowie Haut- und Gewebeschädigungen durch elektrischen Strom, Hitze und/oder Desinfektionsmittel bilden sich meist von selbst zurück.

Auch vorbereitende, begleitende oder anschließende Maßnahmen sind nicht völlig frei von Risiken. So können z. B. Infusionen oder Injektionen örtliche Gewebeschäden (Abszesse, Nekrosen, Nerven- und/oder Venenreizungen/-entzündungen) nach sich ziehen.

##### *Thrombose und Embolien*

Wie nach jedem operativen Eingriff können sich Blutgerinnsel in den großen Venen bilden (Thrombose), die verschleppt werden und ein Blutgefäß verschließen können (Embolie). Als vorbeugende Maßnahme kommt u. a. die Gabe eines die Thrombenbildung hemmenden Mittels (z. B. die Injektion von Heparin) in Betracht, die allerdings zu Blutungsneigung und zu einer schwerwiegenden Störung der Blutgerinnung führen kann.

##### *Schlaganfälle und Herzmuskelschäden*

Unter besonders ungünstigen Umständen kann ein Schlaganfall auftreten, der zu Seh-, Sprach- und Hörstörungen sowie zu Halbseitenlähmung führen kann. Herzmuskelschäden sind bei Operationen dieser Art zwar selten, aber nicht völlig ausgeschlossen. Selten kann nach der Operation ein dauerhafter Herzschrittmacher notwendig sein.

Falls nach der Operation eine Antikoagulanz angezeigt ist, werden in der Regel Cumarin-Derivate (z. B. Marcumar®) verordnet. Diese Substanzen setzen die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herab; es können allerdings Blutungen und Schlaganfälle durch eine schwerwiegende Störung der Blutgerinnung auftreten. Die Blutgerinnung muss deshalb regelmäßig kontrolliert werden.

##### *Entzündung des Herzbeutels (Dressler-Syndrom)*

Eine Komplikation der CABG-Operation ist das Dressler-Syndrom. Das Dressler-Syndrom ist eine besondere Form der Perikarditis, also einer Entzündung des Herzbeutels. Sie wird nicht durch Krankheitserreger verursacht, sondern ist eine Reaktion der Herzbeutelschleimhaut auf den Gewebsuntergang der tiefer liegenden Muskulatur bei einem Herzinfarkt, nach Verletzungen des Herzens oder nach Herzoperationen. Die betroffenen Menschen entwickeln Fieber und häufig einen Perikarderguss. Größere Ergüsse beeinträchtigen die Herztätigkeit und müssen darum punktiert werden; auch kann es zu mechanisch störenden Verklebungen der beiden Perikardblätter kommen.

#### *Infektionen und Wundheilungsstörungen*

Infektionen und Wundheilungsstörungen lassen sich durch Medikamente oder eine spezielle Wundbehandlung meist gut beherrschen. Heilt das Brustbein nicht zusammen, kann es zu einer Knocheninfektion kommen, oder lockert sich die Verdrahtung, kann ein erneuter Eingriff mit Brustkorberöffnung erforderlich werden. Sehr selten ist eine offene Wundbehandlung nötig.

Trotz aller Sorgfalt bei der Herstellung von Fremdblutkonserven und Plasmaderivaten sowie anderer Blutprodukte, lässt sich bei ihrer Anwendung eine Infektion, z. B. mit Hepatitis-Viren (Leberentzündung) und extrem selten mit Humanem-Immundefizienz-Virus sowie evtl. auch mit den anderen Erregern nicht sicher ausschließen.

#### *Narbenwucherungen*

Selten entstehen bei Wundheilungsstörungen oder entsprechender Veranlagung Narbenwucherungen mit Hautverfärbungen (Keloide), die schmerzen und ästhetisch stören können; durch Narbenschrumpfung kann es auch zu Bewegungseinschränkungen kommen. Mit konservativen Maßnahmen (z. B. Salben, Druckmassage) und/oder Korrekturoperationen kann versucht werden, solche Narben zu verbessern. Ein Taubheitsgefühl der Haut im Bereich der Operationsnarbe kann zurückbleiben.

#### *Allergie oder Überempfindlichkeit*

Bei Allergie oder Überempfindlichkeit (z. B. auf Medikamente, Desinfektionsmittel, Latex) können vorübergehend Schwellung, Juckreiz, Niesen, Hautausschlag, Schwindel oder Erbrechen und ähnliche leichtere Reaktionen auftreten. Schwerwiegende Komplikationen im Bereich lebenswichtiger Funktionen (Herz, Kreislauf, Atmung, Nieren) und bleibende Schäden (z. B. Organversagen, Lähmungen) sind sehr selten.

#### *Verwirrtheit und Konzentrationsstörungen*

Verwirrtheit, auch Vergesslichkeit und Konzentrationsstörungen nach der Operation sind meist vorübergehende, nicht ungewöhnliche Komplikationen, die sich in der Regel im Lauf der folgenden Monate zurückbilden.

### **6.2.2.5 Kosten der Coronary Artery Bypass Graft Operationen**

2004 wurden in Deutschland 91.967 Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschine und 55.540 Operationen ohne Herz-Lungen-Maschine, insgesamt 67.336 CABG-Operationen, durchgeführt (817 pro 100.000 Einwohner)<sup>15</sup>. Eine Datenerhebung an Krankenhäusern, die an der Kalkulation zur Weiterentwicklung des G-DRG Systems teilnahmen, führte zur Ermittlung von durchschnittlichen Fallkosten für eine CABG-Operation je nach Schweregrad der Intervention in Höhe von ca. 9.000 bis 18.000 Euro und zur Festlegung einer Bewertungsrelation für diesen Eingriff von 3,386 bis 6,465 (G-DRG-2007 Nummern: F05Z, F06Z, F16Z, F23Z und F32Z<sup>75</sup>).

## **6.2.3 Medikamente freisetzende Stents**

### **6.2.3.1 Stents und Konzept der Stentbeschichtung**

Ein Stent ist eine kleine Gefäßstütze, die an der Stelle einer Gefäßverengung eingesetzt wird, um das Lumen offen zu halten und einen entsprechenden Blutdurchfluss zu ermöglichen. Stents bestehen meistens aus nicht-rostendem Edelstahl oder Legierungen mit Nickel-Titan bzw. Cobalt-Chrom. Durch den Stent wird verhindert, dass sich ein durch eine Ballondilatation ausgeweitetes Gefäß aufgrund der elastischen Rückstellkräfte wieder verengt oder dass Gefäßwandfragmente das Herzkranzgefäß verschließen. In Europa befinden sich zahlreiche verschiedene Stentmodelle auf dem Markt<sup>5</sup>.

Für die Durchführung einer Stentimplantation werden zumindest ein Führungskatheter, ein Führungsdraht und ein Ballonkatheter mit einem Stent benötigt. Zunächst wird mit Hilfe einer Einführschleuse der Führungskatheter durch die Arterie (meist die Arteria femoralis, Zugang durch die Leiste) eingeführt und bis zum Ursprung der erkrankten Koronararterie (rechte Koronararterie oder linker Hauptstamm) vorgeschoben. Der Führungskatheter ermöglicht sowohl eine kontinuierliche Druckmessung wie auch die angiografische Darstellung der Koronararterien. Durch den Führungskatheter hindurch wird der vorgebogene Führungsdraht durch Drehen und Schieben in dem stenotierten Gefäßast platziert. Der Führungsdraht dient als Leitschiene für den Ballonkatheter mit dem Stent, der auf den Draht gefädelt und in die Stenose vorgeschoben wird. Dort wird der Ballon entfaltet<sup>105</sup>. Die Stentimplantation erfolgt überwiegend nach Vordilatation mit einem Ballonkatheter, sie kann aber auch direkt erfolgen, also ohne Vordilatation<sup>80</sup>.

Durch das Konzept der Stentbeschichtung lassen sich gute mechanische Eigenschaften eines Trägermaterials mit biokompatiblen Eigenschaften eines Beschichtungsmaterials verbinden. Darüber hinaus erlaubt die Beschichtung koronarer Stents die Bindung von aktiv wirkenden Substanzen an die Stentoberfläche. Es wurden zunächst Stents mit chemisch inerten Beschichtungen entwickelt. Die weitere Entwicklung sind Stents, die aus ihrer Beschichtung langsam antirestenotisch wirkende Substanzen lokal in das Gewebe freisetzen. Das sind immunsuppressiv, antibiotisch und/oder zytostatisch wirkende Substanzen, die die Entwicklung einer Neointimahyperplasie und damit das Auftreten einer Restenose verhindern sollen<sup>98</sup>.

Die Zahl der jährlich durchgeführten PTCA hat sich in Deutschland seit 1990 von 33.785 auf 270.964 im Jahr 2005 erhöht. Die Zahl der Stentanwendungen pro PTCA betrug 2005 bundesweit 230.580, das sind im Bundesdurchschnitt rund 85 %. Der Anteil der DES von allen Stentimplantationen lag bei 28 %<sup>15</sup>.

### 6.2.3.2 Wirkmechanismus der Medikamente freisetzenden Stents

Verschiedene Typen von DES besitzen sehr unterschiedliche Wirkungsmechanismen.

#### *Sirolimus-freisetzende Stents*

Sirolimus (Rapamycin) ist ein makrozyklisches Lakton, das systemisch als Immunsuppressivum angewandt wird, um Abstoßungsreaktionen nach einer Nierentransplantation zu verhindern. Der Hauptmechanismus von Sirolimus liegt in der Blockade des Zellzyklus durch die verhinderte Aktivierung eines spezifischen Proteins und veränderter Migration von glatten Muskelzellen<sup>54</sup>.

Dieses Medikament wurde zunächst durch seine immunsuppressive Wirkung zur Prophylaxe der renalen transplantalen Rejektion genehmigt. Die antiproliferativen, entzündungshemmenden, immunsuppressiven Eigenschaften von Sirolimus sowie seine niedrige Toxizität haben dieses Medikament in der Topliste der möglichen antirestenotischen Agentien für DES positioniert.

#### *Paclitaxel-freisetzende Stents*

Paclitaxel ist ein aus der im nordwestlichen Amerika vorkommenden pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnenes lipophiles Molekül. Die ähnliche - aber künstlich produzierte - Substanz Taxol® wird als antiproliferativ wirkendes Standardmedikament in der Behandlung von Brust-, Lungen- und Ovarialkrebs eingesetzt<sup>69</sup>. Durch Inhibierung der Depolymerisation begünstigt Paclitaxel die Bildung von abnorm stabilen zellulären Mikrotubuli, so dass der Zellzyklus und folglich die Proliferation in verschiedenen Phasen unterbrochen wird<sup>149</sup>.

Aus dem oben beschriebenen Wirkungsmechanismus folgt, dass Paclitaxel die zelluläre Teilung (Mitose), Beweglichkeit, Aktivierung, Ausschüttungsprozesse und Signalvermittlung in Herzkranzgefäßen nach Stenting hemmen und folglich die restenotische Kaskade an mehreren Ebenen unterbrechen kann<sup>57</sup>. Vaskuläre und zelluläre Toxizität von Paclitaxel, die bei hoher Dosierung von Paclitaxel beobachtet wurde, werden durch eine systemisch etwa 3000-mal niedrige Dosierung als in der Onkologie vermieden<sup>149</sup>.

#### *Everolimus-freisetzende Stents*

Everolimus ist eine aktive immunsuppressive und antiproliferative Substanz derselben makrozyklischen Laktongruppe wie Sirolimus. Ihr Effekt wird über Bindung zu einem spezifischen intrazellulären Rezeptor übermittelt und führt zu einer anschließenden Blockade des Zellzyklus<sup>58</sup>.



Everolimus hat im Vergleich zu Sirolimus eine bessere Löslichkeit in organischen Lösungen und wird schneller in arterielle Gefäßwände absorbiert, wo es in unmittelbarer Läsionsnähe gespeichert wird. Diese Substanz soll eine ähnliche Wirksamkeit wie Sirolimus in Bezug auf die Inhibition der Muskelzellproliferation besitzen<sup>58</sup>.

#### *7-Hexanoyltaxol-freisetzende Stents*

7-Hexanoyltaxol ist ein Taxananalogon und wirkt ebenfalls durch eine Stabilisierung in den Mikrotubuli. Die Substanz behindert die Zellproliferation sowie die Migration von vaskulären Muskelglattzellen und reduziert dadurch das neointimale Wachstum<sup>79</sup>. Die 7-Hexanoyltaxol-freisetzenden Stents verursachten allerdings in einer Studie eine signifikante Zunahme von Stentthrombosen und Myokardinfarkten<sup>51</sup>.

#### *Actinomycin-D-beschichtete Stents*

Actinomycin-D ist bekannt als starker Inhibitor der Zellproliferation durch die Bildung eines stabilen Komplexes mit doppelt-gefädelten Desoxyribonukleotidsäuren<sup>146</sup>. Beim Einsatz von Actinomycin-D-freisetzenden Stents in einer Studie war die Restenosierung allerdings signifikant erhöht<sup>51</sup>.

#### *Weitere Medikamente freisetzende Stenttypen*

Neben den oben erwähnten Wirkstoffen werden aktuell verschiedenen synthetischen Analoga von Rapamycin, ABT 578<sup>16</sup> sowie paclitaxelähnlichen Wirkstoffen<sup>79</sup> günstige Eigenschaften zur Inhibierung reaktiver neointimaler Proliferationen zugesprochen. Ein Dexamethason-freisetzender Stent „Dexamet™“ (Dexamethason verfügt über antientzündliche Eigenschaften) ist bereits auf dem deutschen Markt zugelassen worden<sup>149</sup>. Außerdem wurde aufgrund von Ergebnissen aus Tierversuchen vermutet, dass das Hormon 17 $\beta$ -Estradiol die Stent-Reendothelisation begünstigen und das neointimale Wachstum hemmen könnte<sup>54</sup>. Auch einige weitere immunsuppressive und antiproliferative Wirkstoffe wie Takrolimus, myophenolische Säure, Angiopeptin, Zytochalazin, Latrunkulin u. a. kommen zur Reduktion der Restenosierung bei Stentimplantation in Frage<sup>2, 54</sup>.

2007 waren in Deutschland 19 verschiedene CE-zertifizierte Stenttypen mit wirkstofffreisetzenden Stents verfügbar, davon am häufigsten untersuchte sind Sirolimus freisetzender Cypher™-Stent (basiert auf BX™-Stent, Johnson & Johnson/Cordis) und Paclitaxel freisetzender TAXUS™-Stent (basiert auf Express™-Stent, Boston Scientific)<sup>34</sup>.

### **6.2.3.3 Wirksamkeit des Stenting mit Medikamente freisetzenden Stents**

Seit den ersten Implantationen von Stents konnte die Restenoserate nach Stenting gegenüber der alleinigen Ballondilatation zwar reduziert werden, trotzdem treten auch nach Stentimplantationen weiterhin Wiederverengungen der betroffenen Gefäße auf. Je nach Risikogruppe kommt es in 10 bis 50 % der Fälle zu einer ausgeprägten Restenose von über 50 % des Gefäßdurchmessers. Zwar sind dabei nicht alle ISR klinisch relevant; aber sie führen immerhin bei etwa 10 bis 20 % der Patienten zu klinisch bedingten wiederholten Revaskularisationen der betroffenen Gefäße<sup>52</sup>. Die Entwicklung von DES hat erneut die Hoffnung auf eine deutliche Verminderung der ISR und damit verbunden eine mögliche Senkung der bisher erforderlichen Revaskularisationen nach Stenting geweckt. Bei Anwendung von Sirolimus oder Paclitaxel aus der Polymerbasis freisetzenden Stents kommt es lediglich in 3 bis 7 % der Fälle zu einer ausgeprägten Restenose von über 50 % des Gefäßdurchmessers. Diese Restenose führt bei etwa 4 % der Patienten zu wiederholten Revaskularisationen der betroffenen Gefäße<sup>51</sup>. In der aktuellen Diskussion über späte Thrombosen nach DES-Implantation wird die Wichtigkeit der mehrmonatigen Begleittherapie der betroffenen Patienten mit Clopidogrel betont.

Die heute am häufigsten angewendeten Cypher™ (aus Polymerbasis Sirolimus freisetzenden) und Taxus® (aus Polymerbasis Paclitaxel freisetzenden) Stents wurden ursprünglich für eine Revaskularisation von Patienten mit Angina Pectoris mit einzelnen unter 30 mm bzw. unter 28 mm langen de-novo Läsionen in nativen Koronargefäßen von 2,5 mm bis 3,5 mm bzw. von 2,5 mm bis 3,75 mm Durchmesser zugelassen.

Die Leitlinie der „Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology“ von 2005 verweist auf die Empfehlungen des englischen NICE für den Einsatz von Cypher™ und Taxus® Stents bei Patienten mit symptomatischer KHK (aber kein Herzinfarkt) und Läsionen über 15 mm Länge in nativen Koronargefäßen von unter 3 mm Durchmesser. Revaskula-

risationen mit DES in kleinen Koronargefäßen, bei chronischen Totalverschlüssen, bei In-Stent-, Bifurkation-, linken Hauptstamm- (Left main coronary Artery, LMCA) und Bypass-Stenosen sowie bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen oder mit Insulin abhängigem Diabetes mellitus sollen laut dieser Leitlinie noch in weiteren Studien untersucht werden<sup>150</sup>.

Das Update der Leitlinie für perkutane koronare Interventionen der „Task Force on Practice Guidelines of ACC, AHA and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions“ enthält Klasse-I Empfehlungen (vorhandene Evidenz und/oder Einigung) für den Einsatz von DES als Alternative zu BMS bei den durch Studien belegten Indikationen. Dieses Update beinhaltet auch Klasse-IIb Empfehlungen (widersprüchliche Evidenz und/oder keine Einigung, keine Neigung der Evidenz bzw. der Einigung zugunsten der Therapie) für den Einsatz von DES bei den durch Studien noch nicht belegten Indikationen sowie Klasse-IIa Empfehlungen (widersprüchliche Evidenz und/oder keine Einigung, Neigung der Evidenz bzw. der Einigung zugunsten der Therapie) für den Einsatz von DES bei ISR<sup>151</sup>.

#### 6.2.3.4 Komplikationen des Stenting mit Medikamente freisetzenden Stents

Im Allgemeinen können beim Einsatz von DES die gleichen Komplikationen wie beim Einsatz von BMS auftreten. Zusätzlich können bei der Anwendung von DES eine gehäufte Stentthrombose, der sogenannte Randeffect sowie eine inkomplette späte Stentapposition und Aneurismen eine Rolle spielen.

##### *Stentthrombose*

Der implantierte Stent besitzt als körperfremdes Material eine hohe Thrombogenität und in der Initialphase des Stenting waren subakute Stentthrombosen ein gravierendes Problem. Die begleitende medikamentöse Therapie mit Antikoagulantien und Antithrombotika reduzierte zwar diese Komplikationsrate, führte aber zu einer erhöhten Inzidenz an Blutungen. Erst die Einführung neuerer anti-thrombotischer Regime wie die Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS) mit Ticlopidin bzw. Clopidogrel führte zu einer entscheidenden Reduktion der subakuten Stentthrombose ohne Erhöhung der Inzidenz an Blutungskomplikationen<sup>39</sup>.

Durch den wachstumshemmenden Mechanismus der DES wird nicht nur das neointimale Wachstum sondern möglicherweise auch die Re-Endothelisierung der nach der Intervention beschädigten Gefäßwand gebremst. Dies kann zur Zunahme der thrombotischen Aktivität in den Gefäßen und zur Steigerung des Risikos für späte Stentthrombosen führen. Die in 2006 bei den amerikanischen und europäischen kardiologischen Kongressen präsentierten Daten weisen auf einen Anstieg des Risikos für Spätthrombose mit Todesfolge bei Anwendung von DES hin<sup>129</sup>. Es wird derzeit beim Einsatz dieser Stents eine längere Kombinationstherapie von zwei Thrombozytenaggregationshemmern, z. B. ASS und Clopidogrel bzw. Ticlopidin empfohlen.

##### *Randeffect*

Unter Randeffect (engl.: edge effect) versteht man ein im Vergleich zur gestenteten Zone vermehrtes Neointimawachstum an den Rändern der implantierten Stents. Der Randeffect wird durch die Verletzung der Gefäßwand bei der Ballonaufdehnung initiiert. Die dadurch verursachte biologische Antwort in Form von Gefäßkontraktion und Proliferation sowie Migration von glatten Muskelzellen führt anschließend zur dauerhaften Gefäßlumenverengung und zur Restenose. Die in diesen Arealen begrenzte Medikamentendiffusion soll diesen Prozess weiter begünstigen und es wird sogar eine größere Restenosierung an den Stenträndern als bei unbeschichteten Stents vermutet<sup>154</sup>. Zur Vermeidung dieses Effekts wird die Prädilatation mit kurzen Ballons und die Benutzung einzelner langer Stents zur Abdeckung des kompletten Verletzungsareals sowie eine Postdilatation mit kurzen Ballons unter Hochdruckanwendung innerhalb der implantierten Stents diskutiert<sup>110</sup>. Es gibt Hinweise, dass sich die Entwicklung des Randeffects durch Anwendung von Stentimplantation ohne vorherige Dilatation - sogenanntes „Direct Stenting“ – vermindern lässt<sup>140</sup>.

##### *Inkomplette Stentapposition und Aneurismen*

Die inkomplette Stentapposition entsteht durch unzureichende Entfaltung des Stents bei der Intervention, was später als Blutdurchfluss zwischen Stent und der Gefäßwand zu erkennen ist. Die inkomplette späte Stentapposition kann durch gebremstes Neointimawachstum nach einer unzu-

reichenden Stentimplantation, durch Zellnekrosis oder Apoptosis sowie durch Loslösen eines initial gebildeten und nicht von Myoblasten durchgewachsenen Thrombus erst einige Zeit nach der Prozedur entstehen<sup>142</sup>. Diese Komplikation kann zur Entstehung von Aneurismen führen. Erfolgt allerdings eine sonografische Untersuchung der Herzkrankgefäße, kann eine inkomplette Stentapposition meist vor Ausbildung eines Aneurismas erkannt werden.

#### *Koronarspasmen*

Koronarspasmen können im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung spontan oder mechanisch induziert (durch den Führungskatheter, Führungsdraht oder den Ballon) auftreten. Eine Streckung des Koronargefäßes bei stark geschlängeltem Verlauf kann dabei zusätzlich stimulierend wirken. Therapie der Wahl ist die Injektion von Nitraten oder Kalziumantagonisten<sup>44, 105</sup>.

#### *Koronarembolien*

Koronarembolien werden häufiger bei Interventionen im akuten Infarkt als bei elektiven Eingriffen beobachtet. Emboliequellen sind meistens alte, degenerierte Bypass-Gefäße. Embolien aus Bypass-Gefäßen können bereits durch Führungsdrähte und das Verschieben von Ballons ausgelöst werden<sup>44</sup>.

#### *Seitenastverschlüsse*

Bei einem Teil der Interventionen werden Seitenäste in die Intervention einbezogen. In seltenen Fällen kann es dabei zu einem Verschluss des Nebenasts und folgender Ischämie sowie Myokardinfarkt kommen. Diese Gefahr ist dann erhöht, wenn die Stenose einen Nebenast mit einbezieht<sup>105</sup>.

#### *Dissektionen und Wandperforationen*

Dissektionen sind Einrisse der inneren Gefäßschicht. Sie können durch die bei der Intervention verwendeten Vorrichtungen 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<sup>44, 105</sup>. Durch die Aufdehnung des Stents kann es auch zur Wandperforation kommen, die ebenfalls zu einer Notfalloperation führen kann. Zur Vermeidung von Dissektionen und Perforationen kann eine Vordilatation mit möglichst geringem Inflationsdruck bzw. ein Stenting ohne Vordilatation durchgeführt werden.

#### *Gefäßverschlüsse, Myokardinfarkte und Tod*

Alle o. g. Komplikationen können zu Gefäßverschlüssen führen. Da Gefäßverschlüsse Myokardinfarkt und Tod bedingen können, wird versucht, die betroffenen Gefäße schnellstmöglich entweder medikamentös oder mittels verschiedener perkutaner koronarer Interventionen bzw. Bypass-Operation zu revaskularisieren.

#### *Weitere Komplikationsmöglichkeiten*

Weitere akute Komplikationsmöglichkeiten sind Apoplex, Kontrastmittelallergien, Herzrhythmusstörungen und Verletzungen der punktierten Arterie. Letztere umfassen Hämatome, Aneurysmen, arterielle Thrombosen und arteriovenöse Fisteln. Selten kann sich der Katheter verhaken oder verknoten, so dass eine operative Entfernung notwendig wird<sup>44</sup>.

### **6.2.3.5 Kosten des Stenting mit Medikamente freisetzenden Stents**

Eine Datenerhebung an Krankenhäusern, die an der Kalkulation zur Weiterentwicklung des G-DRG Systems teilnahmen, führte zur Ermittlung von durchschnittlichen Fallkosten für eine PTCA je nach Schweregrad der Prozedur in Höhe von ca. 2.000 bis 9.000 Euro und zur Festlegung einer Bewertungsrelation für diese Intervention von 0,716 bis 4,055 (G-DRG-2007 Nummern: F15Z, F24A, F52A, F52B, F56Z, F57A, F57B, F58A und F58B<sup>75</sup>). Die Zusatzkosten durch Anwendung von DES betragen nach dem geltenden Zusatzentgelt ca. 1.200 Euro (Bezugs Krankenhaus Medizinische Hochschule Hannover, ZE2007-19.01/06), d. h. dass auch bei der Implantation von mehreren DES im Rahmen einer PTCA eine Kostenreduktion gegenüber der CABG vermutet werden kann. Falls dabei DES zumindest eine ähnliche Wirksamkeit aufweisen, wären sie als dominant gegenüber der CABG einzustufen.

## **6.3 Fragestellung**

### **6.3.1 Medizinische Bewertung**

Die medizinische Bewertung soll folgende Fragen beantworten:

1. Wie ist die Informationslage (Anzahl und Aktualität der Studien) zur medizinischen Wirksamkeit des Einsatzes von DES im Vergleich zur CABG bei KHK?
2. Wie gestaltet sich die medizinische Wirksamkeit des Einsatzes von DES und deren Komplikationen im Vergleich zur CABG bei KHK?

Weiterhin soll die Übertragbarkeit der Analyseergebnisse sowohl auf die in den Studien berücksichtigten als auch auf bislang nicht berücksichtigte Populationen diskutiert sowie die Übereinstimmung der Analyseergebnisse mit anderen Übersichtsarbeiten überprüft werden.

### **6.3.2 Ökonomische Bewertung**

Im ökonomischen Teil werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie ist die Informationslage (Anzahl und Aktualität der gesundheitsökonomischen Studien) zur Kosteneffektivität des Einsatzes von DES im Vergleich zur CABG bei KHK?
2. Wie gestalten sich die gesundheitsökonomischen Parameter des Einsatzes von DES im Vergleich zur CABG bei KHK?

Es soll die Robustheit der Analyseergebnisse geprüft sowie die Übertragbarkeit der Analyseergebnisse und die Übereinstimmung mit anderen Übersichtsarbeiten diskutiert werden.

### **6.3.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung**

Die ethisch-soziale und juristische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

1. Welche spezifischen ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind beim Vergleich DES vs. CABG bei KHK zu beachten?

## **6.4 Medizin**

### **6.4.1 Methodik**

#### **6.4.1.1 Informationsquellen und Recherchestrategie**

Die Literaturrecherche wurde in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE (ME00), MEDLINE Alert (ME0A), EMBASE (EM00), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS00), Social SciSearch (IN00), AMED (CB85), BIOSIS (BA00), CAB Abstracts (CV72), CCMed (CC00), GLOBAL Health (AZ72), GMS (GA03), ISTPB + ISTP/ISSHP (II98), MEDIKAT (MK77), INAHTA-Datenbank, DAHTA-Datenbank, NHS-CRD-DARE-Datenbank (CDAR94), NHS-EED-Datenbank (NHSEED), Deutsches Ärzteblatt (AR96), Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97), Karger-Verlagsdatenbank (KR03), SOMED (SM78), Springer-Verlagsdatenbank (SP97), Springer-Verlagsdatenbank PrePrint (SPPP), Thieme-Verlagsdatenbank (TV01), Cochrane Database CENTRAL (CCTR93), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93) sowie Trials Register of the Cochrane Heart Group von der DAHTA@DIMDI nach Absprache der Suchstrategie mit den Autoren durchgeführt. Die Recherchestrategie wurde auf die Jahre ab 2004 beschränkt sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch. Die Literaturrecherche wurde mit dem grips-open-Kommandomodus und nach den geltenden Anforderungen der DAHTA@DIMDI vorgenommen.

Entsprechend der Anforderungen der DAHTA@DIMDI wurde die Literaturrecherche dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und boolesche Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben wurden elektronisch gespeichert.

#### **6.4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten, wurden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA@DIMDI (§ 3 des Handbuchs für die Erstellung von HTA-Berichten) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgte in drei Schritten. In der ersten Sichtung wurden ausschließlich Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige Reviewer waren bei der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen wurden Literaturstellen zur medizinischen Bewertung nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn sicher zumindest eines der folgenden Merkmale in der Publikation festgestellt werden konnte:

- a) Es handelt sich in einer Studie nicht um einen Vergleich von DES vs. CABG bzw. Registerdaten zu DES.
- b) Es handelt sich nicht um eine Untersuchung an Menschen.
- c) Es handelt sich bei einer Publikation nicht um Registerdaten, eine kontrollierte Studie bzw. eine systematische Übersichtsarbeit von Publikationen zu Registerdaten bzw. kontrollierten Studien.

Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen wurden beim DAHTA@DIMDI bestellt.

Bei der dritten Sichtung wurden Publikationen über Registerdaten zu DES und kontrollierte klinische Studien (randomisierte bzw. nicht-randomisierte) zum Vergleich von DES vs. CABG in die Bewertung einbezogen. Zusammenfassungen (engl.: abstracts), die lediglich Zwischenergebnisse berichteten, wurden ausgeschlossen. Referenzen in den vorliegenden Publikationen wurden nach weiteren relevanten Studien durchsucht. MEDLINE wurde ebenfalls mehrmals während der Berichtszusammenschreibung nach neuen Studien durchsucht.

#### **6.4.1.3 Studienbewertung und Informationssynthese**

Die Daten aus den eingeschlossenen Studien wurden anhand eines vorbereiteten Extraktionsformulars zusammengefasst. Folgende Parameter wurden für die einzelnen Studien berücksichtigt:

- Methodik: Studiendesign, Zeitraum und Ort der Studiendurchführung, Anzahl der beteiligten Zentren, Methodik zur Minimierung der Gruppenunterschiede,
- Patienten: Kriterien zum Einschluss der Patienten in die Studie, Lokalisation der Läsionen, Patientencharakteristika und Unterschiede bei Patientencharakteristika zwischen den Gruppen,
- Interventionen: Technologiemodifikation des DES (Stenttyp, Beschichtung) und der CABG (On-Pump, OPCAB, MIDCAB), Begleittherapie (Dauer der Clopidogrel-Behandlung),
- Endpunkte: Mortalität, Myokardinfarktrate, Rate an Revaskularisationen, Rate an Angina Pectoris, Rate an schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE: Todesfälle, Herzinfarkte oder Reinterventionen) und die Rate an schweren kardio- oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACCE: Todesfälle, Schlaganfälle, Herzinfarkte oder Reinterventionen).

Die einzelnen Studien wurden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und Validität überprüft. Für die dichotomen Endpunkte der Studien wurden relative Risiken (RR) auf dem 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) mit dem Programm Review-Manager 4.1 berechnet und visuell dargestellt, fehlende Parameter wurden aus den präsentierten Daten abgeleitet (z. B. MACE als Addition der Todesfälle, Herzinfarkte und Reinterventionen).

Die Informationssynthese erfolgte ausschließlich deskriptiv. Studienpopulationen, Technologien, und Ergebnisse der Studien mit signifikanten klinischen Ergebnissen wurden beschrieben sowie methodische Aspekte der Studien bewertet.

Abschließend wurde den durch die Informationssynthese gewonnenen Ergebnissen ein Evidenzgrad nach Klassifikation des Oxford Centre for Evidence Based Medicine (CEBM)<sup>21</sup> sowie nach

Klassifikation des AHA/ACC, ESC und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)<sup>35</sup> zuge-schrieben:

Evidenzgrad nach Klassifikation des Oxford CEBM<sup>21</sup> (gekürzt):

- 1a – Evidenz aus systematischer Übersicht randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
- 1b – Evidenz aus primären RCT
- 2a – Evidenz aus systematischer Übersicht von Kohortenstudien
- 2b – Evidenz aus primären Kohortenstudien

Evidenzgrad nach Klassifikation des AHA/ACC, ESC und der DGK<sup>35</sup>:

- A – Daten aus mehreren ausreichend großen RCT oder Metaanalysen
- B – Daten aus einem RCT oder mehreren großen nicht-randomisierten Studien
- C – Konsensmeinung von Experten

## 6.4.2 Ergebnisse

### 6.4.2.1 Ergebnisse der quantitativen Recherche

Die Literaturrecherche der DAHTA@DIMDI fand im Dezember 2006 statt und ergab 2.312 Treffer. Die von der DAHTA@DIMDI durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang aufgelistet. Es wurden insgesamt 2.312 Titel und 379 Zusammenfassungen durchgesehen. 98 Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt und 94 wurden geliefert (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Ergebnisse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung**

	<b>N Treffer</b>
Literaturrecherche vom DIMDI	2312
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	2312
Medizinische HTA	19
Medizinische Reviews-Metaanalysen	468
Medizinische RCT-CCT	495
Medizinische Studien	1330
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Titels	1933
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)	379
Medizinische Übersichten	152
Medizinische RCT-CCT	163
Medizinische Studien	64
Ausgeschlossen nach Durchsicht der Zusammenfassung	281
	<b>N Publikationen</b>
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung):	98
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung):	94
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltextes:	78
Insgesamt eingeschlossen, Studien	11 (5 Studien)
Insgesamt eingeschlossen, Registerdaten	5 (2 Register)
Zusätzlich einbezogene Literatur	3 (1 Studie)

CCT = Klinische kontrollierte Studie. DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.

HTA = Health Technology Assessment. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie..

Es wurden insgesamt 94 Publikationen im Volltext durchgesehen. Fünf Publikationen über zwei Register und elf über fünf kontrollierte Kohortenstudien wurden in die Auswertung einbezogen. Von fünf Publikationen über Registerdaten betrafen vier Publikationen Daten aus dem deutschen Cypher-Register. Eine der fünf eingeschlossenen Studien war als ein RCT von den Autoren angegeben und vier weitere als klinische Studien mit retrospektiven Vergleichen. Die Handsuche erbrachte drei weitere Publikationen und mehrere Kongresspräsentationen über eine weitere Kohortenstudie mit retrospektiven Datenvergleichen (einbezogen wurden nur die Volltextpublikationen).

Die einbezogenen Publikationen sind in Tabelle 2 und die ausgeschlossenen in Tabelle 3 aufgelistet.

**Tabelle 2: Einbezogene Publikationen**

<b>Referenz</b>	<b>Inhalt</b>
Ben-Gal et al. <sup>9</sup>	Kohortenstudie mit Daten von israelischen medizinischen Zentren (Vergleich DES vs. MIDCAB, LAD-Stenosen)
Ben-Gal et al. <sup>10</sup>	Kohortenstudie mit Daten von israelischen medizinischen Zentren (Vergleich DES vs. CABG bei Diabetikern)
Chieffo et al. <sup>24</sup>	Kohortenstudie mit Daten des San-Raffaele Scientific Institute, Mailand, Italien (Vergleich DES vs. CABG bei ungeschützten LMCA-Stenosen)
Herz et al. <sup>64</sup>	Kohortenstudie mit Daten von israelischen medizinischen Zentren (Vergleich DES vs. Off-Pump CABG in LAD-Stenosen)
Herz et al. <sup>68</sup>	Kohortenstudie mit Daten von israelischen medizinischen Zentren (Vergleich DES vs. bilaterale CABG bei Mehrgefäßerkrankungen)
Herz et al. <sup>66</sup>	Kohortenstudie mit Daten von israelischen medizinischen Zentren (Vergleich DES vs. Off-Pump CABG in LAD-Stenosen)
Herz et al. <sup>65</sup>	Kohortenstudie mit Daten von israelischen medizinischen Zentren (Vergleich Mehrgefäß-DES vs. bilaterale CABG )
Hong et al. <sup>74</sup>	RCT an der Korea Universität, Seoul, Südkorea (Vergleich DES vs. MIDCAB, LAD-Stenosen)
Khattab et al. <sup>81</sup>	Registerdaten zur Anwendung von DES in Deutschland
Lee et al. <sup>93</sup>	Kohortenstudie mit Daten von Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Kalifornien (Vergleich DES vs. CABG bei ungeschützten LMCA-Stenosen)
Moshkovitz et al. <sup>111</sup>	Kohortenstudie mit Daten von israelischen medizinischen Zentren (Vergleich DES vs. Off-Pump CABG in LAD-Stenosen )
Palmerini et al. <sup>120</sup>	Kohortenstudie mit Daten der Universität Bologna, Italien (Vergleich PCI vs. CABG bei ungeschützten LMCA-Stenosen, Daten für DES getrennt präsentiert)
Rao et al. <sup>132</sup>	Registerdaten zur Anwendung von DES in den USA
Zahn et al. <sup>173</sup>	Registerdaten zur Anwendung von DES in Deutschland
Zahn et al. <sup>174</sup>	Registerdaten zur Anwendung von DES in Deutschland
Zahn et al. <sup>172</sup>	Registerdaten zur Anwendung von DES in Deutschland
	<b>Zusätzlich einbezogene Studien</b>
Serruys et al. <sup>144</sup>	ARTS-II Kohortenstudie (Vergleich DES-Kohorte mit CABG und BMS Gruppen der ARTS-I Studie)
Serruys et al. <sup>145</sup>	ARTS-II Kohortenstudie (Vergleich DES-Kohorte mit CABG und BMS Gruppen der ARTS-I Studie)
Macaya et al. <sup>100</sup>	ARTS-II Kohortenstudie (Vergleich DES-Kohorte mit CABG und BMS Gruppen der ARTS-I Studie)

ARTS = Arterial Revascularisation Therapies Study. BMS = Unbeschichteter metallischer Stent. CABG = Koronararterien-Bypass. DES = Medikamente freisetzender Stent. LAD = Left anterior descending. LMCA = Linke Hauptstammarterie. MIDCAB = Minimalinvasiver Koronararterien-Bypass. PCI = Perkutane koronare Intervention. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 3: Ausgeschlossene Publikationen

Referenz	Beschreibung der Publikation
4	Nicht-systematische Übersicht über Revaskularisationen bei Mehrgefäßerkrankungen (CABG, Stents vs. Medikamente)
7	Systematische Übersicht: Stenting vs. CABG bei stabiler Angina Pectoris ohne Daten aus Studien zu DES (Recherche bis Juli 2004)
8	Nicht-systematische Übersichtsarbeit (PCI, CABG)
11	Systematische Übersicht zum Vergleich Stents vs. CABG ohne Daten aus Studien zu DES (Recherche bis Februar 2003)
12	Nicht-systematische Übersichtsarbeit zu DES bei Diabetikern
13	Systematische Übersicht zum Vergleich PTCA vs. CABG in LAD-Arterie, ein RCT zu DES vs. CABG (Hong et al., Recherche bis Februar 2005)
18	Kommentar
22	Expertenmeinung zu Kostenwirksamkeit von DES
23	Systematische Übersicht über Anwendung von DES in LMCA ohne Daten aus Studien zu DES vs. CABG (Recherche bis 2005)
25	Nicht-systematische Übersicht zu Anwendung von DES
26	Abstract zu Kostenwirksamkeit aus ARTS-II Kohortenstudie
28	Nicht-systematische Übersicht zum Vergleich CABG vs. Stents
29	Publikation zum Stand der minimalinvasiven Herzchirurgie
30	Nicht-systematische Übersicht zu Anwendung von DES
31	Nicht-systematische Übersicht (Revaskularisationsstrategien in Mehrgefäßerkrankungen)
32	Empfehlungen für klinische Praxis zum Einsatz von PCI
33	Nicht-systematische Übersicht über Anwendung von CABG
34	Nicht-systematische Übersicht zum Vergleich von CABG vs. Stents
36	Abstract zu Kostenwirksamkeit aus ARTS-II Kohortenstudie
37	Nicht-systematische Übersichtsarbeit (PCI, CABG in Bifurkationsläsionen)
38	Guideline für Anwendung von CABG (ACC/AHA)
40	Nicht-systematische Übersicht zur Anwendung von DES in komplizierten Läsionen
41	Nicht-systematische Übersichtsarbeit zu Strategie bei Diabetes mellitus (CABG vs. Stents und Medikamente)
42	Nicht-systematische Übersichtsarbeit zur Therapie bei stabiler KHK (CABG, Stents, Medikamente)
45	Abstract zu Wirksamkeit aus ARTS-II Kohortenstudie
47	Systematische Übersicht zum Vergleich PCI vs. CABG in Diabetikern ohne Daten aus Studien zu DES (Recherche bis 2004)
48	Kommentar
50	Gesundheitsökonomisches Modell (klinische Daten aus Studien ohne direkten Vergleich von DES vs. CABG)
55	Methodische Aspekte von RCT zum Thema PCI vs. CABG
61	Nicht-systematische Übersicht über Revaskularisationsstrategien
62	Nicht-systematische Übersicht zum Vergleich CABG vs. DES bei Mehrgefäßerkrankung
63	Nicht-systematische Übersicht über Anwendung von DES
67	Abstract zu Kohortenstudie mit Daten von israelischen medizinischen Zentren (Ergebnisse für BITA)
69	Systematische Übersicht: Stents vs. CABG ohne Daten aus Studien zu DES (Recherche bis Dezember 2002)
70	Publikation zu Kosten und Kostenwirksamkeit von DES
73	Abstract zu RCT aus Seoul, Südkorea <sup>74</sup> (vs. MIDCAB)
71	Systematische Übersicht zum Vergleich PTCA vs. CABG ohne Daten aus Studien zu DES (Recherche bis 2001)
76	Publikation zu ethischen Aspekten von Studien zu PCI
77	Publikation zur Anlaufphase eines RCT zum Vergleich DES vs. CABG ohne Ergebnispräsentation
78	Publikation zur Anlaufphase eines RCT zum Vergleich DES vs. CABG ohne Ergebnispräsentation



Fortsetzung Tabelle 3: Ausgeschlossene Publikationen

Referenz	Beschreibung der Publikation
83	Nicht-systematische Übersicht zum Vergleich von DES vs. CABG
84	Systematische Übersicht zum Vergleich DES vs. BMS
87	Nicht-systematische Übersicht zum Stellenwert DES bei Mehrgefäßerkrankungen
89	Studie zur Wirksamkeit von DES ohne Kontrollgruppe
91	Nicht-systematische Übersicht über PCI in LMCA
92	Systematische Übersicht systematischer Übersichten zu allen Revaskularisationen ohne Daten zu DES vs. CABG (Recherche 2004)
95	RCT zum Vergleich BMS vs. CABG
97	Systematische Übersicht über Anwendung von DES ohne Daten aus Studien zu DES vs. CABG (Recherche bis Juni 2004)
101	Abstract zu Registerdaten (PTCA vs. CABG)
102	Übersicht zum Einfluss von DES-Anwendung auf das Spektrum der Koronarchirurgie
106	Metaanalyse individueller Daten: Stents vs. CABG ohne Betrachtung von DES
107	Doppelte Publikation, s. oben.
108	Nicht-systematische Übersicht zum Vergleich CABG, Stents, Medikamente
109	Nicht-systematische Übersicht über Revaskularisationen bei Mehrgefäßerkrankungen
117	Nicht-systematische Übersicht über Anwendung von DES bei Mehrgefäßerkrankungen
116	Publikation zur Anlaufphase eines RCT zum Vergleich DES vs. CABG ohne Ergebnispräsentation
118	Nicht-systematische Übersicht zum Vergleich CABG vs. PCI
119	Nicht-systematische Übersicht über Anwendung von DES bei Diabetikern mit Mehrgefäßerkrankungen
125	RCT zum Vergleich BMS vs. CABG
127	Studie zur Klassifizierung von CABG-Patienten hinsichtlich Durchführbarkeit des DES
128	Nicht-systematische Übersicht zur Anwendung von DES in LMCA
130	Systematische Übersicht zur Anwendung von DES, ein RCT zum Vergleich DES vs. CABG (Hong et al., Recherche bis Mai 2005)
131	Systematische Übersicht zur Anwendung von DES, ein RCT zum Vergleich DES vs. CABG (Hong et al., Recherche bis Juni 2005)
133	Nicht-systematische Übersicht zum Vergleich PCI vs. CABG
134	Systematische Übersicht zum Vergleich DES vs. BMS
135	Publikation auf chinesisich
136	Publikation zu Kosten und Kostenwirksamkeit von DES
137	Nicht-systematische Übersicht zum Vergleich CABG vs. PCI
138	Nicht-systematische Übersicht zur Anwendung von DES bei Diabetikern
141	Nicht-systematische Übersicht zur Anwendung von DES bei Diabetikern
143	Nicht-systematische Übersicht zur Anwendung von Stents
150	Guideline für Anwendung von PCI (European Society of Cardiology)
151	Guideline für Anwendung von PCI (ACC/AHA/SCAI)
159	Kommentar
158	Nicht-systematische Übersicht zum Vergleich PCI vs. CABG in LMCA
160	Nicht-systematische Übersicht zur Revaskularisationen in LMCA
165	Nicht-systematische Übersicht für PCI in venösen Bypässen
177	Kommentar
	<i>Nicht-verfügbare Publikationen</i>
113	Vermutlich nicht-systematische Übersicht (Revaskularisation in LMCA)
139	Vermutlich nicht-systematische Übersicht (Anwendung von DES)
162	Registerdaten zu DES aus Pakistan (angeblich ohne Vergleich mit CABG )
168	Vermutlich Übersicht zu arterieller Gefäßstenose

BMS = Unbeschichteter metallischer Stent. CABG = Koronararterien-Bypass. DES = Medikamente freisetzender Stent. LAD = Left anterior descending. LMCA = Linke Hauptstammarterie. PCI = Perkutane koronare Intervention. PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

### 6.4.2.2 Beschreibung der Daten aus großen Registern

#### Deutsches prospektives multizentrisches Cypher™-Register

Vier Publikationen werteten Daten aus dem deutschen Cypher™-Register aus (Zahn et al.<sup>174</sup>, Zahn et al.<sup>173</sup>, Zahn et al.<sup>172</sup>, Khattab et al.<sup>81</sup>). In der Publikation von Zahn et al.<sup>174</sup> werden die aktuellsten Gesamtregisterdaten betrachtet.

Das deutsche Cypher™-Register basiert auf Zusammenarbeit von mehreren deutschen Verbänden der Kardiologen. Es wird von Cordis (Johnson & Johnson) gesponsert, das allerdings lediglich einen beratenden Einfluss auf die Art der Datenerhebung und Datenauswertung haben soll. Alle Institutionen, die einen Cypher-Stent in Deutschland bestellten, wurden eingeladen an dem Register teilzunehmen (d. h. keine Pflicht).

Der Patienteneinschluss fing simultan mit der Zulassung des Cypher-Stents im April 2002 an. Bis Dezember 2003 (d. h. die Daten sind nicht ganz aktuell) wurden Daten aus 102 Zentren für 3.579 Patienten nach Implantation eines Cypher-Stents in die Analyse einbezogen.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63,4 Jahre (Median), der Frauenanteil lag bei 25 %. Vorherige Herzinfarkte erlitten 37 % der Patienten, Bypass-Operationen ca. 19 % und perkutane Intervention ca. 55 %. Der Anteil an Diabetikern lag bei 28 %, an Patienten mit instabiler Angina Pectoris bei 34 %, an Patienten mit Hypertonie bei 79 % und an Patienten mit Niereninsuffizienz bei 10 %. Jeweils ca. 30 % der Patienten hatten eine Ein- oder Zweigefäßerkrankung und 38 % eine Dreigefäßerkrankung. 72 % der Patienten zeigten de-novo Läsionen, davon 29 %, 41 % und 21 % der Patienten entsprechend B1-, B2- und C-Läsionen. Bei 59 % der Patienten befanden sich Läsionen in der linken Anterior descendens (LAD)-Arteria, 14 % im Ramus circumflexum und bei 26 % der Patienten in der rechten Koronararterie (RCA).

Bei einem großen Teil der Interventionen handelte es sich um ein klinisches Bild bzw. Läsionen, für die bis dato keine Daten aus RCT zum Vergleich mit BMS vorliegen: ca. 10 % ST-Hebungsinfarkte, jeweils 2 % kardiogener Schock und Hauptstammstenosen, 5,5 % Bypass-Gefäßinterventionen und 6 % chronische Totalverschlüsse sowie ca. 23 % ISR.

Bei ca. 66 % der Patienten wurde eine Vordilatation durchgeführt, der maximale Ballondurchmesser bei der Stentimplantation lag bei 3,0 mm (Median). Es wurden im Durchschnitt 1,02 Cypher-Stents pro Läsion (Mittelwert) mit durchschnittlicher Gesamtlänge von 18 mm (Medianwert) implantiert. 99,5 % der Patienten erhielten bei der Entlassung Clopidogrel bzw. Ticlopidin.

Es liegen bisher in den vorliegenden Publikationen nur Ergebnisse während des stationären Aufenthalts vor. In diesem Zeitraum wurden bei 0,2 % der Patienten Todesfälle, bei 1,3 % Herzinfarkt, bei 0,3 % subakute Stentthrombose, bei 0,2 % Bypass-Revaskularisationen, bei 2,1 % perkutane Revaskularisationen registriert. Die kombinierte Ereignisrate für Todesfälle, Herzinfarkte und Revaskularisationen betrug 3,5 %.

In einer Subanalyse aus dem Register zum Vergleich der Interventionen in LAD- und RCA-Arterienbereichen<sup>81</sup> (249 vs. 100 Patienten) konnte kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse zwischen den beiden revaskularisierten Bereichen in der Untersuchung nach sechs Monaten (Daten für 93 % der Patienten) festgestellt werden.

#### American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry

Das Register wurde vom ACC gebildet (Rao et al.<sup>132</sup>). In dem Register werden Informationen über perkutane Interventionen aus über 500 Standorten der Vereinigten Staaten von Amerika, USA (Teilnahme freiwillig) gesammelt, wobei nur Institutionen mit kompletten Daten (definiert durch ACC) eingeschlossen werden.

Seit Zulassung von DES in 2002 und bis Ende 2004 (d. h. die Daten sind ebenfalls nicht ganz aktuell) wurden insgesamt 408.033 perkutane koronare Interventionen durchgeführt, davon 206.733 (ca. 51 % aller Revaskularisationen) mit Implantation von ausschließlich DES (Cypher oder Taxus Stents) und 18.536 mit Kombination von DES mit BMS.

Von 206.733 Implantationen von ausschließlich DES wurden 49.757 (ca. 24 %) der Interventionen bei Indikationen ohne primäre Zulassung durchgeführt, sogenannte Off-Label-Anwendung: 20.489 bei ST-Hebungsinfarkt (ca. 35 %), 14.494 bei ISR (ca. 25 %), 11.417 in Bypässen (ca. 19 %) und 12.311 bei

chronischen Totalverschlüssen (ca. 21 %). Im Durchschnitt wurden 1,41 Stents pro Patient (Mittelwert) eingesetzt. Clopidogrel wurde bei ca. 96 % der Patienten verwendet.

Bei Off-Label-Anwendungen von DES fanden sich ein höherer Männeranteil, höherer Patientenanteil mit Dreifäßerkrankung und im Durchschnitt eine niedrigere Auswurffunktion des Herzens als bei Anwendungen für primäre Indikationen. Patienten mit Stenosen in Bypässen waren älter, sowohl Patienten mit Stenosen in Bypässen als auch Patienten mit ISR hatten einen höheren Anteil an Diabetikern und Patienten mit Hypertonie im Vergleich zu Patienten mit primärer Indikation für DES. Dagegen waren Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und mit chronischen Totalverschlüssen jünger und hatten einen kleineren Anteil an Diabetikern und Patienten mit Hypertonie als Patienten mit primärer Indikation für DES.

Die Mortalität im Krankenhaus betrug 0,3 % bei Patienten mit DES-Anwendung nach primärer Indikation, 2,9 % bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt, 0,5 % bei Patienten mit ISR, 0,7 % bei Patienten mit Bypass-Läsionen und 2,5 % bei Patienten mit chronischen Totalverschlüssen. Die Raten für postprozedurale Herzinfarkte betragen entsprechend 0,9 %, 0,5 %, 0,9 %, 1,4 % und 1,0 %. Entsprechende Raten der wiederholten Revaskularisationen durch CABG lagen bei 0,2 %, 0,4 %, 0,2 %, 0,2 % und 0,3 %.

### 6.4.2.3 Beschreibung der einzelnen Studien

#### Studie an der Korea University Hospital, Seoul, Südkorea

Die Studie von Hong et al.<sup>74</sup> aus Südkorea ist bislang die einzige publizierte Studie zum Vergleich von DES und CABG, die als ein RCT angegeben wurde.

##### *Patienten und Interventionen*

In dieser Studie wurden zwischen März und November 2003 in einem Zentrum in Seoul (Südkorea) insgesamt 189 Patienten mit isolierter hochgradiger (über 70 % des Gefäßdurchmessers) Stenose der proximalen LAD-Arterie eingeschlossen. Patienten mit akutem Myokardinfarkt, vorherigen perkutanen und chirurgischen Eingriffen sowie mit totalen Verschlüssen der LAD-Arterie wurden nicht einbezogen.

Es wurden nach Autorenangaben insgesamt 70 Patienten für einen aus einer Polymerbasis Sirolimus oder Paclitaxel freisetzenden DES randomisiert und 119 für einen MIDCAB. Es fehlen in der Publikation allerdings jegliche Angaben zur Methode der Patientenrandomisierung in die Studiengruppen und Verdeckung der Patientenzuteilung sowie Angaben zu primärer Forschungshypothese und zu Kalkulation der Teilnehmerzahl. Es bleiben Bedenken, ob die Randomisierung in der Studie ordnungsgemäß bzw. überhaupt erfolgte. Die ungleiche Patientenzahl in den jeweiligen Studiengruppen sieht nicht nach einem typischen Resultat eines Randomisierungsverfahrens aus, dagegen spricht auch das Fehlen von Cross-over Patienten.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 61 Jahre; der Männeranteil 64 %. Insgesamt hatten 50 % aller Patienten in der DES-Gruppe und 43 % in der MIDCAB-Gruppe (nicht signifikant, NS) eine instabile Angina Pectoris, ca. 22 % in den beiden Gruppen einen Myokardinfarkt und 3 % einen Schlaganfall in der Vorgeschichte. Der Anteil von Diabetikern betrug 37 % im DES und 49 % im CABG-Arm (NS), der von Patienten mit Hypertonie entsprechend 50 % und 56 % (NS). Die linksventrikuläre Auswurffraktion lag in den beiden Gruppen bei ca. 52 %. Der einzige festgestellte signifikante Unterschied zwischen den Gruppencharakteristika war der Body-Mass-Index, der 25,5 in der DES-Gruppe und 26,6 in der MIDCAB-Gruppe betrug.

Der durchschnittliche Referenzdurchmesser der Gefäße betrug 2,8 mm, die Durchmesserstenose 75 % und die durchschnittliche Läsionslänge 19 mm. Circa. 6 % der Läsionen waren vom Typ B1, 67 % vom Typ B2 und 9 % vom Typ C, der Anteil an exzentrischen Läsionen lag bei 62 % in der DES-Gruppe und bei 56 % in der MIDCAB-Gruppe (NS).

Der angewendete durchschnittliche maximale Dilatationsdruck beim Stenting betrug 13 atm, die Dilatationsdauer 81 Sekunden. Es wurden im Durchschnitt 1,2 Stents pro Patient mit einer durchschnittlichen Länge von 22,6 mm und einem Durchmesser von 2,9 mm eingesetzt. Der akute Lumengewinn betrug 2 mm und die erreichte durchschnittliche Residualstenose 12 %. Die anschlie-

ßende Begleittherapie bestand aus einer Kombination von ASS mit Clopidogrel bzw. Ticlopidin für sechs Monate.

Die MIDCAB wurde durch eine 6 bis 8 cm lange anterolaterale Thorakotomie zwischen dem vierten und fünften Interkostalraum und ohne kardiopulmonalen Bypass durchgeführt. LIMA wurde mit der LAD-Arterie am schlagenden Herzen mit einer Polypropylennaht und unter mechanischer Stabilisierung verbunden.

#### *Ergebnisse*

Bei der Behandlung im Krankenhaus wurden zwei Todesfälle in der DES-Gruppe vs. ein Todesfall in der MIDCAB-Gruppe, vier vs. zwei Herzinfarkte, drei vs. zwei Zielläsionsvaskularisationen gemeldet sowie drei subakute Stentthrombosen in der DES-Gruppe und ein Schlaganfall in der MIDCAB-Gruppe (alle Unterschiede nicht signifikant). Die intensivstationäre-, postoperative- und gesamte Verweildauer war signifikant kürzer in der DES-Gruppe.

Bei den Ergebnissen für die Zeit zwischen der Entlassung aus dem Krankenhaus und einer Untersuchung nach sechs Monaten (jeweils ein Patient – „Loss to Follow-up“ in den Studiengruppen) zeigte sich beim DES eine nicht signifikante Reduktion der Revaskularisationsrate der Zielläsionen (zwei vs. vier Fälle, 1,7 % vs. 5,9 %). Es gab auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen in den Raten an Todesfällen (zwei in der MIDCAB-Gruppe) und Herzinfarkten (zwei in jeder Gruppe).

Die Qualität der Studienbeschreibung ist schlecht. Angaben zu Zielgefäßrevaskularisationen in den Tabellen der Publikation sind falsch oder gelten ausschließlich für nicht Zielläsionen (ihre Anzahl ist in einigen Fällen kleiner als die Anzahl der Zielläsionsrevaskularisationen). Die Angaben für ein signifikantes 95 % Konfidenzintervall des relativen Risikos entsprechen nicht den Angaben für einen nicht signifikanten p-Wert in der Publikation (nach eigenen Berechnungen ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse).

#### **ARTS-II Studie (Arterial Revascularisation Therapies Study II)**

In der ARTS-II Studie (Serruys et al.<sup>144</sup>, Serruys et al.<sup>145</sup>, Macaya et al.<sup>100</sup>; Studie gesponsert durch Cordis, Johnson & Johnson Company) werden Ergebnisse der Implantation von Sirolimus freisetzenden Cypher-Stents in einer Kohorte von Patienten mit Mehrgefäßerkrankung mit Ergebnissen des CABG-Arms sowie des BMS-Arms der randomisierten ARTS-I Studie verglichen (in dem vorliegenden Bericht werden ausschließlich Ergebnisse des Vergleichs mit CABG betrachtet). Um studiendesignbedingte Unterschiede zu minimieren, wurden u. a. drei noch vor der Operation gestorbene Patienten der CABG-Gruppe aus der Analyse ausgeschlossen.

#### *Patienten und Interventionen*

Die ARTS-II Studie schloss Patienten in der Zeit von Februar bis November 2003 an 45 Zentren ein. Für PTCA eingewiesene Patienten wurden in jedem Zentrum nach Anzahl der betroffenen Gefäße stratifiziert, um Einschluss und Behandlung von zumindest einem Drittel der Patienten mit Dreifäßkrankheit wie in der ARTS-I Studie zu ermöglichen. Die einbezogenen Patienten sollten eine behandlungsbedürftige Läsion in der LAD-Arterie und zumindest eine weitere Stenose von über 50 % der Gefäßfläche in einer anderen Herzkranzgefäßarterie (außer LMCA) besitzen. Die Stenosen sollten außerdem für eine Implantation eines Stents von 2,5 bis 3,5 mm Durchmesser und von 13 bis 33 mm Länge geeignet sein. Patienten mit vorheriger Intervention an Herzkranzgefäßen, mit LMCA-Stenose, mit Herzinsuffizienz sowie mit einer Auswurffraktion des linken Herzens unter 30 % wurden ausgeschlossen.

Stenting wurde nach Prädilatation oder direkt (Entscheidung des Arztes) mit dem Ziel einer kompletten Revaskularisation durchgeführt, Ultraschall-Monitoring und Implantation mehrerer Stents für eine Läsion war erlaubt. Die durchschnittliche Anzahl der angewendeten Stents pro Patient betrug 3,7. Ticlopidin oder Clopidogrel wurden acht Wochen bei allen Patienten und mindestens sechs Monate bei Diabetikern und Patienten mit totalen Gefäßverschlüssen angewendet. Bei der CABG für die Anastomose mit LAD-Arterie wurden IMA-Grafts bevorzugt.

Die DES-Gruppe bestand aus 607 und die CABG-Gruppe aus 605 Patienten. Sieben Patienten in der DES-Gruppe erhielten allerdings keinen Stent (fünf Patienten CABG, jeweils ein Patient Ballondilatation bzw. medikamentöse Therapie). Drei Patienten aus der CABG-Gruppe starben nach der

Randomisierung beim Warten auf die Operation (aus der Analyse ausgeschlossen) und weitere 23 wurden nicht chirurgisch behandelt (19 Patienten perkutane Angioplastie und vier Patienten medikamentöse Therapie).

Die DES-Gruppe war im Durchschnitt etwas älter (63 vs. 61 Jahre), hatte einen höheren Anteil an Diabetikern (26 % vs. 16 %), Hypertonikern (67 % vs. 45 %), Patienten mit Stenosen von über 50 % des Gefäßdurchmessers (3,6 vs. 2,8), mit Dreifäßerkrankungen (54 % vs. 30 %) sowie an Patienten mit C-Typ Läsionen (14 % vs. 8 %), alle Unterschiede waren signifikant. Die CABG-Gruppe hatte dagegen einen höheren Anteil an Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte (42 % vs. 34 %), mit stabiler Angina Pectoris (60 % vs. 53 %), mit Zweifäßerkrankungen (66 % vs. 46 %) sowie an Patienten mit B1-Typ Läsionen (31 % vs. 23 %), alle Unterschiede waren ebenfalls signifikant. Der Frauenanteil war in den beiden Studien nicht signifikant unterschiedlich (23 % vs. 24 %). Die Auswurf-fraktion des Herzens lag in den beiden Studienarmen im Durchschnitt bei ca. 60 % (NS).

### *Ergebnisse*

In den ersten 30 Tagen nach der Intervention ist kein Patient in der DES-Gruppe vs. acht in der CABG-Gruppe gestorben (0,0 % vs. 1,3 %), ein vs. sechs Patienten erlitten einen Schlaganfall (0,2 % vs. 1,0 %, NS), fünf vs. 23 einen Herzinfarkt (0,8 % vs. 3,8 %), davon alle mit Ausnahme von einem in der CABG-Gruppe einen Q-Wellen-Infarkt (engl.: Q-wave infarct). Bypass-Revaskularisationen wurden bei acht Patienten in der DES-Gruppe vs. zwei Patienten in der CABG-Gruppe durchgeführt (1,3 % vs. 0,3 %, NS) und perkutane Revaskularisationen entsprechend bei sieben vs. drei Patienten (1,2 % vs. 0,5 %, NS). Der kombinierte Endpunkt „Todesfall oder Schlaganfall oder Herzinfarkt“ ereignete sich bei sechs DES-Patienten vs. 33 CABG-Patienten (1,0 % vs. 5,5 %,  $p < 0,05$ ) und der kombinierte Endpunkt „Todesfall, Schlaganfall, Herzinfarkt oder Revaskularisation“ entsprechend bei 19 vs. 38 Patienten (3,1 % vs. 6,3 %,  $p < 0,05$ ).

Daten nach einjährigem Follow-up lagen für 601 Patienten in der DES-Gruppe vs. 595 Patienten in der CABG-Gruppe (Vollständigkeit jeweils 99 %) vor. Sechs Patienten in der DES-Gruppe vs. 16 Patienten in der CABG-Gruppe sind bis zum diesem Zeitpunkt gestorben (1,0 % vs. 2,7 %,  $p < 0,05$ ), insgesamt fünf vs. zwölf Patienten erlebten einen Schlaganfall (0,8 % vs. 2,0 %, NS), darunter fünf vs. elf einen nicht tödlichen Schlaganfall (0,8 % vs. 1,8 %, NS) und acht vs. 25 einen Herzinfarkt (1,3 % vs. 4,2 %,  $p < 0,05$ ), darunter sieben vs. 21 einen nicht tödlichen Herzinfarkt (1,2 % vs. 3,5 %,  $p < 0,05$ ). Die Differenz in der Herzinfarktrate zwischen den Gruppen lag am Unterschied in der Rate der Q-Wellen-Herzinfarkte (0,8 % vs. 4,0 %,  $p < 0,05$ ). Der kombinierte Endpunkt „Todesfall oder Schlaganfall oder Herzinfarkt“ trat ebenfalls signifikant seltener in der DES-Gruppe auf, 18 vs. 48 Fälle (3 % vs. 8 %,  $p < 0,05$ ). Insgesamt wurden bei 52 vs. 26 Patienten Revaskularisationen durchgeführt (8,5 % vs. 4,2 %,  $p < 0,05$ ). Die CABG-Revaskularisationsraten waren in der DES-Gruppe nicht signifikant erhöht, 13 vs. fünf Fälle, (2,1 % vs. 0,8 %, NS;), die perkutanen Revaskularisationsraten waren hingegen signifikant höher, 39 vs. 21 Fälle (6,4 % vs. 3,5 %,  $p < 0,05$ ). Die Raten an MACCE (Todesfälle, Schlaganfälle, Herzinfarkte oder Reinterventionen), primärer Endpunkt der Studie, waren in den beiden Studiengruppen ähnlich (10,4 % vs. 11,6 %, NS). Die Revaskularisationen in der DES-Gruppe wurden signifikant häufiger bei Diabetikern durchgeführt (13,4 % vs. 6,8 %,  $p < 0,05$ ). Bei zwei Patienten der DES-Gruppe wurde eine angiografisch dokumentierte späte Stentthrombose festgestellt (0,3 %).

Beim direkten Vergleich der Subgruppen von Patienten mit Diabetes mellitus<sup>100</sup> (159 vs. 96 Patienten) lag die Rate an Schlaganfall in der CABG-Gruppe signifikant höher (5,2 % vs. 0,0 %,  $p < 0,01$ ) ebenso die Rate des kombinierten Endpunkts „Todesfall oder Schlaganfall oder Herzinfarkt“ (10,4 % vs. 3,1 %,  $p < 0,05$ ), dagegen war die Rate an perkutanen Revaskularisationen (10,1 % vs. 3,1 %,  $p < 0,05$ ) und die Rate an allen Revaskularisationen ohne Todesfall, Schlaganfall oder Herzinfarkt (12,6 % vs. 4,2 %,  $p < 0,05$ ) signifikant höher in der DES-Gruppe. Die Patienten mit Diabetes mellitus in der DES-Gruppe litten häufiger an Hypertonie (79,9 % vs. 56,3 %,  $p < 0,05$ ) und hatten häufiger Dreifäßerkrankungen (50,3 % vs. 35,4 %,  $p < 0,01$ ). Durchschnittlich wurden bei den Patienten in der DES-Gruppe 3,2 Läsionen pro Patient behandelt, in der CABG-Gruppe 2,8 Anastomosen pro Patient durchgeführt.

## Studie an israelischen medizinischen Zentren

Bei dieser Studie handelt es sich um mehrere Auswertungen von Registerdaten über durchgeführte PTCA mit DES-Einsatz und CABG-Operationen an zwei israelischen medizinischen Zentren (Sourasky Medical Center und Assuta Medical Center). Es konnten sieben Artikel in peer-reviewed Zeitschriften<sup>9, 10, 64-66, 68, 111</sup> für verschiedene zum Teil überlappende Technologiemodifikationen (Operation am schlagenden Herzen, MIDCAB, Einsatz bilateraler Bypässe) und Subpopulationen (Patienten mit Läsionen der LAD-Arterie bzw. Mehrgefäßerkrankungen, Diabetiker) zu dieser Studie identifiziert werden. In den drei zuerst veröffentlichten Publikationen sowie im Abstract wurden Interventionen im Zeitraum ab Juni 2002, eine weitere ab Mai 2002 und die drei letzten ab Januar 2002 betrachtet. Die Ergebnisse des Abstracts werden hier nicht weiter behandelt.

Die Entscheidung für eine der beiden Interventionen wurde nach erarbeiteten Kriterien (für CABG sprachen z. B. akuter Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, ISR, LMCA und C-Typ-Läsionen, totale Gefäßverschlüsse sowie Auswurfraction des linken Herzen unter 25 %) bzw. nach Präferenz der Patienten getroffen. In der DES-Gruppe wurden Sirolimus freisetzende Cypher-Stents nach einer vorherigen Ballondilatation eingesetzt, für Läsionen der non-LAD-Arterie in der DES-Gruppe konnten auch Ballondilatation ohne Stent bzw. mit BMS angewendet werden.

► In der Zeit von Juni 2002 bis Juni 2003 hatten 386 Patienten eine Revaskularisation der LAD-Arterie an den israelischen medizinischen Zentren (Herz et al.<sup>66</sup>). Bei 130 Patienten wurden Sirolimus freisetzende Cypher-Stents nach einer vorherigen Ballondilatation eingesetzt (bei non-LAD-Läsionen durfte PTCA mit und ohne BMS durchgeführt werden) und bei 256 Patienten eine CABG-Operation am schlagenden Herzen durchgeführt. Alle DES-Patienten erhielten ASS und Clopidogrel für drei Monate.

Nach Auswahl der in den beiden Gruppen ähnlichen Patienten („Matching“) nach den Parametern Alter, Geschlecht und Ausprägung der Herzkranzgefäßkrankheit wurden zwei relativ gleiche Gruppen je 94 Patienten gebildet. Der Frauenanteil und der Anteil an Patienten von über 70 Jahre lag in beiden Gruppen bei 17 %, der Anteil an Diabetiker bei 30 % und an Patienten mit Hypertonie bei 57 % (DES-Gruppe) bzw. 49 % (Bypass-Gruppe). Zwar waren die Anteile der Patienten mit Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankungen fast gleich, es wurden aber in der Bypass-Gruppe signifikant häufiger gleichzeitig drei Gefäße revaskularisiert (26 % vs. 8 %,  $p < 0,001$ ). Die DES-Gruppe hatte einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit vorheriger PTCA (42 % vs. 29 %,  $p < 0,05$ ). In 29 % der Bypass-Patienten wurde ein bilateraler Bypass und in 12 % DES-Patienten gleichzeitig zwei Cypher-Stents eingesetzt. Bei fünf DES-Patienten vs. keinem Bypass-Patient wurde eine intraaortale Ballonpumpe angewendet ( $p < 0,05$ ).

Der mittlere Follow-up betrug 18 Monate. Die Mortalität war in den beiden Gruppen niedrig (zwei Bypass-Patienten vs. ein DES-Patient, Unterschied nicht signifikant). Die Reinterventionsrate war signifikant höher in der DES-Gruppe (9,5 % vs. 2,1 %,  $p < 0,05$ ). Von neun Revaskularisationen in der DES-Gruppe waren sieben perkutane Interventionen (davon zwei im Bereich der LAD-Arterie) und zwei chirurgische Eingriffe. Beide Revaskularisationen in der Bypass-Gruppe waren perkutane Interventionen. Angina Pectoris trat bei 31 % Patienten der DES-Gruppe vs. 11 % der Bypass-Gruppe auf ( $p < 0,001$ ). Entsprechend signifikant höher lag bei Bypass-Patienten ein einjähriges anginafreies Überleben (87 % vs. 68 %,  $p < 0,01$ ) vor. Die Behandlung mit DES war eine unabhängige Einflussgröße in einem multivariaten Regressionsmodell sowohl für wiederholte Angina Pectoris und als auch für Reinterventionen.

► Im gleichen Zeitraum wurden in 100 der Bypass-Patienten bilaterale Bypässe eingesetzt. RIMA wurde dabei in der CABG-Gruppe überwiegend als in-situ oder zusammengesetzter T-Graft verwendet (linksseitige arterielle Revaskularisation). Diese Patienten wurden in einer weiteren Publikation mit 100 der 130 DES-Patienten verglichen (Herz et al.<sup>64</sup>).

Der Anteil an Patienten von über 70 Jahren lag bei den Bypass-Patienten signifikant höher als bei den DES-Patienten (36 % vs. 17 %,  $p < 0,01$ ) genau so der Anteil an LMCA-Läsionen (10 % vs. 2 %,  $p < 0,001$ ). Bypass-Patienten hatten signifikant häufiger Dreigefäßerkrankungen, sie wurden signifikant häufiger Zwei- und Dreigefäßrevaskularisationen unterzogen (Anzahl behandelter Gefäße pro Patient: 2,7 vs. 1,45,  $p < 0,01$ , Patienten mit Läsionen der non-LAD-Arterie durften durch PTCA mit und ohne BMS behandelt werden). Der Frauenanteil war 15 % vs. 16 %, der Anteil an Diabetikern

28 % vs. 30 % und an Patienten mit Hypertonie 58 % vs. 56 % (DES-Gruppe vs. Bypass-Gruppe). In sieben DES-Patienten vs. in keinem Bypass-Patient wurde eine intraaortale Ballonpumpe angewendet ( $p < 0,05$ ).

Der mittlere Follow-up betrug zwölf Monate. Die Mortalität war niedrig in den beiden Gruppen (zwei Bypass-Patienten vs. ein DES-Patient). Die Reinterventionsrate war signifikant höher in der DES-Gruppe (9 % vs. 0 %,  $p < 0,001$ ). Von neun Revaskularisationen in der DES-Gruppe waren sieben perkutane Interventionen (davon zwei im Bereich der LAD-Arterie) und zwei chirurgische Eingriffe. Angina Pectoris trat bei 32 % Patienten der DES-Gruppe vs. 1 % der Bypass-Gruppe auf ( $p < 0,001$ ). Die Behandlung mit DES war die einzige unabhängige Einflussgröße in einem multivariaten Regressionsmodell sowohl für wiederholte Angina Pectoris und als auch für Reinterventionen.

► In einer weiteren Publikation wurden Ergebnisse zum Vergleich der gleichen Technologien (Sirolimus freisetzende Stents vs. OPCAB) präsentiert, allerdings für Patienten, die in der Zeit bis Dezember 2003 behandelt wurden (Moshkovitz et al.<sup>111</sup>). Bis zu diesem Zeitpunkt wurden bereits 354 Patienten mit Stenose der LAD-Arterie chirurgisch mit Bypässen und 186 perkutan mit DES revaskularisiert (bei Läsionen der non-LAD-Arterie durfte PTCA mit und ohne BMS durchgeführt werden). Nach dem „Matching“-Verfahren wurden zwei relativ gleiche Gruppen je 116 Patienten gebildet.

Der Frauenanteil lag in beiden Gruppen bei 15 %, der Anteil an Patienten über 70 Jahre bei 21 %, der Anteil an Diabetikern bei 28 % und an Patienten mit Hypertonie bei 49 % (DES-Gruppe) bzw. 56 % (Bypass-Gruppe). Zwar waren die Anteile der Patienten mit Ein-, Zwei- und Dreifäßerkrankungen fast gleich, es wurden aber in der Bypass-Gruppe signifikant häufiger gleichzeitig drei Gefäße revaskularisiert (36 vs. 16,  $p < 0,01$ ). Die Bypass-Gruppe hatte einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit altem Herzinfarkt (48 % vs. 35 %,  $p < 0,05$ ). In 38 % der Bypass-Patienten wurden bilaterale Bypässe und in 22 % DES-Patienten gleichzeitig zwei Cypher-Stents eingesetzt. In fünf DES-Patienten vs. in keinem Bypass-Patient wurde die intraaortale Ballonpumpe angewendet ( $p < 0,05$ ).

Der mittlere Follow-up betrug zwölf Monate (Spannweite sechs bis 28 Monate). Die Mortalität war nach wie vor niedrig in den beiden Gruppen (zwei Bypass-Patienten vs. ein DES-Patient, der Unterschied war nicht signifikant). Eine Angiografie wurde bei 18 Patienten der DES-Gruppe und neun Patienten der Bypass-Gruppe indiziert. Die Reinterventionsrate lag signifikant höher in der DES-Gruppe (10,3 % vs. 2,6 %,  $p < 0,05$ ). Von zwölf Revaskularisationen in der DES-Gruppe waren zehn perkutane Interventionen (davon drei im Bereich der LAD-Arterie) und zwei chirurgische Eingriffe. Vier dieser Revaskularisationen waren wegen Restenosen der gestenteten Läsionen und acht wegen Läsionen in nicht behandelten Bereichen. Alle drei Revaskularisationen in der Bypass-Gruppe erfolgten perkutan und betrafen nicht den Bereich der LAD-Arterie. Angina Pectoris trat bei 31 % Patienten der DES-Gruppe vs. 11 % der Bypass-Gruppe auf ( $p < 0,001$ ). Dem entsprechend lag bei Bypass-Patienten signifikant häufiger ein anginafreies Überleben nach 18 Monaten (86 % vs. 41 %,  $p < 0,001$ ) und ein reinterventionsfreies Überleben (93 % vs. 84 %,  $p < 0,01$ ). Die Behandlung mit DES war die einzige unabhängige Einflussgröße in einem multivariaten Regressionsmodell sowohl für wiederholte Angina Pectoris und als auch für Reinterventionen.

► Eine Publikation betrachtet Ergebnisse des Einsatzes von Sirolimus freisetzenden Stents vs. MIDCAB für Revaskularisationen der LAD-Arterie (Ben-Gal et al.<sup>9</sup>). Beim MIDCAB Eingriff wurde LIMA und LAD-Arterie am schlagenden Herzen mit Polypropylnaht und unter mechanischer Stabilisierung verbunden. Die Patienten wurden in der Zeit von Mai 2002 bis Dezember 2003 behandelt, 104 Patienten durch MIDCAB und 272 Patienten perkutan mit DES. Nach dem „Matching“-Verfahren wurden zwei relativ gleiche Gruppen je 83 Patienten gebildet.

Der Frauenanteil lag in beiden Gruppen bei 21 %, der Anteil an Patienten über 70 Jahren bei 39 %, der Anteil an Diabetikern bei 29 % und an Patienten mit Hypertonie bei 47 % (DES-Gruppe) bzw. 55 % (MIDCAB-Gruppe). Die Anteile der Patienten mit Ein-, Zwei- bzw. Dreifäßerkrankungen waren in den beiden Gruppen identisch (nur zwei non-LAD-Läsionen wurden zusätzlich revaskularisiert, beide in der DES-Gruppe). Die Bypass-Gruppe hatte einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit totalen Verschlüssen (24,1 % vs. 2,4 %,  $p < 0,001$ ).

Der mittlere Follow-up betrug 22,5 Monaten (Spannweite sechs bis 33 Monate). Insgesamt sind fünf Bypass-Patienten und ein DES-Patient während des Follow-up gestorben, zwei vs. fünf Patienten

erlitten einen Herzinfarkt (Unterschiede nicht signifikant). Angina Pectoris trat bei 35 % Patienten der DES-Gruppe vs. 8 % der Bypass-Gruppe auf ( $p < 0,001$ ). Von 14 Revaskularisationen in der DES-Gruppe waren elf perkutane Interventionen (davon sieben im Bereich der LAD-Arterie) und drei chirurgische Eingriffe. Es gab drei Revaskularisationen in der Bypass-Gruppe (alle PTCA), davon eine im Bereich der LAD-Arterie. Die Reinterventionsrate lag signifikant höher in der DES-Gruppe (16,8 % vs. 3,6 %,  $p < 0,01$ ). MACE (kardiale Todesfälle, Herzinfarkte oder Reinterventionen) traten signifikant häufiger in der DES-Gruppe als in der Bypass-Gruppe auf (20,5 % vs. 7,2 %,  $p < 0,05$ ). Entsprechend signifikant höher bei Bypass-Patienten fanden sich anginafreies Überleben und MACE-freies Überleben nach 24 Monaten (87 % vs. 57 %,  $p < 0,01$  und 95 % vs. 79 %,  $p < 0,01$ ), reinterventionsfreies Überleben war nicht signifikant unterschiedlich (92 % vs. 82 %, NS). Die Behandlung mit DES war eine unabhängige Einflussgröße in einem multivariaten Regressionsmodell für MACE.

► In einer weiteren Publikation wurden Ergebnisse zum Vergleich des Einsatzes von Sirolimus freisetzenden Stents vs. CABG-Operationen mit bilateralem Grafting (d. h. mit Einbeziehung von beiden inneren Brustwandarterien) für Patienten mit Mehrgefäßerkrankung ausgewertet, die in der Zeit von Januar 2002 Juni 2004 an den israelischen medizinischen Zentren revaskularisiert wurden (Herz et al.<sup>68</sup>). Bis zu diesem Zeitpunkt wurden bereits insgesamt 630 Patienten chirurgisch mit bilateralen Bypassen und 138 perkutan mit DES bei Mehrgefäßerkrankungen behandelt. Nach dem „Matching“-Verfahren für Alter, Geschlecht, Ausprägung der Herzkranzgefäßerkrankung, Auswurf-fraktion des linken Herzens und Herzinsuffizienz wurden zwei relativ gleiche Gruppen je 113 Patienten gebildet.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 60 Jahre. Der Frauenanteil lag in beiden Gruppen bei 4 %, der Anteil an Patienten von über 70 Jahren bei 19 %, der Anteil an Diabetikern bei 35 % und an Patienten mit Hypertonie bei 68 %. Bypass-Patienten hatten signifikant häufiger LMCA-Läsionen und wurden signifikant häufiger Dreifgefäßrevaskularisationen unterzogen. In vier DES-Patienten vs. in keinem Bypass-Patient wurde eine intraaortale Ballonpumpe angewendet ( $p < 0,05$ ).

Das mittlere Follow-up betrug 16 Monate (Spannweite sechs bis 34 Monate). Die Mortalität war niedrig in den beiden Gruppen, ein Bypass vs. drei DES-Patienten (Unterschied nicht signifikant). Zwei DES-Patienten vs. ein Bypass-Patient erlitten einen nicht tödlichen Herzinfarkt. Angiografie wurde in 22 Patienten der DES-Gruppe und zehn Patienten der Bypass-Gruppe indiziert. Die Reinterventionsrate lag signifikant höher in der DES-Gruppe (14,2 % vs. 5,3 %,  $p < 0,05$ ). Von 16 Revaskularisationen in der DES-Gruppe waren 15 perkutane Interventionen (davon acht in mit Cypher-Stents revaskularisiertem Bereich, Zielgefäßrevaskularisationen) und ein chirurgischer Eingriff. In der Bypass-Gruppe wurden sechs Interventionen durchgeführt, fünf perkutan und eine chirurgisch. Drei von sechs durchgeführte Revaskularisationen betrafen die mit IMA versorgten Gefäße (Zielgefäßrevaskularisationen) und drei nicht mit IMA versorgte Gefäße. Angina Pectoris trat bei 28 % Patienten der DES-Gruppe vs. 12 % der Bypass-Gruppe auf ( $p < 0,01$ ). Dementsprechend häufiger traten bei Bypass-Patienten sowohl anginafreies Überleben (88 % vs. 72 %,  $p < 0,001$ ) als auch reinterventionsfreies Überleben auf (96 % vs. 87 %,  $p < 0,01$ ). Wiederum war die Behandlung mit DES in einem multivariaten Regressionsmodell die einzige unabhängige Einflussgröße nach Adjustierung für Störfaktoren sowohl für wiederholte Angina Pectoris und als auch für Reinterventionen.

► Im gleichen Zeitraum wurden 95 der DES-Patienten gleichzeitig mindestens zwei Stents eingesetzt. Nach dem „Matching“-Verfahren für Alter, Geschlecht und Ausprägung der Herzkranzgefäßkrankheit wurden 87 dieser Patienten in einer weiteren Publikation mit der gleichen Zahl der Bypass-Patienten verglichen (Herz et al.<sup>65</sup>).

Der Anteil an Bypass-Patienten von über 70 Jahren lag bei 16 %, der Frauenanteil bei 7 %, der Anteil an Diabetikern bei 39 % (Bypass-Gruppe) vs. 45 % (DES-Gruppe) und der Anteil an Patienten mit Hypertonie entsprechend bei 60 % vs. 64 %. Der Anteil an LMCA-Läsionen war signifikant höher bei Bypass-Patienten (29 % vs. 4 %,  $p < 0,001$ ). Zwar waren die Anteile der Patienten mit Zwei- bzw. Dreifgefäßerkrankungen gleich, es wurden aber in der Bypass-Gruppe signifikant häufiger gleichzeitig drei oder mehr Gefäße, Bifurkationen sowie totale Gefäßverschlüsse revaskularisiert (56 % vs. 24 %,  $p < 0,001$ , 23 % vs. 2 %,  $p < 0,05$  und 30 % vs. 12 %,  $p < 0,01$ ). In dieser Analyse wurden bei Bypass-Patienten mehr intraaortale Ballonpumpen angewendet, vier Bypass-Patienten vs. kein DES-Patient ( $p < 0,05$ ).



Der mittlere Follow-up betrug zwölf Monate (Spannweite sechs bis 34 Monate). Die Mortalität war niedrig in den beiden Gruppen (kein Bypass vs. zwei DES-Patienten), einen nicht tödlichen Herzinfarkt erlitt jeweils ein Patient in jeder Gruppe im Follow-up. Eine Angiografie wurde bei 15 Patienten der DES-Gruppe und bei sieben Patienten der Bypass-Gruppe indiziert. Alle zehn Revaskularisationen in der DES-Gruppe waren perkutane Interventionen (davon fünf in mit Cypher-Stents revaskularisiertem Bereich, Zielgefäßrevaskularisationen). In der Bypass-Gruppe wurden fünf Interventionen durchgeführt, alle perkutan. Die Reinterventionsrate unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (12,5 % vs. 5,7 %). Angina Pectoris trat bei 29,9 % Patienten der DES-Gruppe vs. 12,6 % der Bypass-Gruppe auf ( $p < 0,01$ ). Wiederum lagen sowohl anginafreies Überleben (86 % vs. 65 %,  $p < 0,001$ ) als auch reinterventionsfreies Überleben (96 % vs. 88 %,  $p < 0,01$ ) signifikant höher bei Bypass-Patienten. Die Behandlung mit DES erschien erneut als die einzige unabhängige Einflussgröße in einem multivariaten Regressionsmodell sowohl für wiederholte Angina Pectoris als auch für die Reinterventionen.

► Die letzte Publikation fokussierte ausschließlich auf mit DES-Implantation oder CABG behandelte Patienten mit Diabetes mellitus (Ben-Gal et al.<sup>10</sup>). In der Zeit zwischen Januar 2002 und Januar 2005 wurden 342 Patienten chirurgisch mit Bypassen und 176 perkutan mit DES revaskularisiert. Nach dem „Matching“-Verfahren für Alter, Geschlecht, rechtsseitige Revaskularisation und Ausprägung der Herzkranzgefäßkrankung wurden zwei relativ gleiche Gruppen je 86 Patienten gebildet.

Der Anteil an Patienten von über 70 Jahren lag in beiden Gruppen bei 29 %, der Frauenanteil bei 22 % und der Anteil an Patienten mit Hypertonie bei 70 %. Bypass-Patienten hatten signifikant häufiger LMCA-Läsionen (15 % vs. 2 %,  $p < 0,01$ ). In der Bypass-Gruppe wurde signifikant häufiger gleichzeitig drei oder mehr Gefäße, Bifurkationen sowie totale Gefäßverschlüsse revaskularisiert (31 % vs. 10 %,  $p < 0,001$ , 19 % vs. 6 %,  $p < 0,01$  und 27 % vs. 5 %,  $p < 0,01$ ), obwohl die Anteile an Patienten mit Ein-, Zwei- bzw. Dreifäßkrankungen gleich waren. Der Anteil an Patienten mit niedriger Auswurfraction des Herzens war ebenfalls höher in der Bypass-Gruppe (12 % vs. 0 %,  $p < 0,001$ ), dagegen war der Anteil an Patienten mit ISR höher in der DES-Gruppe (17 % vs. 6 %,  $p < 0,01$ ).

Der mittlere Follow-up betrug 18 Monate (Spannweite sechs bis 54 Monate). Insgesamt starben zwei Patienten in jeder Gruppe. Einen nicht tödlichen Herzinfarkt erlitten zwei Patienten in der CABG- und vier in der DES-Gruppe. Eine Angiografie wurde in 20 Patienten der DES-Gruppe und sieben Patienten der Bypass-Gruppe indiziert. Von 25 Revaskularisationen in der DES-Gruppe waren 23 perkutane Interventionen (davon 15 in durch Cypher-Stents revaskularisiertem Bereich) und zwei chirurgische Eingriffe. In der Bypass-Gruppe wurden fünf Interventionen durchgeführt, drei dieser Revaskularisationen betrafen die mit IMA versorgten Gefäße. Die Reinterventionsrate unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen (29,1 % vs. 5,8 %,  $p < 0,001$ ). Angina Pectoris trat bei 40 % der Patienten der DES-Gruppe vs. 15 % der Bypass-Gruppe auf ( $p < 0,01$ ). Zweijähriges anginafreies Überleben (87 % vs. 55 %,  $p < 0,001$ ) und reinterventionsfreies Überleben (94 % vs. 76 %,  $p < 0,05$ ) lagen signifikant höher bei Bypass-Patienten. MACE (Todesfälle, Herzinfarkte und Revaskularisationen) traten insgesamt signifikant häufiger bei DES-Patienten auf (23 % vs. 9 %,  $p < 0,01$ ). Auch bei dieser Auswertung erschien die Behandlung mit DES als einzige unabhängige Einflussgröße in einem multivariaten Regressionsmodell sowohl für wiederholte Angina Pectoris und als auch für Reinterventionen.

### **Studie im Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Kalifornien**

#### *Patienten und Interventionen*

Seit April 2003 bis zum Auswertungszeitpunkt (in der Publikation unklar) wurden im Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Kalifornien, insgesamt 195 Patienten mit LMCA-Stenose behandelt (Lee et al.<sup>93</sup>). Die Entscheidung für eine der Prozeduren wurde gemeinsam von den Herzchirurgen und interventionellen Kardiologen nach Abwägung aller relevanten Faktoren und mit Zustimmung der Patienten getroffen. 22 dieser Patienten hatten eine gleichzeitige Klappenchirurgie und wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Aus 173 der in die Analyse einbezogenen Patienten wurden 50 mit DES (42 Sirolimus, acht Paclitaxel) und 123 mit CABG (alle am stillgelegten Herzen) behandelt.

Beim Stenting wurde Hochdruckdilatation (16 atm), intravaskulärer Ultraschall (in 74 % der Patienten), Postdilatation mit zusätzlichen Ballonen und intraaortale Ballonpumpe (in 64 % der Patienten)

verwendet. Die Patienten erhielten Clopidogrel für die Dauer von mindestens sechs Monaten nach der Intervention. Bei Stenosen ohne Einbeziehung von Bifurkationen wurde ein Stent eingesetzt. Bei distalen Stenosen mit Einbeziehung von Bifurkationen (60 % der Patienten) wurde in 33 % der Patienten ebenfalls ein einzelner Stent eingesetzt. Im Durchschnitt wurden 2,5 Stents pro Patient mit einem durchschnittlichen Diameter von 3,7 mm und einer durchschnittlichen Gesamtlänge von 43,2 mm eingesetzt. Es wurde eine standardisierte CABG-Technik am stillgelegten Herzen mit Einbeziehung der LIMA für die Revaskularisation der LAD-Arterie (96 % der Patienten) verwendet. Im Durchschnitt wurden 3,0 Bypässe pro Patient eingesetzt.

In der CABG-Gruppe waren signifikant mehr Frauen (50 % vs. 24 %), sie litten signifikant häufiger an Niereninsuffizienz (16 % vs. 5 %) und an instabiler Angina Pectoris (46 % vs. 25 %) als Patienten in der DES-Gruppe und hatten signifikant höhere Werte am „Parsonnet Score“, Skala zur Einschätzung des Risikos für einen Todesfall innerhalb von 30 Tagen nach CABG (18,3 vs. 13,7). Das Durchschnittsalter der Patienten (72 vs. 70 Jahre), der Anteil an Diabetikern (36 % vs. 31 %) und an Patienten mit Hypertonie (88 % vs. 81 %) sowie die durchschnittliche linksventrikuläre Auswurfraction (51 % vs. 52 %) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Studiengruppen.

### *Ergebnisse*

In neun (18 %) Patienten in der DES-Gruppe wurde nach Konsultation mit den Herzchirurgen eine anschließende CABG durchgeführt.

Innerhalb der 30 ersten Tage nach der Intervention sind 5 % CABG-Patienten vs. 2 % DES-Patienten gestorben (Unterschied nicht signifikant) und 17 % vs. 2 % Patienten erlebten insgesamt einen MACCE (Major adverse cardiac and cerebrovascular event: Todesfall, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Revaskularisation,  $p < 0,01$ ). Herzinfarkte, zerebrovaskuläre Ereignisse, ventrikuläre Tachykardien oder Defibrillation ereigneten sich ausschließlich in der CABG-Gruppe (entsprechend bei 2 %, 8 % und 9 % der Patienten, Ergebnisse signifikant unterschiedlich für alle Endpunkte außer Herzinfarkt). 7 % der Patienten in der CABG-Gruppe benötigten eine wiederholte Operation wegen Blutungen. Die Verweildauer im Krankenhaus war signifikant kürzer in der DES- als in der CABG-Gruppe (3,9 vs. 7,6 Tage).

Der mittlere Follow-up betrug 6,7 Monate in der CABG-Gruppe und 5,6 Monate in der DES-Gruppe (Unterschied nicht signifikant, schiefe Verteilung). Das Überleben generell, das MACCE-freie Überleben und das Überleben ohne Revaskularisationen waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den CABG- und DES-Gruppen nach sechs Monaten (87 % vs. 96 %, 83 % vs. 89 % und 99 % vs. 93 %) und nach einem Jahr (85 % vs. 96 %, 75 % vs. 83 % und 95 % vs. 87 %). Das Überleben ohne Herzinfarkt oder Schlaganfall nach sechs Monaten und nach einem Jahr waren signifikant niedriger in der CABG-Gruppe als in der DES-Gruppe (83 % vs. 96 % und 79 % vs. 96 %, beide  $p < 0,05$ ). Die Rate an angiografischen Untersuchungen im Follow-up lag in der DES-Gruppe bei 42 % (21 Patienten, entsprechende Daten für CABG-Gruppe fehlen).

Als signifikante Prädiktoren von MACCE erwiesen sich in der multivariaten Datenanalyse „Parsonnet score“ mit der Effektstärke 1,1, „Diabetes mellitus“ mit 2,2 und CABG mit 2,8 (einbezogene Variablen: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, „Parsonnet score“, linksventrikuläre Auswurfraction, Niereninsuffizienz, Herzinfarkt und CABG/DES).

### **Studie im San-Raffaele Scientific Institute, Mailand, Italien**

#### *Patienten und Interventionen*

Bei dieser Studie handelt es sich um die Auswertung von Daten für alle Patienten mit LMCA-Stenose, die zwischen März 2002 und Juli 2004 im San-Raffaele Scientific Institute in Mailand mit DES oder CABG behandelt wurden (Chieffo et al.<sup>24</sup>). Die Entscheidung für eine der Prozeduren wurde von den Ärzten und/oder Patienten getroffen.

Insgesamt wurden 249 Patienten behandelt, 107 mit DES (55 Sirolimus, 52 Paclitaxel) und 142 mit CABG (86 am stillgelegten und 56 am schlagenden Herzen). Das Ziel der DES-Implantation war die gesamte Bedeckung der LMCA-Stenose. In 74 % der Patienten in der DES-Gruppe wurden beide Gefäßäste gestentet, in 21 % intraaortale Ballonpumpe angewendet, fast 70 % erhielten zwei Thrombozyteaggregationshemmer bis zu einem Jahr als Begleittherapie. Es liegen keine weiteren Angaben zur Technologie der durchgeführten CABG-Prozeduren vor.

Die Patienten in der CABG-Gruppe waren im Durchschnitt signifikant älter (68 vs. 64 Jahre), litten signifikant häufiger an Hypertonie (76 % vs. 59 %) und an Niereninsuffizienz (8 % vs. 2 %) als Patienten in der DES-Gruppe. Sie hatten zwar nicht signifikant aber deutlich häufiger Diabetes mellitus (23 % vs. 19 %) und deutlich seltener instabile Angina Pectoris (22 % vs. 32 %) sowie signifikant häufiger Läsionen im RCA-Gebiet (69 % vs. 40%). Die linksventrikuläre Auswurfraction (52 % vs. 52 %) und der Wert auf dem „Euroscore“, Skala zur Einschätzung des Risikos für einen Todesfall innerhalb von 30 Tagen nach CABG (4,4 vs. 4,3), waren in den Studienarmen ziemlich gleich. Der Patientenanteil mit distaler LMCA-Stenose betrug in der DES-Gruppe 81 %, der durchschnittliche Referenzdurchmesser lag bei 3,3 mm. Der Geschlechtsanteil in den jeweiligen Gruppen bleibt aus der Publikation heraus unklar.

### *Ergebnisse*

Drei Patienten der CABG-Gruppe sind innerhalb der Krankenhausbehandlung gestorben, zwei erlitten einen Schlaganfall und jeweils drei Zielläsion- bzw. Zielgefäßrevaskularisationen vs. kein Patient in der DES-Gruppe (Unterschiede nicht signifikant). Insgesamt erlitten zehn Patienten in der DES-Gruppe (9,3 %) und 27 in der CABG-Gruppe (26,1 %) einen Herzinfarkt ( $p < 0,001$ ), davon fünf in der CABG-Gruppe einen Q-Wellen-Infarkt.

In der Zeit bis zur Follow-up Untersuchung nach zwölf Monaten sind drei Patienten in der DES-Gruppe vs. neun in der CABG-Gruppe gestorben, ein vs. zwei Patienten erlitten einen Herzinfarkt und jeweils ein Patient einen Schlaganfall (alle Unterschiede nicht signifikant). Die Zielläsion- und Zielgefäßrevaskularisationen traten in der DES-Gruppe signifikant häufiger auf (15,8 % vs. 3,6 % und 19,6 % vs. 3,6 %). Die Rate der angiografischen Untersuchung im Follow-up war in der DES-Gruppe ebenfalls signifikant höher (85 % vs. 6 %) und nur die Hälfte der Zielgefäßrevaskularisationen in der DES-Gruppe vs. alle in der CABG-Gruppe waren klinisch indizierte Interventionen (10 % vs. 4 %).

Bei der Datenauswertung in dieser nicht-randomisierten Studie wurde zur Minimierung des Selektionsbias durch unterschiedliche Patientencharakteristika in den Studiengruppen eine sogenannte „Propensity Score Analysis“, d. h. „Neigungsskala Analyse“ verwendet. Sowohl nicht adjustierte als auch mithilfe dieser Analyse adjustierte Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion der Rate an kombinierten Ereignissen „Todesfall oder Herzinfarkt“ sowie „Todesfall oder Herzinfarkt oder Schlaganfall“ aber eine signifikante Steigerung der Rate an Zielgefäßrevaskularisationen bei Anwendung von DES im Vergleich zu CABG (nicht adjustierte 95 %-CI für Odds-Ratios entsprechend 0,048 bis 0,580, 0,102 bis 0,617 und 1,321 bis 8,960; adjustierte 95 %-CI für Odds-Ratios entsprechend 0,078 bis 0,597, 0,180 bis 0,819 und 1,486 bis 14,549).

### **Studie an der Universität Bologna, Bologna, Italien**

#### *Patienten und Interventionen*

Diese Auswertung von Daten an der Universität Bologna betrifft Ergebnisse zum Vergleich von PCI und CABG-Operation bei Patienten mit LMCA-Stenose, bei denen Interventionen seit Januar 2002 bis Juni 2005 an der Universitätsklinik durchgeführt wurden (Palmerini et al.<sup>120</sup>). Die Entscheidung für eine der Prozeduren wurde von den Ärzten (Einigung zwischen interventionellen Kardiologen und Herzchirurgen) oder Patienten getroffen.

Insgesamt wurden in dieser Zeit 157 Patienten durch perkutane Angioplastie behandelt, davon 94 mit DES (64 Taxus, 30 Cypher) und 154 durch CABG-Operation (davon 15 am stillgelegten Herzen).

Die meisten Angaben zum Vergleich der Gruppen werden in der Publikation für die zusammengesetzte Gruppe von Patienten nach PCI mit und ohne DES-Implantation gemacht.

Die Patienten in der CABG-Gruppe waren im Durchschnitt signifikant jünger (69 vs. 73 Jahre) und hatten signifikant niedrigere Werte auf den beiden Skalen zur Einschätzung des Risikos für einen Todesfall innerhalb von 30 Tage nach CABG, „Personnet-Score“ und „Euroscore“ (12,5 vs. 16,5 und 5 vs. 6) als in der gesamten PCI-Gruppe. Die CABG-Gruppe wies einen signifikant niedrigeren Anteil an Patienten mit linksventrikulärer Auswurfraction unter 30 % (4 % vs. 12 %) sowie an Patienten mit LMCA plus Dreifäßkrankung als die PCI-Gruppe auf. Bei den CABG-Patienten zeichneten sich außerdem ein signifikant größerer Gefäßdurchmesser sowie eine signifikant kürzere Länge der Stenosen ab.

Der Frauenanteil in den Gruppen (CABG vs. PCI) lag bei 24 % vs. 30 %, der Anteil an Diabetikern bei 25 % vs. 26 % und an Patienten mit Hypertonie bei 73 % und 69 %. Anteile an Patienten mit ostialen, medialen und Bifurkation-Läsionen der LMCA waren nicht signifikant unterschiedlich, ebenso der Anteil an Patienten mit chronischen Totalverschlüssen.

### *Ergebnisse*

Der durchschnittliche (Median) Follow-up betrug 417 Tage (Spannweite 105 bis 730 Tage). Die Mortalitätsraten und die Raten an Herzinfarkten waren relativ gleich in den beiden Gruppen (12,3 % vs. 11,7 % und 4,5 % vs. 5,3 %, beide NS). Eine angiografische Untersuchung im Follow-up wurde bei vier CABG-Patienten und bei 104 (66 %) PCI-Patienten durchgeführt (davon bei 25 ohne Symptomatik). Das MACE-freie Überleben (keine Todesfälle, Herzinfarkte oder Revaskularisationen) lag bei CABG-Patienten durch niedrigere Revaskularisationsrate signifikant höher als bei DES-Patienten (85 % vs. 55 %,  $p < 0,001$ ; Zahlen fehlen, Daten abgeleitet aus der Abbildung).

## **6.4.2.4 Informationssynthese**

### **Ergebnisse des stationären Aufenthalts**

Über Ereignisse im Krankenhaus nach einer DES-Implantation liegen ausführliche Ergebnisse aus zwei Registern für mehr als 400.000 Patienten sowie aus einigen Kohortenstudien vor.

Die Mortalitätsrate war anhand der Registerdaten<sup>132, 174</sup> mit 0,2 bis 0,7 % ziemlich niedrig, für einzelne Indikationen, wie bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und bei Patienten mit chronischen Totalverschlüssen mit 2,9 bzw. 2,5 %, etwas höher. Herzinfarktraten im Krankenhaus lagen je nach Indikation mit 0,5 bis 1,4 % niedrig, ebenso die Raten an Bypass-Revaskularisationen, mit 0,2 bis 0,4 %. Bei 0,3 % der Patienten wurden Stentthrombosen registriert und bei 2,1 % der Patienten dringliche perkutane Revaskularisationen durchgeführt (für diese Ereignisse stehen Daten ausschließlich aus dem Deutschen Cypher-Register zur Verfügung).

In den Kohortenstudien lagen die Ereignisraten nach einer DES-Implantation ebenfalls niedrig. Bei Patienten mit isolierter hochgradiger Stenose der proximalen LAD-Arterie gab es bei insgesamt kleiner Patientenanzahl (keine Daten aus der Studie an israelischen medizinischen Zentren präsentiert) nur einzelne Ereignisse in den beiden Gruppen<sup>74, 93</sup>. Bei LMCA-Läsionen sind nach Angaben aus zwei Studien mit entsprechenden Daten<sup>24, 93</sup> mehr Patienten nach einer CABG-Operation als nach einer DES-Implantation gestorben (NS), erlitten einen Herzinfarkt (signifikant in Chieffo et al.<sup>24</sup>), einen Schlaganfall (signifikant in Lee et al.<sup>93</sup>) oder eine Revaskularisation (NS). Die Rate der kombinierten Ereignisse Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Revaskularisation bei LMCA-Läsionen war in einer Studie (Lee et al.<sup>93</sup>) in der CABG-Gruppe signifikant höher.

Auch bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung sind mehr Patienten nach einer CABG gestorben (NS), erlitten einen Schlaganfall (NS) oder einen Herzinfarkt ( $p < 0,05$ ), davon fast alle einen Q-Wellen-Infarkt. Sowohl Bypass- als auch perkutane Revaskularisationen wurden allerdings bei mehr Patienten in der DES-Gruppe als in der CABG-Gruppe durchgeführt (beide NS). Kombinierte Endpunkte „Todesfall oder Schlaganfall oder Herzinfarkt“ und „Todesfall, Schlaganfall, Herzinfarkt oder Revaskularisation“ ereigneten sich bei CABG-Patienten signifikant häufiger als bei DES-Patienten (beide  $p < 0,05$ ). Daten für Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen stammen fast ausschließlich aus der ARTS-II Studie (Serruys et al.<sup>145</sup>), in der zweiten Studie (an israelischen medizinischen Zentren) gab es bei mehreren Auswertungen nur einzelne Ereignisse in den beiden Studiengruppen.

### **Ergebnisse im mittelfristigem Follow-up**

Es wurden insgesamt 14 Publikationen über sechs kontrollierte Kohortenstudien mit mittelfristigem Follow-up in die Auswertung einbezogen. Eine der eingeschlossenen Studien war von den Autoren als RCT angegeben und alle weiteren als retrospektive Vergleiche.

Die Angaben zu Populationen und Technologien in den publizierten kontrollierten Studien werden in Tabelle 4 dargestellt, Angaben zu methodischen Aspekten in Tabelle 5, signifikante mittelfristige Ergebnisse in den Studienpublikationen in Tabelle 6 und die indikationsspezifische Zusammenfassung signifikanter mittelfristiger Ergebnisse in Tabelle 7. Schätzungen der relativen Risiken für Todesfälle, Herzinfarkte, Revaskularisationen und MACE sind in Abbildung 2 bis Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 4: Populationen und Technologien in den publizierten kontrollierten Studien

Studie/Publication	Zeit- raum	Z (N)	Lokali- sation	N DES	DES Intervention	Clop. Dauer	N CABG	CABG Intervention
Seoul, Südkorea, Hong et al. <sup>74</sup>	03/03- 11/03	1	LAD	119	SES-115, PES- 28 (1,2/Pt)	6 Mo	70	MIDCAB, LIMA
ARTS-II, Europa, Serruys et al. <sup>145</sup>	02/03- 11/03	45	M-Gef	607	SES: 600 Pt (3,7/Pt)	8 Wo/≥ 6 Mo bei DM	602	On-Pump - 579 Pt
ARTS-II, Europa, Macaya et al. <sup>100</sup>	02/03- 11/03	45	M-Gef DM	159	SES (3,6/Pt)	≥ 6 Mo	96	On-Pump
SIMC, Israel, Herz et al. <sup>66</sup>	06/02- 06/03	2	LAD + nLAD	94	SES; + BMS, BA (nLAD)	3 Mo	94	OPCAB
SIMC, Israel, Herz et al. <sup>64</sup>	06/02- 06/03	2	LAD + nLAD	100	SES; + BMS, BA (nLAD)	3 Mo	100	OPCAB, BITA
SIMC, Israel, Moshkovitz et al. <sup>111</sup>	06/02- 12/03	2	LAD + nLAD	116	SES; + BMS, BA (nLAD)	3 Mo	116	OPCAB, ITA
SIMC, Israel, Ben-Gal et al. <sup>9</sup>	05/02- 12/03	2	LAD	83	SES	≥ 3 Mo	83	MIDCAB, LIMA
SIMC, Israel, Herz et al. <sup>68</sup>	01/02- 06/04	2	M-Gef	113	SES; + BMS, BA (nLAD)	3 Mo	113	BITA, OPCAB-55 %
SIMC, Israel, Herz et al. <sup>65</sup>	01/02- 06/04	2	M-Gef	87	≥ 2 SES; + BMS, BA (nLAD)	3 Mo	87	BITA, OPCAB-55 %
SIMC, Israel, Ben-Gal et al. <sup>10</sup>	01/02- 01/05	2	M-Gef, DM	86	SES; + BMS, BA (nLAD)	3 Mo	86	BITA-49 % OPCAB-72 %
Los Angeles, USA, Lee et al. <sup>93</sup>	04/03- k. A.	1	ULMCA	50	SES-42, PES-8 (2,5/Pt)	≥ 6 Mo	123	On-Pump, LIMA
Mailand, Italien, Chieffo et al. <sup>24</sup>	03/02- 07/04	1	ULMCA	107	SES-55, PES-52	k. A.	142	OPCAB-56
Bologna, Italien, Palmerini et al. <sup>120</sup>	01/02- 06/05	1	ULMCA	94	SES-30, PES-64	k. A.	154	OPCAB-15

ARTS = Arterial Revascularisation Therapies Study (Studiename). BA = Ballonangioplastie. BMS = Unbeschichteter metallischer Stent. BITA = Bilaterale interne Brustwandarteria. CABG = Koronararterien-Bypass. Clop. = Clopidogrel. DES = Medikamente freisetzender Stent. DM = Diabetes mellitus. ITA/IMA = Interne Brustwandarteria. k. A. = Keine Angaben. LAD = Left anterior descending. LITA/LIMA = Linke interne Brustwandarteria. LMCA = Linke Hauptstammarterie. M-Gef. = Mehrgefäßkrankheit. MIDCAB = Minimalinvasiver Koronararterien-Bypass. N = Anzahl. nLAD = Nicht LAD. OPCAB = Off-pump coronary artery bypass. PES = Paclitaxel-DES. SES = Sirolimus-DES. SIMC = Studie an israelischen medizinischen Zentren. ULMCA = Ungeschützte LMCA. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. Z. = Zentren.

Tabelle 5: Methodische Aspekte der publizierten kontrollierten Studien

Studie/Publication	Methodik	Sign. Unterschiede (DES vs. CABG)	MVD (%)	N Beh.Gef. (pro Pt.)	Ang-FU (%)
Seoul, Südkorea, Hong et al. <sup>74</sup>	Random.(?)	< Body-Mass-Index	k. A.	1,0 vs. 1,0	k. A.
ARTS-II, Europa, Serruys et al. <sup>145</sup>	Stratifizier.	> Alter, > DM, > Hypertonie, < p. MI, < sAP, > 3 VD, > Typ C	100 vs. 96	3,6 vs. 2,8	k. A.
ARTS-II, Europa, Macaya et al. <sup>100</sup>	Stratifizier.	> Hypertonie, < p. MI, < sAP, > Typ B2/C, > 3 VD	99 vs. 99	3,2 vs. ?	k. A.
SIMC, Israel, Herz et al. <sup>66</sup>	Matching	> p.PCI, < p.IABP, < CHF	60 vs. 59	1,34 vs 1,54	k. A.
SIMC, Israel, Herz et al. <sup>64</sup>	Keine	< Alter, < p. IABP, > p. PCI-LAD, < CHF, < 3 VD, < LMCA	63 vs. 100	1,45 vs. 2,7	k. A.
SIMC, Israel, Moshkovitz et al. <sup>111</sup>	Matching	< p. MI, < p. IABP	82 vs. 81	1,6 vs. 1,97	16 vs. 8
SIMC, Israel, Ben-Gal et al. <sup>9</sup>	Matching	> p. PCI-LAD, < Okkl.	48 vs. 48	1,0 vs. 1,0	k. A.
SIMC, Israel, Herz et al. <sup>68</sup>	Matching	< p. IABP, < LMCA	100 vs. 100	2,2 vs. 2,9	19 vs. 9
SIMC, Israel, Herz et al. <sup>65</sup>	Matching	< p. IABP, < LMCA, < Bifurk, > RCA, < Okkl.	100 vs. 100	2,2 vs. 2,7	17 vs. 8

**Fortsetzung Tabelle 5: Methodische Aspekte der publizierten kontrollierten Studien**

Studie/Publication	Methodik	Sign. Unterschiede (DES vs. CABG)	MVD (%)	N Beh.Gef. (pro Pt.)	Ang-FU (%)
SIMC, Israel, Ben-Gal et al. <sup>10</sup>	Matching	> ISR-LAD, < LVEF < 30 %, < LMCA, < Bifurk, < Okkl.	79 vs. 79	1,6 vs. 2,1	23 vs. 8
Los Angeles, USA, Lee et al. <sup>93</sup>	Keine	< Männer, > uAP, > chron. RF., > Pars. Score	k. A.	k.A.	42 vs. ?
Mailand, Italien, Chieffo et al. <sup>24</sup>	Prop. Score	< age, < Hypert., < RF, < RCA	k. A.	k.A.	85 vs. 6
Bologna, Italien, Palmerini et al. <sup>120</sup>	Keine	> age, > Pars. Score, > LVEF < 30 %, < RD, < DS, > LL	64 vs. 72	k.A.	66 vs. 3

Ang-FU = Angiografischer Follow-up. Beh.Gef. = Behandelte Gefäße. Bifurk = Bifurkationen. CABG = Koronararterien-Bypass. CHF = Kognitive Herzinsuffizienz. DM = Diabetes mellitus. DS = Durchmesserstenose. IABP = Intraaortale Ballonpumpe. ISR = In-Stent-Restenose. k. A. = Keine Angaben. LVEF = Linksventrikuläre Auswurfleistung des Herzens. MI = Myokardinfarkt. MVD = Mehrgefäßkrankheit. Okkl. = Okklusionen. p. = Vorherige. Pars. Score = Parsonnet Score. PCI = Perkutane koronare Intervention. Prop. Score = Propensity Score. Pt = Patienten. RCA = Right coronary arteria. RD = Referenzdurchmesser. RF = Niereninsuffizienz. sAP/uAP = Stabile/unstabile Angina Pectoris. SIMC = Studie an israelischen medizinischen Zentren. 3 VD = 3-Gefäßkrankheit. </> = Signifikant kleiner/größer. ? = unklar.

**Tabelle 6: Signifikante mittelfristige Ergebnisse in den Studienpublikationen**

Studie/Publication (Besonderheiten)	Signifikante mittelfristige Ergebnisse (DES vs. CABG)
Seoul, Hong et al. <sup>74</sup> (LAD, MIDCAB)	Keine nach 6 Mo (Angaben für ein signifikantes 95%-CI des RR für TLR entsprechen nicht den Angaben für 1 nicht-signifikanten p-Wert)
ARTS-II, Serruys et al. <sup>145</sup> (Mehrgefäßkrankung)	Mortalität: 1,0 % vs. 2,7 %, p < 0,05 (FU = 1 Jahr) Herzinfarkt: 1,3 % vs. 4,2 %, p < 0,05 (FU = 1 Jahr) Q-Wellen-Herzinfarkt: 0,8 % vs. 4,0 %, p < 0,05 (FU = 1 Jahr) Tod/MI/CVA: 3 % vs. 8 %, p < 0,05 (FU = 1 Jahr) Perkutane Revaskularisationsraten 6,4 % vs. 3,5 %, p < 0,05 (FU = 1 Jahr) Alle Revaskularisationen 8,5 % vs. 4,2 %, p < 0,05 (FU = 1 Jahr)
ARTS-II, Macaya et al. <sup>100</sup> (Mehrgefäßkrankung, Subgruppe mit DM)	Schlaganfall: 0,0 % vs. 5,2 %, p < 0,01 (FU = 1 Jahr) Tod/MI/CVA: 3,1 % vs. 10,4 %, p < 0,05 (FU = 1 Jahr) Perkutane Revaskularisationen: 10,1 % vs. 3,1 %, p < 0,05 (FU = 1 Jahr) Alle Revaskularisationen: 12,6 % vs. 4,2 %, p < 0,05 (FU = 1 Jahr)
SIMC, Herz et al. <sup>66</sup> (LAD + nLAD, OPCAB)	Angina Pectoris: 31 % vs. 11 %, p < 0,001 (mittl. FU = 18 Mo) Reinterventionenrate: 9,5 % vs. 2,1 %, p < 0,05 (mittl. FU = 18 Mo) Anginafreies Überleben: 68 % vs. 87 %, p < 0,01 (FU = 1 Jahr)
SIMC, Herz et al. <sup>64</sup> (LAD + nLAD, OPCAB, BITA)	Angina Pectoris: 32 % vs. 1 %, p < 0,001 (mittl. FU = 12 Mo) Reinterventionenrate: 9 % vs. 0 %, p < 0,001 (mittl. FU = 12 Mo)
SIMC, Moshkovitz et al. <sup>111</sup> (LAD + nLAD, OPCAB, ITA)	Angina Pectoris: 31 % vs. 11 %, p < 0,001 (mittl. FU = 12 Mo) Reinterventionenrate: 10,3 % vs. 2,6 %, p < 0,05 (mittl. FU = 12 Mo) Anginafreies Überleben: 41 % vs. 86 %, p < 0,001 (FU = 18 Mo) Reinterventionensfreies Überleben: 84 % vs. 93 %, p < 0,01 (FU = 18 Mo)
SIMC, Ben-Gal et al. <sup>9</sup> (LAD, MIDCAB)	Angina Pectoris: 35 % vs. 8 %, p < 0,001 (mittl. FU = 22,5 Mo) Reinterventionenrate: 16,8 % vs. 3,6 %, p < 0,01 (mittl. FU = 22,5 Mo) MACE: 20,5 % vs. 7,2 %, p < 0,05 (mittl. FU = 22,5 Mo) Anginafreies Überleben: 57 % vs. 87 %, p < 0,01 (FU = 2 Jahre) MACE-freies Überleben: 79 % vs. 95 %, p < 0,01 (FU = 2 Jahre)
SIMC, Herz et al. <sup>68</sup> (Mehrgefäßkrankung)	Angina Pectoris: 28 % vs. 12 %, p < 0,01 (mittl. FU = 16 Mo) Reinterventionenrate: 14,2 % vs. 5,3 %, p < 0,05 (mittl. FU = 16 Mo) Anginafreies Überleben: 72 % vs. 88 %, p < 0,001 (FU = 12 Mo) Reinterventionensfreies Überleben: 87 % vs. 96 %, p < 0,01 (FU = 12 Mo)
SIMC, Herz et al. <sup>65</sup> (Mehrgefäßkrankung, ≥ 2 DES/Pts)	Angina Pectoris: 29,9 % vs. 12,6 %, p < 0,01 (mittl. FU = 12 Mo) Anginafreies Überleben: 65 % vs. 86 %, p < 0,001 (FU = 12 Mo) Reinterventionensfreies Überleben: 88 % vs. 96 %, p < 0,05 (FU = 12 Mo)
SIMC, Ben-Gal et al. <sup>10</sup> (Mehrgefäßkrankung, Patienten mit DM)	Angina Pectoris: 40 % vs. 15 %, p < 0,01 (mittl. FU = 18 Mo) Reinterventionenrate: 29,1 % vs. 5,8 %, p < 0,001 (mittl. FU = 18 Mo) MACE: 23 % vs. 9 %, p < 0,01 (mittl. FU = 18 Mo) Anginafreies Überleben: 55 % vs. 87 %, p < 0,001 (FU = 2 Jahre) Reinterventionensfreies Überleben: 76 % vs. 94 %, p < 0,05 (FU = 2 Jahre)

Fortsetzung Tabelle 6: Signifikante mittelfristige Ergebnisse in den Studienpublikationen

Studie/Publikation (Besonderheiten)	Signifikante mittelfristige Ergebnisse (DES vs. CABG)
Los Angeles, Lee et al. <sup>93</sup> (uLMCA)	Überleben ohne MI/CVA: 96 % vs. 83 %, p < 0,05 (FU = 6 Mo) Überleben ohne MI/CVA: 96 % vs. 79 %, p < 0,05 (FU = 1 Jahr)
Mailand, Chieffo et al. <sup>24</sup> (uLMCA)	TVR: 19,6 % vs. 3,6 %, sign; TLR: 15,8 % vs. 3,6 %, sign (FU = 12 Mo) Tod/MI (addiert): 3,7 % vs. 7,8 %, p < 0,05 (FU = 12 Mo) Tod/MI/CVA (addiert): 4,6 % vs. 8,5 %, p < 0,05 (FU = 12 Mo)
Bologna, Palmerini et al. <sup>120</sup> (uLMCA)	MACE-freies Überleben: 55 % vs. 85 % (aus Abb.), p < 0,001 (FU = 2 Jahre) Revaskularisationsrate: 25 % vs. 5 % (aus Abb.), p < 0,001 (FU = 2 Jahre)

ARTS = Arterial Revascularisation Therapies Study (Studiename). CABG = Koronararterien-Bypass. CVA = Zerebrovaskuläres Ereignis. DM = Diabetes mellitus. FU = Follow-up. LAD = Left anterior descending. MACE = Schweres kardiovaskuläres Ereignis (Tod/MI/TVR). MI = Myokardinfarkt. MIDCAB = Minimalinvasiver Koronararterien-Bypass. nLAD = Nicht LAD. PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie. SIMC = Studie an israelischen medizinischen Zentren. TLR = Ziel-läsionrevaskularisation. TVR = Zielgefäßvasrevaskularisation. ULMCA = Ungeschützte linke Hauptstammarterie.

Review: DES vs. CABG  
Comparison: 01 DES vs. CABG  
Outcome: 01 Death

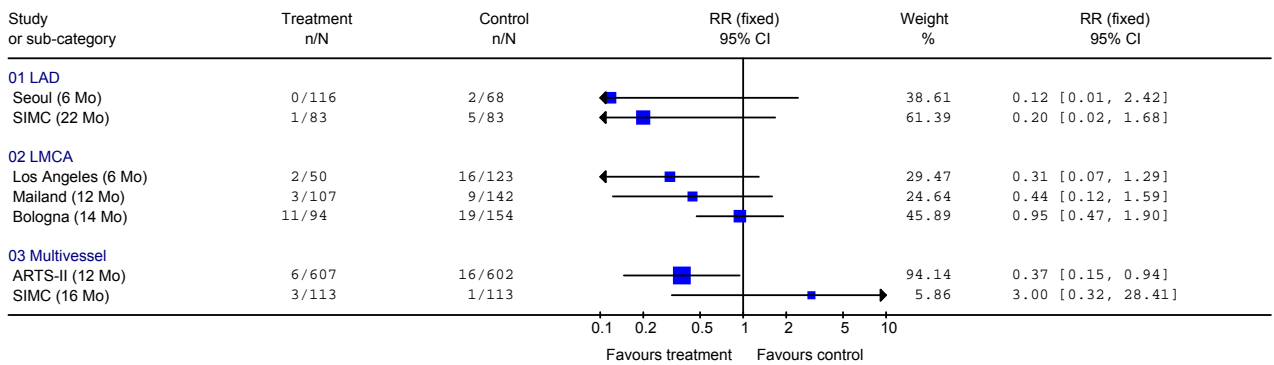


Abbildung 2: Schätzung der relativen Risiken DES vs. CABG für Mortalität

ARTS = Arterial Revascularisation Therapies Study. CABG = Koronararterien-Bypass. DES = Medikamente freisetzender Stent. LAD = Left anterior descending. LMCA = Linke Hauptstammarterie. RR = Relatives Risiko. SIMC = Studie an israelischen medizinischen Zentren.

Review: DES vs. CABG  
Comparison: 01 DES vs. CABG  
Outcome: 02 Myocardial Infarction

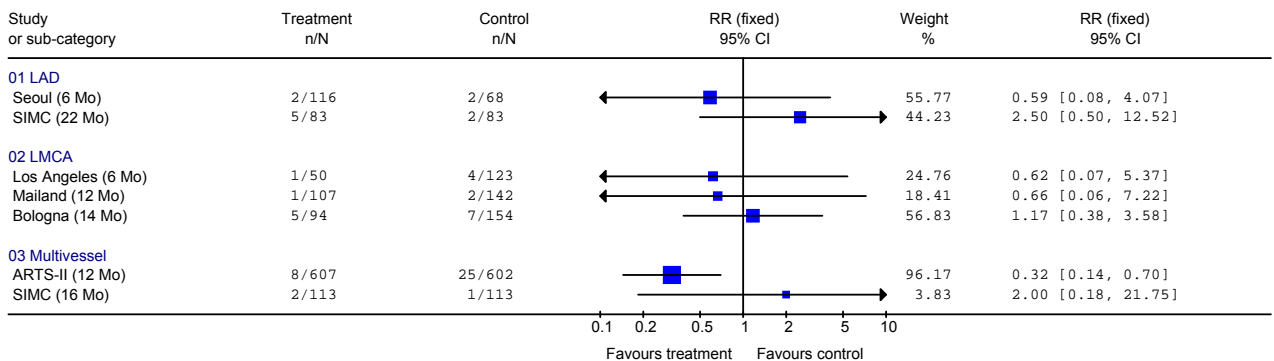


Abbildung 3: Schätzung der relativen Risiken DES vs. CABG für Myokardinfarktrate

ARTS = Arterial Revascularisation Therapies Study. CABG = Koronararterien-Bypass. DES = Medikamente freisetzender Stent. LAD = Left anterior descending. LMCA = Linke Hauptstammarterie. RR = Relatives Risiko. SIMC = Studie an israelischen medizinischen Zentren.

Review: DES vs. CABG  
 Comparison: 01 DES vs. CABG  
 Outcome: 08 All Revascularisations

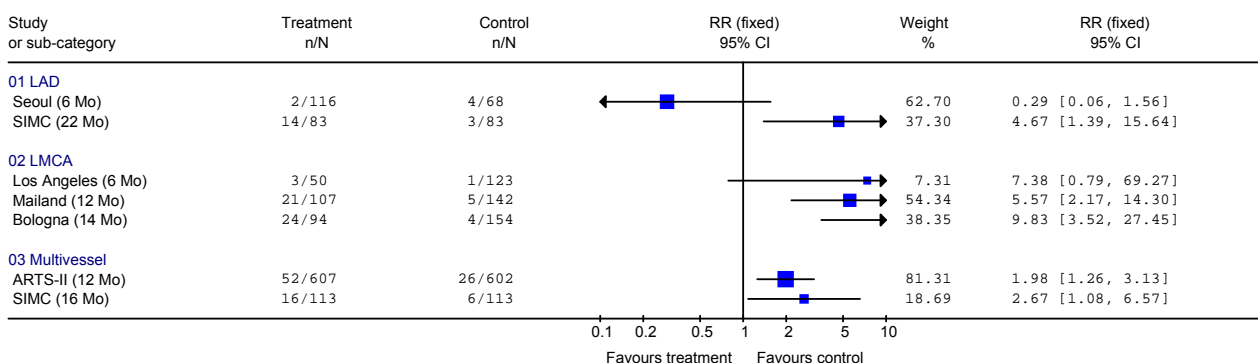


Abbildung 4: Schätzung der relativen Risiken DES vs. CABG für Revaskularisationsrate

ARTS = Arterial Revascularisation Therapies Study. CABG = Koronararterien-Bypass. DES = Medikamente freisetzender Stent. LAD = Left anterior descending. LMCA = Linke Hauptstammarterie. RR = Relatives Risiko. SIMC = Studie an israelischen medizinischen Zentren.

Review: DES vs. CABG  
 Comparison: 01 DES vs. CABG  
 Outcome: 09 MACE

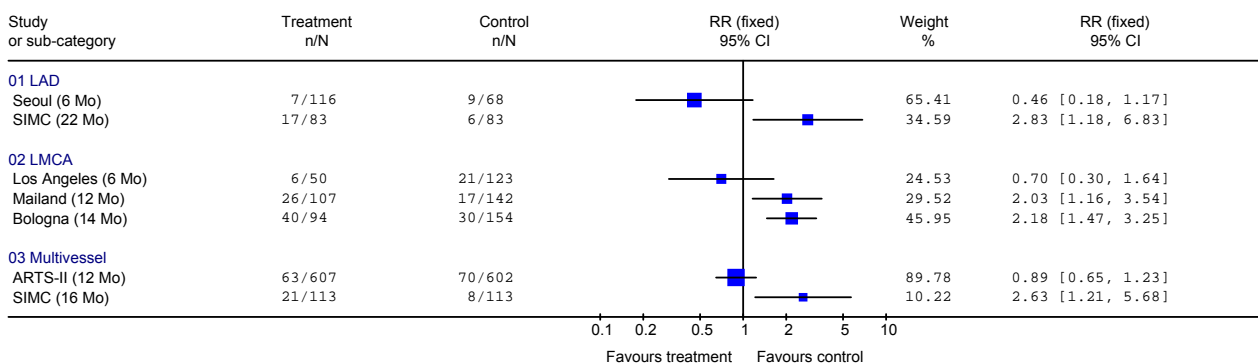


Abbildung 5: Schätzung der relativen Risiken DES vs. CABG für MACCE-Rate

ARTS = Arterial Revascularisation Therapies Study. CABG = Koronararterien-Bypass. DES = Medikamente freisetzender Stent. LAD = Left anterior descending. LMCA = Linke Hauptstammarterie. MACE = Major adverse cardiac or cerebral event, dt.: schweres kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis. RR = Relatives Risiko. SIMC = Studie an israelischen medizinischen Zentren.

Die einzige bislang publizierte randomisierte Studie<sup>74</sup> (allerdings fraglich, ob die Randomisierung ordnungsgemäß erfolgte, s. Diskussion) betrifft Patienten mit isolierter hochgradiger Stenose der proximalen LAD-Arterie. In der Untersuchung für die Zeit zwischen der Entlassung aus dem Krankenhaus und Untersuchung nach sechs Monaten zeigte sich in dieser kleinen Studie kein signifikanter Unterschied in den Ereignishäufigkeiten zwischen den beiden Interventionen. In mehreren Auswertungen der Daten aus der Studie an israelischen medizinischen Zentren<sup>9, 64, 66, 111</sup> für mehrere Patientensubgruppen und Off-Pump Technologiemodifikationen (darunter MIDCAB) lag die Reinterventionsrate bei durchschnittlichem Follow-up von zwölf bis 22,5 Monaten konsistent signifikant höher in der DES-Gruppe als in der Bypass-Gruppe (9,5 % vs. 2,1 %, p < 0,05, 9 % vs. 0 %, p < 0,001, 10,3 % vs. 2,6 %, p < 0,05 und 16,8 % vs. 3,6 %, p < 0,01). Angina Pectoris (31 % vs. 11 %, p < 0,001, 32 % vs. 1 %, p < 0,001, 31 % vs. 11 %, p < 0,001, 35 % vs. 8 %, p < 0,001) traten ebenfalls konsistent signifikant häufiger in der DES-Gruppe auf. Dem entsprechend signifikant seltener zeigte sich bei DES-Patienten in drei Auswertungen anginafreies Überleben in verschiedenen Follow-up bis zu zwei Jahren (68 % vs. 87 %, p < 0,01, 41 % vs. 86 %, p < 0,001 und 57 % vs. 87 %,



$p < 0,01$ ) und in einer Auswertung reinterventionsfreies Überleben nach 18 Monaten (84 % vs. 93 %,  $p < 0,01$ ). Die MACE-Rate (kardiale Todesfälle, Herzinfarkte oder Reinterventionen) war in einer Studie bei DES-Patienten nach 22,5 Monaten signifikant höher (20,5 % vs. 7,2 %,  $p < 0,05$ ), dagegen MACE-freies Überleben nach 24 Monaten signifikant niedriger (79 % vs. 95 %,  $p < 0,01$ ). Werden ausschließlich die Ergebnisse der Auswertung für Patientensubgruppe ohne Einsatz der PTCA mit und ohne BMS bei non-LAD-Läsionen betrachtet<sup>9</sup>, werden ähnliche Resultate beschrieben: signifikant höhere Reinterventionsrate (16,8 % vs. 3,6 %,  $p < 0,01$ ), Rate an Angina Pectoris (35 % vs. 8 %,  $p < 0,001$ ) und MACE-Rate (20,5 % vs. 7,2 %,  $p < 0,05$ ) bei durchschnittlichem Follow-up nach 22,5 Monaten sowie signifikant niedrigeres anginafreies Überleben (57 % vs. 87 %,  $p < 0,01$ ) und MACE-freies Überleben (79 % vs. 95 %,  $p < 0,01$ ) nach zwei Jahren.

Zu Interventionen bei ungeschützten LMCA-Läsionen stehen Publikationen über drei Kohortenstudien zur Verfügung<sup>24, 93, 120</sup>, mit insgesamt 251 durch DES-Implantation behandelten Patienten und einem Follow-up bis zwei Jahre. Die Ergebnisse dieser Studien waren ziemlich konsistent. In der Studie von Lee et al.<sup>93</sup> lag das Überleben ohne Herzinfarkt oder Schlaganfall nach sechs Monaten und nach einem Jahr in der DES-Gruppe signifikant höher als in der CABG-Gruppe (96 % vs. 83 % und 96 % vs. 79 %, beide  $p < 0,05$ ), das Überleben ohne Revaskularisationen trat aber in dieser Gruppe nicht signifikant seltener auf (93 % vs. 99 % und 87 % vs. 95 %, beide NS). In der zweiten Studie, von Chieffo et al.<sup>24</sup>, traten Zielläsion- und Zielgefäßrevaskularisationen nach einem Jahr signifikant häufiger in der DES-Gruppe als in der CABG-Gruppe auf (15,8 % vs. 3,6 %,  $p < 0,001$  und 19,6 % vs. 3,6 %,  $p < 0,0001$ ). Die Rate der angiografischen Untersuchung im Follow-up lag in der DES-Gruppe dieser Studie signifikant höher und nur die Hälfte der Zielgefäßrevaskularisationen in der DES-Gruppe vs. alle in der CABG-Gruppe waren klinisch indizierte Interventionen. Sowohl nicht adjustierte als auch mithilfe der „Propensity Score“ Analyse adjustierte Odds-Ratios zeigten eine signifikante Chancenreduktion für kombinierte Endpunkte „Todesfall oder Herzinfarkt“ und „Todesfall oder Herzinfarkt oder Schlaganfall“, dagegen aber eine signifikante Chancensteigerung für Zielgefäßrevaskularisationen bei Anwendung von DES im Vergleich zu CABG (nicht adjustierte 95 %-CI für Odds-Ratios entsprechend 0,048 bis 0,580, 0,102 bis 0,617 und 1,321 bis 8,960; adjustierte 95 %-CI für Odds-Ratios entsprechend 0,078 bis 0,597, 0,180 bis 0,819 und 1,486 bis 14,549). Die aus den Ergebnissen für einzelne Endpunkte berechneten Risiken für kombinierte Endpunkte „Todesfall oder Herzinfarkt“ und „Todesfall oder Herzinfarkt oder Schlaganfall“ betragen 3,7 % vs. 7,8 % und 4,6 % vs. 8,5 % (DES vs. CABG). In der dritten Studie, von Palmerini et al.<sup>120</sup>, war die Revaskularisationsrate im durchschnittlichen Follow-up von 417 Tagen bei DES-Patienten signifikant höher (ca. 25 % vs. 5 %,  $p < 0,0001$ ) und das MACE-freie Überleben (kein Todesfall, Herzinfarkt oder Revaskularisation) signifikant niedriger (ca. 55 % vs. 85 %,  $p < 0,0001$ ; Risiken abgeleitet aus der Abbildung).

Über Interventionen bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen wurde in zwei Studien berichtet. Die Ergebnisse waren nur im Bezug auf die Revaskularisationsraten gleich gerichtet. In der ARTS-II Studie<sup>145</sup> wurden bis zur Nachuntersuchung nach einem Jahr signifikant häufiger in der DES-Gruppe perkutane Revaskularisationen (6,4 % vs. 3,5 %,  $p < 0,05$ ) und alle Revaskularisationen (8,5 % vs. 4,2 %,  $p < 0,05$ ) durchgeführt. Es sind aber signifikant seltener Patienten in der DES-Gruppe gestorben (1,0 % vs. 2,7 %,  $p < 0,05$ ) sowie erlitten einen Herzinfarkt (1,3 % vs. 4,2 %,  $p < 0,06$ ; durch Unterschied bei Q-Wellen-Herzinfarkten: 0,8 % vs. 4,0 %,  $p < 0,05$ ). Der kombinierte Endpunkt „Todesfall oder Schlaganfall oder Herzinfarkt“ trat ebenfalls signifikant seltener in der DES-Gruppe auf (3 % vs. 8 %,  $p < 0,05$ ). Bei zwei Patienten der DES-Gruppe wurde eine späte Thrombose festgestellt (0,3 %). Die Revaskularisationen in der DES-Gruppe wurden signifikant häufiger bei Diabetikern als bei Patienten ohne Diabetes mellitus durchgeführt. Beim direkten Vergleich der Ergebnisse beider Interventionen bei der Patientensubgruppe mit Diabetes mellitus lag die Rate an Schlaganfall (0,0 % vs. 5,2 %,  $p < 0,05$ ) sowie die Rate des kombinierten Endpunkts „Todesfall oder Schlaganfall oder Herzinfarkt“ (3,1 % vs. 10,4 %,  $p < 0,05$ ) in der DES-Gruppe signifikant niedriger, dagegen war die Rate an perkutanen Revaskularisationen (10,1 % vs. 3,1 %,  $p < 0,05$ ) und die Rate an allen Revaskularisationen (12,6 % vs. 4,2 %,  $p < 0,05$ ) signifikant höher. In fast allen Datenauswertungen der Studie an israelischen medizinischen Zentren<sup>10, 65, 68</sup> für verschiedene Patientensubgruppen lag die Reinterventionsrate (14,2 % vs. 5,3 %,  $p < 0,05$ , 12,5 % vs. 5,7 %, NS und 29,1 % vs. 5,8 %,  $p < 0,001$ ) und die Rate an wiederholter Angina Pectoris (28 % vs. 12 %,  $p < 0,01$ , 30 % vs. 13 %,  $p < 0,01$  und 40 % vs. 15 %,  $p < 0,01$ ) in der DES-Gruppe bis zum durchschnittlichen Follow-up nach

18 Monaten signifikant höher. Dem entsprechend war in allen Auswertungen bei DES-Patienten bis zum Follow-up nach zwei Jahren anginafreies Überleben (72 % vs. 88 %,  $p < 0,001$ , 65 % vs. 86 %,  $p < 0,001$  und 55 % vs. 87 %,  $p < 0,001$ ) und reinterventionsfreies Überleben (87 % vs. 96 %,  $p < 0,01$ , 88 % vs. 96 %,  $p < 0,05$  und 76 % vs. 94 %,  $p < 0,05$ ) signifikant seltener. Die Studienauswertung für Patienten mit Diabetes mellitus<sup>10</sup> zeigte außerdem eine signifikant höhere Rate an MACE (kardiale Todesfälle, Herzinfarkte oder Reinterventionen) in der DES-Gruppe nach durchschnittlichen Follow-up von 18 Monaten (23 % vs. 3 %,  $p < 0,01$ ).

**Tabelle 7: Zusammenfassung signifikanter mittelfristiger Studienergebnisse**

Indikation	Signifikante mittelfristige Ergebnisse (DES vs. CABG)
LAD (übertragbar für SES vs. Off-Pump CABG)	Zunahme an Rate Angina Pectoris (bis ca. 2 Jahre) Zunahme an Reinterventionsrate (bis ca. 2 Jahre) Zunahme an MACE-Rate (bis ca. 2 Jahre)
uLMCA (übertragbar für SES und PES vs. CABG)	Reduktion an Tod/MI- und Tod/MI/CVA-Raten (bis 1 Jahr) Zunahme an TLR-, TVR- und Revaskularisationsraten (bis 2 Jahre) Zunahme an MACE-Rate (bis 2 Jahre)
Mehrfäßkrankheit (übertragbar für SES vs. CABG)	Reduktion an MI-Rate und Q-Wellen-MI-Rate (bis 1 Jahr) Reduktion an Mortalität und Tod/MI/CVA-Rate (bis 1 Jahr) Zunahme an PTCA- und Reinterventionsraten (bis 2 Jahre) Zunahme an Angina Pectoris (bis 2 Jahre)

CABG = Koronararterien-Bypass. CVA = Zerebrovaskuläres Ereignis. MACE = Schweres kardiovaskuläres Ereignis (Tod/MI/TVR). MI = Myokardinfarkt. PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie. TLR = Zielläsionrevaskularisation. TVR = Zielgefäßrevaskularisation. uLMCA = Ungeschützte linke Hauptstammarterie.

### 6.4.3 Diskussion

#### 6.4.3.1 Methodische Aspekte

Die vorliegende Evidenz wurde aus den durch die systematische Literaturrecherche identifizierten primären Studien zusammengefasst, deswegen muss hier auf die methodischen Aspekte der Recherche, der Studien und der Informationssynthese eingegangen werden.

#### Literaturrecherche

Für den vorliegenden HTA-Bericht wurde eine systematische Recherche in den wichtigsten medizinischen Datenbanken durchgeführt und die Suchstrategie sehr breit angelegt. Nicht publizierte Studien wurden allerdings nach Vorgabe der DAHTA@DIMDI nicht berücksichtigt. Deshalb ist ein systematischer Fehler, der durch eine selektive Berücksichtigung von Studien mit signifikanten Ergebnissen entstanden sein könnte (sogenannter Publikationsbias), nicht vollkommen auszuschließen.

Außerdem wäre auch ein Publikationsbias durch Sponsoring einiger Studien oder unterschiedliche Fach- und Institutzugehörigkeit der jeweiligen Autoren denkbar. So wurde die ARTS-II Studie durch Stent Hersteller gesponsert. Einige der Erstautoren (z. B. Ben-Gal) sind als Herzchirurgen, andere (z. B. Herz) als interventionelle Kardiologen tätig. Die Beeinflussung durch Autorenschaft scheint allerdings wenig wahrscheinlich, da sowohl Herzchirurgen als auch interventionelle Kardiologen sich bei der Publikationenerstellung beteiligten.

#### Studiendesign, Forschungshypothesen und Präzision der Studien

Über Ereignisse im Krankenhaus liegen Ergebnisse aus Registern sowie aus einigen kontrollierten klinischen Studien vor, über mittelfristige Ereignisse nur aus kontrollierten klinischen Studien.

Eine der eingeschlossenen Studien war von den Autoren als eine randomisierte kontrollierte Studie angegeben<sup>74</sup>. Es fehlen in der Publikation allerdings jegliche Angaben zur Methode der Randomisierung, sodass Bedenken bleiben, ob die Randomisierung ordnungsgemäß bzw. überhaupt erfolgte. Die ungleiche Patientenzahl in den jeweiligen Studiengruppen (119 vs. 70) sieht nicht nach einem typischen Resultat eines Randomisierungsverfahrens aus, dagegen spricht auch das Fehlen von Cross-over Patienten. Es ist daher methodisch sicherer, diese Studie (wie alle anderen einbezogenen Studien) von der Evidenzebene als nicht-randomisierte kontrollierte Studie zu betrachten.

Nur die ARTS-II Studie nennt eine Forschungshypothese (einschließlich primärem Endpunkt, zu erwartete Effektgröße sowie alpha- und beta-Fehler) und enthält Angaben zur Kalkulation der für den Nachweis dieser Hypothese erforderlichen Patientenzahl. Die Ergebnisse dieser Studie sind daher

klarer als die der anderen Studien zu beurteilen. Bei fast allen weiteren Studien ging es um eine retrospektive Datenanalyse für mehrere vorab nicht definierte Endpunkte. Ob die statistische Power (Trennschärfe) für diese Endpunkte ausreichend war, ist nicht eindeutig zu beurteilen.

Es ist hier anzumerken, dass signifikante Studienergebnisse nicht überschätzt werden sollten. Sie können durch Zufall (alpha-Fehler) oder durch systematische Fehler (Bias) z. B. durch das Studiendesign entstehen und so zu Verzerrungen der Studienergebnisse zugunsten der einen oder anderen Behandlungsalternative führen. Bei der Betrachtung sekundärer Endpunkte soll die Signifikanz-Prüfung je nach Anzahl dieser Endpunkte entsprechend korrigiert werden, was in den Studien in der Regel nicht erfolgte. Bei signifikanten Ergebnissen mit bei 1,0 nahe liegenden und schmalen (präzisen) 95 % Konfidenzintervallen muss bedacht werden, dass der wahre Wert trotzdem für die Klinik wenig relevant sein kann.

Zu erwähnen ist auch, dass nicht signifikante Studienergebnisse nicht als Nachweis fehlenden Unterschieds zwischen den Alternativen überbewertet werden sollten, da die Studie auch einfach keine ausreichende statistische Power zum Nachweis dieser Hypothese besitzen kann. Es muss daher bei nicht signifikanten aber wenig präzisen Ergebnissen (Ergebnisse mit breiten 95 % Konfidenzintervallen) bedacht werden, dass der wahre Wert doch relevant sein könnte. Je seltener die Ereignisse vorkommen (meistens Sicherheitsparameter), desto größer soll die Patientenzahl in den Studien sein, um entsprechende Power zu erreichen.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Bezugspopulationen und Technologieminifikationen (interne Validität)**

Es werden im vorliegenden Bericht nicht-randomisierte Kohortenstudien zu Grunde gelegt. In solchen Studien wird meist die Therapiewirksamkeit analysiert, ohne Berücksichtigung, dass im Realleben ein Teil der Patienten auch nach der Therapieeinweisung die alternative, eine andere oder gar keine Therapie erhält bzw. stirbt und dadurch die Gesamtwirksamkeit beeinflusst werden kann<sup>49</sup>. Nur in der ARTS-II Studie ist versucht worden, diese Situation zum Teil zu modellieren. Sieben Patienten in der DES-Gruppe, die keinen Stent erhielten und 23 Patienten in der CABG-Gruppe, die chirurgisch nicht behandelt wurden, wurden aus der Auswertung nicht ausgeschlossen.

Da in den nicht-randomisierten Kohortenstudien keine zufällige Patientenzuordnung für die eine oder andere Intervention erfolgt, ist die Gefahr unterschiedlicher Patientencharakteristika in den Studiengruppen durch eigene Präferenzen der Ärzte und der Patienten bei der Therapieauswahl sehr hoch. Um die Gefahr der Selektionsbias zu vermindern, wurden in einigen Studien untersuchte Patienten vor Einschluss in die Studie nach bestimmten Variablen stratifiziert und entsprechende Patientenzahl in den jeweiligen Strata dann in die Studie einbezogen (z. B. ARTS-II Studie) bzw. es wurde ein Matching-Verfahren verwendet, wonach Patienten mit ähnlichen Charakteristika bei der Selektion der Kontrollgruppe ausgewählt werden. Stratifizierung und Matching können nur nach einigen vorher bekannten Parametern durchgeführt werden und die Gefahr der Selektionsbias nur zum Teil minimieren, mögliche weitere relevante Einflussgrößen bleiben dabei unberücksichtigt.

In allen Studien waren beide Therapiegruppen hinsichtlich der angegebenen Ausgangscharakteristika der Patienten und Läsionen (die von den Autoren überwiegend gut beschrieben wurden) nur zum Teil ausgeglichen, es gab signifikante Unterschiede unter den Studiengruppen für mehrere Parameter. D. h. einige Studienergebnisse können diesen Unterschieden zugeschrieben werden (Selektionsbias). Eine schlechtere Prognose wiesen eher CABG-Patienten an israelischen medizinischen Zentren und DES-Patienten in der ARTS-Studie auf. Eine mögliche Verzerrung durch Selektionsbias könnte auch durch nicht beschriebene Parameter der Ausgangscharakteristika stattgefunden haben.

Beim Vergleich mit historischer Kontrollgruppe kann das Problem der Gruppenvergleichbarkeit durch zeitlich unterschiedliche Handhabung der Interventionsmethoden an sich verstärkt werden. So wurden in die CABG-Gruppe der ARTS-I Studie Patienten in den Jahren 1997 bis 1998 einbezogen, ca. fünf Jahre früher als in die DES-Gruppen der ARTS-II Studie (im Jahr 2003). Die Methode und die Handhabung der CABG-Durchführung sowie die Begleittherapie könnten sich in dieser Zeit geändert haben und zu anderen (vermutlich eher besseren) klinischen Ergebnisraten als in der ARTS-I Studie führen.

Besondere Beachtung erfordert die Durchführung der Interventionen bei Patienten mit Mehrgefäß-erkrankung. So durften an israelischen medizinischen Zentren bei Läsionen der non-LAD-Arterie in

der DES-Gruppe zusätzlich BMS eingesetzt oder Ballondilatation ohne Stenting angewendet werden. Es könnte in den Studien ebenfalls eine nur inkomplette Revaskularisation der betroffenen Gefäße durch verbleibende unbehandelte Stenosen erfolgt sein. Solche Studien würden die Ergebnisse zugunsten der CABG verzerren, so war z. B. die Häufigkeit der Revaskularisationen im DES-Bereich deutlich niedriger als die aller Revaskularisationen in der DES-Gruppe und der Unterschied im Vergleich zu CABG-Gruppe deutlich kleiner.

Außerdem wurden die Ergebnisse nicht in allen Studien verblindet erhoben bzw. ausgewertet, was durch die Präferenzen der Untersuchenden bzw. der Ergebnisauswerter zu einer Überschätzung der Erfolg versprechenderen Therapie und folglich zu Verzerrungen in diesen Studien führen könnte (Informationsbias, sogenannte Detection Bias). Das Problem der Wirksamkeitsüberschätzung von Erfolg versprechenderen Therapien kann auch durch ein Unsicherheitsgefühl bei den Patienten verstärkt werden, sodass die Patientenzuweisung zu DES bzw. CABG einen starken psychologischen Effekt bedingen kann. Das Wissen über die Intervention kann entweder zu einem höheren Sicherheitsgefühl oder Unsicherheitsgefühl führen und folglich die Schmerzwahrnehmung und die Reinterventionsschwelle beeinflussen (Einfluss auf die Rate an Angina Pectoris und auf die Reinterventionsrate).

Auch durch die routinemäßig durchgeführten angiografischen Untersuchungen könnten die Revaskularisationsraten systematisch beeinflusst werden. Es ist dabei schwierig zwischen klinisch notwendiger Revaskularisation (z. B. wegen Angina Pectoris) und nur angiografisch indizierter Revaskularisation (z. B. wegen grenzwertiger angiografischer Parameter) zu unterscheiden. Die Rate an angiografischen Nachuntersuchungen war in vielen Studien deutlich höher nach DES-Implantation (z. B. in der Studie von Chieffo et al.<sup>24</sup> 85 % vs. 6 %, bei Palmerini et al.<sup>120</sup> 66 % vs. 3 % und in der Studie an israelischen medizinischen Zentren 16 % bis 23 % vs. 8 % bis 9 %), was eine höhere Reinterventionsrate bei DES in diesen Studien auslösen könnte. Klinisch relevante Revaskularisationen sollten dagegen nicht nur als Surrogatparameter betrachtet werden, sie können potenziell wiederholte Angina Pectoris Anfälle und sogar Herzinfarkte verhindern.

Die Unvollständigkeit des Follow-up (d. h. einige Patienten treten aus der Studie aus) könnte die Ergebnisse der Studien ebenfalls verzerren. Da sowohl gesündere als auch kränkere Probanden zu den sogenannten „Loss to Follow-up“ zählen können, kann dies zur Unter- bzw. zur Überschätzung des Effekts einer Intervention führen (sogenannte Attrition bzw. Exclusion Bias). Ausschließlich die ARTS-II Studie gibt Ergebnisse für alle Patienten für einen bestimmten Follow-up an. Bei weiteren Studien wurden Ergebnisse für einen durchschnittlichen Follow-up (d. h. Patienten mit verschiedenen Follow-up) bzw. mit der Kaplan-Meier Methode ermittelten Wahrscheinlichkeiten für Überleben ohne ausgewählte Ereignisse nach bestimmtem Follow-up (d. h. unvollständiger Follow-up) angegeben. Solche Ergebnisse sind sicherlich weniger aussagekräftig.

Um den Einfluss von möglichen Störfaktoren (Confounder) zu vermeiden, werden in verschiedenen Studien bei der Ergebnisauswertung die Adjustierung bzw. der sogenannte Propensity Score verwendet. Die Adjustierung setzt die Zielgröße und mögliche Störfaktoren in Beziehung zueinander. Im Gegensatz dazu wird beim Propensity Score Ansatz die Beziehung zwischen Einflussvariablen und der Therapiezuweisung modelliert. Der Propensity Score kann auf unterschiedliche Weise zur Adjustierung des Therapieeffekts verwendet werden, z. B. anhand von Stratifikation oder Matching nach den Werten des Propensity Scores.

### **Evidenzgrad der Ergebnisse**

Nach Klassifikation des Oxford CEBM<sup>21</sup> sollte nicht-randomisierten Kohortenstudien ein Evidenzgrad 2b zugeschrieben werden, nach Klassifikation des AHA/ACC, ESC und der DGK<sup>35</sup> ein Evidenzgrad B. Die wissenschaftliche Evidenz aus betrachteten Registern ist noch niedriger, da sie überhaupt keine Kontrollgruppe haben. Der Vorteil dieser Register liegt dagegen in der großen Anzahl von unselektierten Patienten.

Die Validität der in vorliegender Analyse durchgeführten Informationssynthese hängt in erster Linie von der Validität der einzelnen Studien ab. Eine systematische Übersicht auf Basis von nicht-randomisierten Kohortenstudien (vorliegender Bericht) erhält nach CEBM Klassifikation dann einen Evidenzgrad 2a<sup>21</sup>, nach Klassifikation des AHA/ACC, ESC und der DGK ist kein erhöhter Evidenzgrad für die systematische Übersicht vorgesehen<sup>35</sup>.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und Technologiemodifikationen (externe Validität)**

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den vorliegenden Studien auf andere Populationen bzw. Technologiemodifikationen soll in Hinblick auf zwei Aspekte diskutiert werden.

Eine Frage ist die Übertragbarkeit der überwiegend im Ausland durchgeführten Studien auf die Situation in Deutschland. Die Studienergebnisse sind zwar gesundheitssystemisch beeinflusst, dürften aber, was den technischen Standard betrifft, problemlos auf die Realität in Deutschland übertragbar sein.

Ein weiterer Aspekt ist die Übertragbarkeit auf die in den RCT nicht berücksichtigten Populationen und Technologiemodifikationen (Generalisierbarkeit bzw. Extrapolation).

Werden nur selektierte Patientengruppen in einer Studie berücksichtigt, dann könnten einige Nachteile entstehen. Es könnte die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die ausgeschlossenen Patientengruppen nicht angemessen sein. Dies kann dazu führen, dass in der Praxis Patienten mit schlechterem Risikoprofil der Intervention unterzogen werden und die Ergebnisse schlechter ausfallen. Andererseits ist es auch möglich, dass im klinischen Alltag bei Patienten mit anderen Risikoprofilen auch bessere Ergebnisse erzielt werden können. Es besteht dabei die Möglichkeit, dass effektive Maßnahmen den Patienten vorenthalten werden, die von der Maßnahme profitieren würden, aber von der Studie ausgeschlossen waren.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von einem Stenttyp auf andere Stenttypen ist eingeschränkt. Alle Studien für Mehrgefäßkrankung haben den Sirolimus-beschichteten Cypher-Stent der CABG gegenübergestellt. Für Patienten mit isolierter hochgradiger Stenose der proximalen LAD-Arterie existieren deutlich weniger Daten zu Paclitaxel-beschichteten als zu Sirolimus-beschichteten Stents. Neuere, darunter Everolimus basierte Stentbeschichtungen, die gegenüber den schon länger verfügbaren Substanzen Vorteile aufweisen sollen, sind bislang der operativen Revaskularisation nicht direkt gegenübergestellt worden.

Es ist auch zu erwähnen, dass die Behandlung von Hauptstammstenosen mittels DES-Implantation bzw. CABG-Operation an Herzzentren mit erfahrenen Herzchirurgen durchgeführt wird, Ergebnisse für diese Indikation sollen daher nur auf Interventionen in solchen Zentren übertragen werden.

#### **6.4.3.2 Interpretation der Ergebnisse**

##### **Ergebnisse des stationären Aufenthalts**

Die Datenlage aus Registern über klinische Ereignisse nach einer DES-Implantation im Krankenhaus ist umfangreich (für mehr als 400.000 Patienten). Diese Daten sprechen insgesamt für eine niedrige Mortalitätsrate, Herzinfarktrate, Rate an Bypass-Revaskularisationen und Rate der Stentthrombosen nach Einsatz von DES. So war die beobachtete Mortalität für alle Indikationen im Durchschnitt (0,2 bis 0,7 %) deutlich niedriger als in den Registerdaten für CABG in Deutschland (2,9 % bis 3,1 %<sup>59, 60</sup>), obwohl ein direkter Vergleich wegen der sehr unterschiedlichen Populationen nicht zulässig ist. Auch bei Anwendung von DES in Off-Label-Indikationen (ST-Hebungsinfarkt, ISR, Bypass-Graft, chronische Totalverschlüsse) zeigte sich allenfalls eine wenig erhöhte Nebenwirkungsrate. Die Mortalitätsrate bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt bzw. mit chronischen Totalverschlüssen (2,9 % bzw. 2,5 %) lag allerdings schon nah an der beobachteten Mortalität bei den CABG-Eingriffen. Die Freiwilligkeit der Teilnahme bzw. Nichtteilnahme in den Registern könnte allerdings dazu führen, dass Ergebnisse bei einigen Patienten mit schweren Komplikationen nicht abgebildet wurden.

Obwohl die bei der Literaturrecherche identifizierten Registerdaten nicht ganz aktuell sind (bis Ende 2003 bzw. 2004), ist in den darauffolgenden Jahren eher keine Zunahme an Nebenwirkungsraten im Krankenhaus nach DES-Implantation aus den technischen Gründen zu erwarten. Die vor Kurzem publizierten neuen Daten von 11.507 Patienten aus dem Deutschen Cypher-Register für die Jahre von 2002 bis 2005 zeigen ebenfalls eine niedrige Mortalität von 0,1 bis 0,6 %, Herzinfarktrate von 0,4 bis 1,3 % und Gesamtrate dieser Ereignisse von 1,0 bis 1,7 % für diese Jahre, wobei die Mortalitätsrate in diesem Zeitraum eine signifikante Reduktion aufwies<sup>175</sup>.

Es liegen aus den identifizierten Studien Hinweise vor, dass bei Patienten mit LMCA-Läsionen vermutlich niedrigere Herzinfarktrate und Schlaganfallrate im Krankenhaus nach einer DES-Implantation im Vergleich zu CABG zu erwarten sind, bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung eine niedrigere Herzinfarktrate. Diese Daten stammen aus nicht-randomisierten Kohortenstudien und können durch mehrere Verzerrungen beeinflusst werden (s. Methodik).

### **Ergebnisse im mittelfristigem Follow-up**

Alle signifikanten Ergebnisse im mittelfristigem Follow-up stammen aus nicht-randomisierten kontrollierten Kohortenstudien. Diese Ergebnisse dienen als wichtige Hinweise für beobachtete Effekte, sollten allerdings noch in randomisierten Studien überprüft werden.

Ergebnisse bei Patienten mit isolierter Stenose der proximalen LAD-Arterie lassen vermuten, dass ein höherer Anteil dieser Patienten zwei Jahre nach DES-Einsatz mit Sirolimus-beschichteten Stents Angina Pectoris und/oder wiederholte Revaskularisationen im Vergleich zu Off-Pump CABG-Technologiemodifikationen, darunter MIDCAB, erlebt. Die MACE-Rate wird dabei nach DES-Einsatz erhöht. Zu beachten ist, dass diese Ergebnisse insbesondere durch Anwendung der Ballondilatation ohne bzw. mit BMS statt DES bei non-LAD-Läsionen, eine lediglich dreimonatige Clopidogrel-Gabe und häufigere angiografische Untersuchungen nach DES-Einsatz zugunsten der CABG-Operation, dagegen durch bessere Ausgangscharakteristika der DES-Patienten zugunsten des DES-Einsatzes beeinflusst werden konnten.

Bei Patienten mit LMCA-Läsionen sprechen Ergebnisse für das bessere Überleben ohne Herzinfarkt oder Schlaganfall beim DES-Einsatz mit Sirolimus- bzw. Paclitaxel-beschichteten Stents als bei verschiedenen (On-Pump und Off-Pump) CABG-Technologiemodifikationen nach zwölf Monaten. Die Revaskularisationen werden dagegen aber bei DES-Einsatz im Vergleich zu CABG im Follow-up bis zu zwei Jahren häufiger wiederholt, die MACE-Rate wird dabei nach DES-Einsatz ebenfalls höher. Diese Ergebnisse sollen ausschließlich auf Interventionen an Herzzentren mit erfahrenen Herzchirurgen übertragen werden, da perkutane Interventionen an Hauptstammstenosen an solchen Zentren durchgeführt werden. Die Rate der angiografischen Untersuchung im Follow-up lag in einer Studie in der DES-Gruppe signifikant höher und nur die Hälfte der Zielgefäßrevaskularisationen in der DES-Gruppe vs. alle in der CABG-Gruppe waren klinisch indizierte Interventionen. Das spricht dafür, dass beobachtete Ergebnisse für Revaskularisationsraten wesentlich durch häufigere angiografische Untersuchungen nach DES-Einsatz zugunsten der CABG-Operation verzerrt wurden.

Die Resultate bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung lassen eine niedrigere Sterblichkeit und Herzinfarktrate bei Einsatz von Sirolimus-beschichteten Cypher-Stents im Vergleich zu CABG nach zwölf Monaten vermuten, dagegen aber höhere Revaskularisations- und Angina Pectoris-Raten bis zum Follow-up nach zwei Jahren. Ergebnisse für die Revaskularisationen bei Diabetikern sprechen zusätzlich noch für eine niedrigere Rate an Schlaganfällen nach Einsatz dieses Stenttyps im Vergleich zu CABG nach zwölf Monaten aber höhere MACE-Rate nach 18 Monaten. Allerdings könnten diese Ergebnisse insbesondere durch Anwendung von Ballondilatation ohne bzw. mit BMS statt DES bei non-LAD-Läsionen und häufigere angiografische Untersuchungen nach DES-Einsatz am Sorasky Medical Center, bessere Ausgangscharakteristika der CABG-Patienten in der ARTS-Studie, eine nur zwei- bzw. dreimonatige Clopidogrel-Gabe nach DES-Einsatz in den beiden Studien zugunsten der CABG-Operation beeinflusst worden sein, dagegen aber zeitlich unterschiedliche Durchführung der beiden Interventionen in der ARTS-Studie und bessere Ausgangscharakteristika der DES-Patienten in der Studie an israelischen medizinischen Zentren zugunsten des DES-Einsatzes.

Es ist hier noch einmal anzumerken, dass die höhere Revaskularisationsrate bei DES in den Studien möglicherweise zumindest zum Teil durch höhere Raten an angiografischen Nachuntersuchungen in der DES-Gruppe und deshalb zum Teil durch nicht klinisch indizierte Interventionen verursacht wurde. Betrachtet man dagegen die durchgeführten Revaskularisationen als klinisch indizierte Revaskularisationen und folglich als verhinderte Herzinfarkte, ist die Wirksamkeit beider Interventionen bei LMCA-Läsionen und bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen als ähnlich zu bewerten.

Die Frage, ob bei verschiedenen Indikationen Ergebnisse unterschiedlich ausfallen, ist nicht gelöst. Noch 2005 konnte bei der Subanalyse der Daten aus dem Cypher-Register kein signifikanter Unterschied zwischen den klinischen Ergebnissen bei den Interventionen in proximalen LAD- und in RCA-Arterienbereichen in der Untersuchung nach sechs Monaten festgestellt werden<sup>81</sup>. Bei der aktuellen

Auswertung aller Daten für Interventionen in proximaler LAD-Arterie (2.274 Patienten) zeigte sich erneut eine niedrige Mortalitätsrate, Herzinfarktrate und Rate an Schlaganfälle in der Untersuchung nach 6,6 Monaten<sup>82</sup>. Die Raten dieser Ereignisse sowie die Raten an verschiedenen Revaskularisationen und die Gesamtereignisraten waren nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu solchen Ereignisraten bei den Interventionen in anderen Gefäßbereichen (4.481 Patienten)<sup>82</sup>.

Die Interventionen bei Patienten mit totalen Gefäßverschlüssen (374 Patienten) zeigen nach neuen Auswertungen der Daten aus dem Cypher-Register ebenfalls keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu Interventionen bei nicht totalen Gefäßverschlüssen (4.970 Patienten) in der Untersuchung nach 6,6 Monaten<sup>176</sup>. Clopidogrel wurde bei diesen Patienten allerdings signifikant länger eingenommen (26 vs. 17 Wochen). Auch die Interventionen bei ungeschützten LMCA (82 Patienten) zeigten keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu Interventionen bei geschützter LMCA (118 Patienten) in den Untersuchungen nach 6,6 und nach 32,2 Monaten. Beim Vergleich von Interventionen bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus (1.948 vs. 4.707 Patienten) waren die Mortalitätsrate, die Herzinfarktrate, die Rate an wiederholten Revaskularisationen sowie die kombinierte Ereignisrate in Untersuchung nach 6,6 Monaten bei Diabetikern signifikant höher<sup>167</sup>.

### Spätthrombosen nach DES-Einsatz

Auf späte Thrombosen nach DES-Einsatz (Thrombosen zwischen einem Monat und einem Jahr) wurde bereits in den Primärstudien und in der 2005 publizierten systematischen Übersicht unserer Arbeitsgruppe zum Vergleich von beschichteten und unbeschichteten Stents geachtet<sup>51</sup>. Seit dem Europäischen Kongress für Kardiologie im September 2006 in Barcelona wurden Debatten über das erhöhte Risiko für Spätthrombosen nach DES-Einsatz neu und deutlich stärker geführt<sup>129</sup>.

Zwei Meta-Analysen auf Basis von Daten publizierter Studien (präsentiert von Camenzind bzw. Nordmann) fanden Steigerung der kardialen bzw. der nicht kardialen Mortalität nach Einsatz von DES im Vergleich zu BMS. Eine Auswertung der Registerdaten (aus Bern und Rotterdam) zeigte eine Thrombose rate von 1,2 % im ersten Monat nach DES-Implantation sowie von 0,6 % pro Jahr weiter bis zur Nachuntersuchung nach drei Jahren (insgesamt 2,9 %, eine Kontrollgruppe in diesem Register fehlte allerdings)<sup>1</sup>. Auch eine Studie zum Vergleich von DES und BMS demonstrierte eine signifikante Steigerung der Mortalität bzw. der Infarktrate (kombinierter Endpunkt) in der DES-Gruppe ein Jahr nach Beendigung der sechsmonatigen routinemäßigen Clopidogrel-Nachbehandlung<sup>1</sup>. In diesem RCT wurden nur Patienten ohne schwere Ereignisse innerhalb von sechs Monaten nach DES-Einsatz einbezogen, d. h. Patienten mit schlechteren Prognosen für Thrombose wurden nicht berücksichtigt, was die Aussagekraft der Studienergebnisse sehr einschränkt<sup>124</sup>. Die gesamte Datenlage deutete darauf hin, dass insbesondere der Off-Label-Einsatz von DES, was populationsbezogen gesehen insgesamt ca. 60 bis 76 % der DES-Behandlungsfälle ausmachen soll<sup>19, 175</sup>, mit erhöhter Gefahr für thrombotische Ereignisse assoziiert ist. Allerdings lehnte die „Food and Drug Administration“ (FDA) 2006 nach Anhörung eine stärkere Reglementierung der DES-Anwendung ab, sprach sich lediglich für eine längere Anwendung der antithrombotischen Therapie mit ASS und Clopidogrel aus<sup>46</sup>.

Die später publizierten Meta-Analysen verwenden zum Teil unterschiedliche Daten und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich thrombotischer Ereignisse nach DES-Implantationen<sup>72, 115, 122, 157</sup>. Die Debatten über die Sicherheit des DES-Einsatzes wurden dementsprechend in der Fachpresse fortgesetzt, zum Teil mit widersprüchlichen Überschriften wie „DES are bad!!!“<sup>166</sup> or „DES are good“<sup>85</sup>, „CABG vs. PCI: Surgery is the first choice in most patients“<sup>152</sup> or „PCI vs. Surgery: PCI as the first choice“<sup>161</sup>.

Laut der Entwurfsleitlinie des NICE sollen DES bei PTCA zur Behandlung von KHK nicht mehr eingesetzt werden<sup>114</sup> (die Information stammt von August 2007, die Veröffentlichung ist von Januar auf März 2008 verschoben). Nach schwedischer „Sozialstyrelsen“ sind DES begrenzt nur bei Patienten mit hohem Risiko für Restenose anzuwenden<sup>153</sup>. Das im September 2007 publizierte Positionspapier der DGK über die Sicherheit und Wirksamkeit der DES kommt nach Untersuchung von 71 Studien mit insgesamt knapp 29.000 Patienten zum Schluss, dass die gering erhöhte Rate an späten Stentthrombosen bei dem DES-Einsatz durch die aufgrund von verminderten Restenosen verhinderten Herzinfarkte ausgeglichen wird<sup>35</sup>. Diese Einschätzung wird nach Meinung des Bundesverbands Medizintechnologie e. V. durch Untersuchungsergebnisse mehrerer der an dem 2007 Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in Vienna präsentierten unabhängigen Untersuchungen gestützt, die anhand der Daten von über 30.000 Patienten zu gleichen Ergebnissen kommen<sup>17</sup>. Einige

der neuen Auswertungen aus SCAAR (Schweden), REAL (Italien), Wester Denmark (Dänemark), Bern/Rotterdam (Schweiz, Niederlande), DISCOVER (USA), EVENT (Wales) und DESIRE (Brasilien) Registern geben allerdings ebenfalls Hinweise für eine Steigerung der Rate an späten Stentthrombosen bei DES im Vergleich zu BMS sowie für eine höhere Thromboserate bei Off-Label im Vergleich zu On-Label DES-Einsatz<sup>20, 86, 156, 170</sup>.

Aus den Daten der im vorliegenden Bericht bewerteten Studien kann keine erhöhte Gefahr für Spätthrombosen nach DES-Implantation im Vergleich zu CABG abgeleitet werden, dagegen aber eine niedrigere Sterblichkeit und Herzinfarktrate bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen nach zwölf Monaten. Bei Betrachtung der vorliegenden Evidenz kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass es bei DES-Patienten (insbesondere bei Off-Label-Indikationen) zu Spätthrombosen kommen kann, was allerdings eher nur ein gering erhöhtes Risiko für Patienten im Vergleich zu möglichen Vorteilen darstellen sollte. Beim DES-Einsatz in Off-Label-Indikationen sollte aufgrund aktueller Pathologie-Auswertungen die Intervention in stabile Plaque von der Implantation in nekrotische Plaque mit Ruptur im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms mit höherer Gefahr für Spätthrombose unterschieden werden. Einige Autoren bewerten deshalb den Einsatz von DES bei akutem Myokardinfarkt als fragwürdig.

Für die Praxis ergibt sich daraus, dass der Patient eine Kombination von ASS und Clopidogrel in entsprechender Dauer nehmen soll. Zur optimalen Dauer dieser Kombinationstherapie bei Hoch-Risiko-Patienten gibt es bisher keinerlei Untersuchungen. Die FDA sieht bei On-Label-Einsatz eine Behandlungsdauer von zwölf Monaten als wünschenswert an, im Bereich des Off-Label-Einsatzes werden zwölf Monate für richtig gehalten<sup>19</sup>. Einige Kardiologen empfehlen, im Fall komplexer Läsionen mit mehreren Stents oder Bifurkationsläsionen sowie bei Vorhandensein von Risikofaktoren die Gabe dieser Kombination über zwei Jahre bzw. lebenslang durchzuführen<sup>129</sup>.

Die Debatten über Spätthrombosen nach DES-Einsatz führten zu erheblichem Rückgang der DES-Anwendung. Wie sich die Einsatzhäufigkeit von DES weiter entwickelt, wird sich in den kommenden Jahren zeigen.

## 6.4.4 Beantwortung der Forschungsfragen

### Stationärer Aufenthalt

Die Daten für einen stationären Aufenthalt nach einer DES-Implantation sprechen für eine niedrige Mortalitätsrate, Herzinfarktrate, Rate an Bypass-Revaskularisationen und Rate der Stentthrombosen, auch bei Anwendung von DES in Off-Label-Indikationen.

Es liegen aus den identifizierten Studien Hinweise vor, dass bei Patienten mit LMCA-Läsionen vermutlich niedrigere Herzinfarktrate und Schlaganfallrate im Krankenhaus nach einer DES-Implantation im Vergleich zu CABG zu erwarten sind, bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung eine niedrigere Herzinfarktrate.

### Mittelfristiger Follow-up

Ergebnisse bei Patienten mit isolierter Stenose der proximalen LAD-Arterie geben Hinweise, dass ein höherer Patientenanteil Angina Pectoris und/oder wiederholte Revaskularisationen zwei Jahre nach DES-Einsatz mit Sirolimus-beschichteten Cypher-Stents als nach Off-Pump CABG-Technologiemodifikationen, darunter MIDCAB, erlebt. Die MACE-Rate wird dabei nach DES-Einsatz erhöht.

Bei Patienten mit LMCA-Läsionen weisen Ergebnisse für ein häufigeres Überleben ohne Herzinfarkt oder Schlaganfall beim DES-Einsatz mit Sirolimus- bzw. Paclitaxel-beschichteten Stents als bei CABG nach zwölf Monaten hin. Revaskularisationen werden dagegen aber beim DES-Einsatz im Vergleich zu CABG im Follow-up bis zu zwei Jahren vermutlich häufiger wiederholt und die MACE-Rate wird dabei nach DES-Einsatz ebenfalls höher (Ergebnisse übertragbar nur auf Interventionen in erfahrenen Herzzentren).

Resultate bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung geben Hinweise für eine niedrigere Sterblichkeit und Herzinfarktrate bei Einsatz von Sirolimus-beschichtetem DES im Vergleich zu On-Pump und Off-Pump CABG-Technologiemodifikationen nach zwölf Monaten, dagegen aber eine höhere Revaskularisationsrate und die Rate an wiederholter Angina Pectoris bis zum Follow-up nach zwei Jahren. Bei



Diabetikern mit Mehrgefäßerkrankung kann zusätzlich eine niedrigere Rate an Schlaganfällen beim DES-Einsatz im Vergleich zu CABG nach zwölf Monaten allerdings eine höhere MACE-Rate nach 18 Monaten erwartet werden.

Betrachtet man die klinisch indizierten Revaskularisationen als verhinderte Herzinfarkte, scheint die Wirksamkeit beider Interventionen bei LMCA-Läsionen und bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung ähnlich zu sein.

## **6.5 Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **6.5.1 Methodik**

#### **6.5.1.1 Informationsquellen und Recherchestrategie**

Die Literaturrecherche wurde in den elektronischen Datenbanken MEDLINE (ME00), MEDLINE Alert (ME0A), EMBASE (EM00), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS00), Social SciSearch (IN00), AMED (CB85), BIOSIS (BA00), CAB Abstracts (CV72), CCMed (CC00), GLOBAL Health (AZ72), GMS (GA03), ISTPB + ISTP/ISSHP (II98), MEDIKAT (MK77), INAHTA-Datenbank, DAHTA-Datenbank, NHS-CRD-DARE-Datenbank (CDAR94), NHS-EED-Datenbank (NHSEED), Deutsches Ärzteblatt (AR96), Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97), Karger-Verlagsdatenbank (KR03), SOMED (SM78), Springer-Verlagsdatenbank (SP97), Springer-Verlagsdatenbank PrePrint (SPPP), Thieme-Verlagsdatenbank (TV01), Cochrane Database CENTRAL (CCTR93), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93) sowie Trials Register of the Cochrane Heart Group von der DAHTA@DIMDI nach Absprache der Suchstrategie mit den Autoren durchgeführt. Die Recherchestrategie wurde auf die Jahre ab 2004 sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch beschränkt. Die Literaturrecherche wurde mit dem grips-open-Kommandomodus und nach den geltenden Anforderungen der DAHTA@DIMDI vorgenommen.

Entsprechend den Anforderungen der DAHTA@DIMDI wurde die Literaturrecherche dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und booleschen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse) und alle Literaturangaben wurden elektronisch gespeichert.

#### **6.5.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Zur Gewährleistung der Nachvollziehbarkeit wurden in die Bewertung nach den Vorgaben der DAHTA@DIMDI (§ 3 des Handbuchs für die Erstellung von HTA-Berichten) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgte analog zum medizinischen Teil der Arbeit in drei Schritten. In der ersten Sichtung wurden die Titel der identifizierten Veröffentlichungen betrachtet, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten dann die vollständigen Veröffentlichungen.

Bei den ersten beiden Sichtungen wurden Literaturstellen zu gesundheitsökonomischen Publikationen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Merkmale zutraf:

- a) Es handelt sich in einer Übersichtsarbeit bzw. in einer Studie nicht um einen Vergleich von DES vs. CABG.
- b) Es handelt sich nicht um eine Untersuchung an Menschen.
- c) Es handelt sich nicht um eine gesundheitsökonomische Analyse bzw. um eine Übersicht der Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen.

Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen wurden beim DAHTA@DIMDI bestellt. Bei der dritten Sichtung wurden aus den vorliegenden Publikationen gesundheitsökonomische Studien zu Kostenwirksamkeit von DES vs. CABG für das deutsche Gesundheitssystem in die Analyse einbezogen.

#### **6.5.1.3 Bewertung der einbezogenen Publikation**

Bei der Bewertung der einbezogenen gesundheitsökonomischen Studien wurden das Studiendesign, die verwendeten medizinischen und ökonomischen Annahmen sowie die Annahmen der Modellierung

beschrieben. Da in der einbezogenen Studie die Annahmen nicht aktuell waren, wurde entschieden, eine eigene gesundheitsökonomische Modellierung durchzuführen.

#### 6.5.1.4 Gesundheitsökonomische Modellierung

Es wurde eine eigene Modellierung mit aktuellen klinischen und ökonomischen Annahmen aus einer eingeschränkten gesellschaftlichen Perspektive durchgeführt, d. h. es wurden die Gesamtkosten (Kosten des Krankenhausaufenthalts wegen Primärinterventionen zuzüglich Kosten der medikamentösen Begleittherapie und Folgekosten aufgrund von Wiedereingriffen und Herzinfarkten) berücksichtigt, nicht hingegen die Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen, Kosten des Produktivitätsverlusts durch Arbeitsausfall sowie intangible Kosten (diesbezügliche Daten fehlen). Die Modellierung bezog sich auf einen Zeithorizont von einem und drei Jahren und betrachtete die Behandlung von Patienten mit Mehrgefäßerkrankung.

Klinische Wahrscheinlichkeitsannahmen (Raten für Todesfälle, Herzinfarkte und Revaskularisationen) für den Zeithorizont von einem Jahr wurden für CABG aus der ARTS-I und für DES aus ARTS-II Studie<sup>145</sup> entnommen. ARTS-I ist ein RCT zum Vergleich von CABG vs. BMS bei Mehrgefäßerkrankungen. ARTS-II ist eine nicht kontrollierte Kohortenstudie für den Einsatz von Sirolimusbeschichteten Cypher-Stents mit zusätzlichem Vergleich dieser Ergebnisse mit den Resultaten der CABG- bzw. der BMS-Gruppen der ARTS-I Studie (für ausführliche Beschreibung s. medizinische Bewertung). Das gesundheitsökonomische Modell ging davon aus, dass der Unterschied in der Sterblichkeit durch den Unterschied in der Herzinfarktrate verursacht wurde und entsprechende Kosten auslöste.

Für die CABG-Gruppe wurden dreijährige Ergebnisse aus der ARTS-I Studie einbezogen<sup>95</sup>. Dreijährige medizinische Ergebnisse für DES aus der ARTS-II Studie fehlen noch. In bisher nicht publizierten Ergebnissen der TAXUS-VI Studie (Vergleich von Taxus-beschichteten DES vs. BMS bei langen und überwiegend komplexen Stenosen) betrug die Myokardinfarktrate 8,2 % neun Monate und 9,8 % drei Jahre nach DES-Einsatz, die Rate der Zielgefäßrevaskularisationen entsprechend 9,1 % und 17,8 %. Die aus diesen Daten errechneten Steigerungsraten ( $9,8/8,2 = 1,195$  und  $17,8/9,1 = 1,956$ ) wurden für die Berechnung von dreijährigen aus den in der ARTS-II Studie präsentierten einjährigen Ereignisraten bei DES-Anwendung verwendet.

Zur Ermittlung der Kosten für die jeweiligen Ressourcenverbräuche wurden die deutschen Fallpauschalen (G-DRG, Version 2007) herangezogen. Für die jeweilige Intervention (CABG-Operation bzw. PTCA) sowie für die Behandlung des Myokardinfarkts wurde eine durchschnittliche Bewertungsrelation aus den Bewertungsrelationen für die entsprechenden G-DRG errechnet, dabei wurden Angaben aus G-DRG-2007 sowohl für Haupt- als auch für Belegabteilungen berücksichtigt. Der Basisfallwert wurde in Höhe von 2.800 Euro angenommen. Der Einsatz von DES bei Angioplastie wird aktuell mit einem Zusatzentgelt abgerechnet. Der Preis für einen DES wurde entsprechend dem Zusatzentgelt (ZE2007-19.01/06<sup>104</sup>) mit 1.200 Euro angesetzt, die durchschnittliche Anzahl der angewendeten DES pro Patient aus der ARTS-II Studie mit 3,7.

Nach Angaben der RotenListe® 2007 betrug der Preis für eine N3-Packung (100 Tabletten) Clopidogrel 257 Euro (Iscover®, Plavix®). Die durchschnittlichen Tageskosten der Behandlung mit Clopidogrel wurden daher mit 2,57 Euro pro Patient angesetzt, die angenommene Therapiedauer betrug zwölf Monate. Bei perkutanen Folgerevaskularisationen wurde von Angioplastien ohne Stenting ausgegangen. Auf eine Diskontierung wurde wegen des relativ kurzen Betrachtungszeitraums verzichtet.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden verschiedene Modellparameter (Bewertungsrelation für CABG gleich vier bzw. für Angioplastien gleich zwei, DES-Preis gleich 1.500 Euro, gleichzeitiger Einsatz von fünf DES pro Patient, zweijährige Dauer der Clopidogrel-Gabe, kein Unterschied in den Raten der Todesfälle bzw. Myokardinfarkte im Follow-up, Einsatz von DES bei allen perkutanen Revaskularisationen nach DES sowie CABG bei 50 % aller Folgerevaskularisationen nach DES) variiert und die Bewertung auf ihre Robustheit hin geprüft.

## 6.5.2 Ergebnisse

### 6.5.2.1 Ergebnisse der quantitativen Recherche

Die Literaturrecherche fand im Dezember 2006 statt und ergab 728 Treffer. Die von der DAHTA@DIMDI durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang aufgelistet. Es wurden insgesamt 728 Titel und 54 Zusammenfassungen durchgesehen. 24 Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Ergebnisse der Literaturrecherche zur ökonomischen Bewertung**

	<b>N Treffer</b>
Literaturrecherche vom DIMDI	728
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	728
Ökonomische HTA	14
Ökonomische Reviews-Metaanalysen	172
Ökonomische RCT-CCT	187
Ökonomische Studien	355
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Titels	674
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)	54
Ökonomische Übersichten	32
Ökonomische Studien	22
Ausgeschlossen nach Durchsicht der Zusammenfassung	30
	<b>N Publikationen</b>
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung):	24
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung):	23
Davon Publikationen mit eigener gesundheitsökonomischer Analyse	4
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltextes:	22
Insgesamt eingeschlossen	1

CCT = Klinische kontrollierte Studie. DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

**Tabelle 9: Identifizierte Publikationen ohne eigene gesundheitsökonomische Analyse**

<b>Referenz</b>	<b>Beschreibung der Publikation</b>
3	Keine Studie bzw. Übersicht mit gesundheitsökonomischer Analyse
4	Keine Studie bzw. Übersicht mit gesundheitsökonomischer Analyse
6	Kein Vergleich DES vs. CABG (DES vs. BMS in UK)
14	Kein Vergleich DES vs. CABG (DES vs. BMS in Québec, Kanada)
22	Expertenmeinung zur Kostenwirksamkeit von DES
27	Kein Thema des Berichts („Distal embolic protection“)
61	Keine Studie bzw. Übersicht mit gesundheitsökonomischer Analyse
63	Übersicht, keine gesundheitsökonomische Analyse DES vs. CABG
70	Stellungnahme zu ökonomischen, organisatorischen und juristischen Aspekten bei Anwendung von DES (Task Force von SCAI)
88	Keine gesundheitsökonomische Analyse zum Vergleich DES vs. CABG
95	Publikation über RCT zum Vergleich BMS vs. CABG
94	Abstract über RCT zum Vergleich BMS vs. CABG
97	Kein Vergleich DES vs. CABG (DES vs. BMS in Australien)
112	Keine gesundheitsökonomische Analyse zum Vergleich DES vs. CABG
130	Systematische Übersicht ohne gesundheitsökonomische Analyse
131	Systematische Übersicht ohne gesundheitsökonomische Analyse
139	Publikation wurde nicht geliefert, offensichtlich Übersicht ohne gesundheitsökonomische Analyse
147	Kein Vergleich DES vs. CABG (DES vs. BMS in Alberta, Kanada)
163	Keine gesundheitsökonomische Analyse zum Vergleich DES vs. CABG
171	Keine gesundheitsökonomische Analyse zum Vergleich DES vs. CABG

BMS = Unbeschichteter metallischer Stent. CABG = Koronararterien-Bypass. DES = Medikamente freisetzender Stent. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SCAI = Society for Cardiovascular Angiography and Interventions.

Von 24 durchgesehenen Publikationen im Volltext enthielten nur vier eine eigene gesundheitsökonomische Analyse zum Vergleich von DES vs. CABG, darunter zwei für die gleiche Studie, beide allerdings nur in Abstract-Form (Tabelle 9, Tabelle 10). Da eine Studie ein gesundheitsökonomisches

Modell zum Kostenunterschied von DES vs. CABG für das deutsche Gesundheitssystem entwickelte hatte, wurde entschieden, diese Studie zu beschreiben und auf Basis dieses Modells eine eigene gesundheitsökonomische Modellierung mit aktuellen medizinischen und ökonomischen Annahmen für Deutschland durchzuführen.

**Tabelle 10: Identifizierte Publikationen mit eigener gesundheitsökonomischer Analyse**

Referenz	Inhalt
26	Kostenwirksamkeitsbewertung für ARTS-II Studie (Abstract)
36	Kostenwirksamkeitsbewertung für ARTS-II Studie (Abstract)
50	Gesundheitsökonomisches Modell DES vs. CABG für Deutschland
69	Gesundheitsökonomisches Modell DES vs. CABG für UK

ARTS-II = Arterial Revascularisation Therapies Study (Studiename). CABG = Koronararterien-Bypass. DES = Medikamente freisetzender Stent. UK = Vereinigtes Königreich.

### 6.5.2.2 Beschreibung der einbezogenen Studien

#### **F. U. Fricke und S. Silber: „Können Medikamente freisetzende Koronarstents eine Bypassoperation ersetzen? Ein gesundheitsökonomischer Vergleich beider Therapieformen auf der Basis klinischer 12-Monats-Daten“<sup>50</sup>.**

Es handelt sich in dieser Studie um eine Modellbetrachtung aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung mit einem Zeithorizont von zwölf Monaten.

Klinische Wahrscheinlichkeitsannahmen wurden für CABG aus der ARTS-I Studie (RCT zum Vergleich von CABG vs. BMS bei Mehrgefäßerkrankung) und für DES aus der TAXUS-VI Studie entnommen (RCT zum Vergleich von DES vs. BMS bei komplexen Stenosen). Die Wiedereingriffsrate am behandelten Gefäß nach zwölf Monaten betrug für Patienten mit DES-Implantation 11 %, davon an der behandelten Läsion 8,7 %, durch CABG 1 %. Die entsprechende Wiedereingriffsrate am behandelten Gefäß bei CABG betrug 3,8 %, davon 3,3 % perkutane Interventionen und 0,7 % Re-CABG (überlappend, da bei einigen Patienten beide Revaskularisationen durchgeführt wurden). Es wurde im Modell angenommen, dass kein Unterschied zwischen DES und CABG in der Häufigkeit weiterer Ereignisse wie Todesfälle, Herzinfarkte und Schlaganfälle besteht. Aufenthalte in Rehabilitationskliniken (nach Bypass-Operation und in einigen Fällen nach PCI) wurden nicht mitberücksichtigt.

Bei der Modellierung wurden die Zwölf-Monats-Gesamtkosten (Primärkosten zuzüglich Folgekosten aufgrund von Wiedereingriffen) berechnet. Zur Ermittlung der Kosten für die jeweiligen Ressourcenverbräuche, die mit den Primär- und Folgeeingriffen verbunden sind, wurden die deutschen Fallpauschalen (G-DRG, Version 2004) mit einem angenommenen Basisfallwert von 2.800 Euro und im Jahr 2004 aktuelle Arzneimittelpreisliste (ifap-Index, Stand Juli 2004) herangezogen.

Nach G-DRG 2004 zahlt die gesetzliche Krankenversicherung für eine PCI mit Stent nach Abzug der Patientenzuzahlungen (zehn Euro für jeden angefangenen Kalendertag des Krankenhausaufenthalts) im Durchschnitt 3.248 Euro. Ein BMS wurde bei der Modellierung mit 250 Euro angesetzt, ein DES mit 1.500 Euro. Die Anzahl der zusätzlich zu vergütenden Stents – diese werden über Zusatzentgelt (ZE 44) gesondert vergütet – wurde mit 2,75 angesetzt (Durchschnittswert aus der ARTS-I Studie). Damit ergeben sich zusätzliche Kosten für eine PCI mit DES in Höhe von 3.875 Euro pro Patient (1.500 Euro X 2,75 - 250 Euro, ein BMS ist in der G-DRG für die PTCA mit Stent bereits berücksichtigt) und die Gesamtkosten der perkutanen Angioplastie mit Einsatz von DES in Höhe von 7.123 Euro. Die aus den G-DRG 2004 ermittelten Durchschnittskosten für eine CABG aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung (ebenfalls nach Abzug der Patientenzuzahlungen) lagen bei 12.236 Euro. Die errechneten Kosten für Wiedereingriffe betragen 354 Euro pro Patient nach primärer perkutaner Angioplastie mit DES und 179 Euro nach primärer CABG-Operation.

Bei der Ermittlung der Kosten aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung für Clopidogrel nach PTCA mit DES-Implantation wurden die Patientenzuzahlungen für Arzneimittel und die im Jahr 2004 geltenden Zwangsrabatte der Hersteller und Apotheken abgezogen. Die ermittelten Tagestherapiekosten für Clopidogrel betragen 2,02 Euro, die Kosten für die gesamte Therapiedauer

(sechs Monate) ca. 364 Euro pro Patient. Auf eine Diskontierung wurde wegen des kleinen Betrachtungszeitraums der Modellierung verzichtet.

Die Gesamtkosten für die PTCA mit DES betragen 7.841 Euro pro Patient im Vergleich zu 12.415 Euro für die CABG zwölf Monate nach dem primären Eingriff. Es ergab sich für die gesetzliche Krankenversicherung ein Kostenvorteil von 4.574 Euro pro Patient zugunsten der PTCA mit DES.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurden die Raten für die Folgerevaskularisationen nach PCI mit DES-Einsatz und die Zahl der erforderlichen Stents je Eingriff verändert. Wurde die Anzahl der Stents von 2,5 bis zu 3,6 Implantate je Prozedur variiert, schwankten die Gesamtkosten der Prozedur zwischen 7.800 Euro und ca. 9.100 Euro. Wurde die Häufigkeit des Wiedereingriffs von 8,7 % bis zu 30 % verändert, dann schwankten die Gesamtkosten der Prozedur zwischen ca. 7.800 Euro und ca. 8.700 Euro. Die Kosten der CABG wurden allerdings in keinem der beiden Fälle von der PTCA mit DES erreicht, geschweige denn übertroffen. Wurden die beiden Parameter gleichzeitig variiert, zeigte sich, dass sich erst bei fünf Stents je Prozedur und einer Häufigkeit des Wiedereingriffs von über 38 % die Kosten der PTCA mit DES denen der CABG angleichen.

### 6.5.2.3 Gesundheitsökonomische Modellierung

Eine eigene Modellierung wurde mit aktualisierten klinischen und ökonomischen Annahmen und aus einer eingeschränkten gesellschaftlichen Perspektive (d. h. ohne Berücksichtigung von Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen sowie des Produktivitätsverlusts durch Arbeitsausfall) für den Zeithorizont von einem Jahr sowie von drei Jahren durchgeführt.

Die aus den G-DRG errechneten Durchschnittskosten für eine perkutane Angioplastie ohne DES betragen 4.420 Euro (Tabelle 11), die Durchschnittskosten einer Bypass-Operation 12.840 Euro (Tabelle 12). Die Durchschnittskosten für eine perkutane Angioplastie mit DES-Implantation lagen bei 8.860 Euro, für eine einjährige Behandlung mit Clopidogrel betragen sie 938 Euro (Tabelle 14). Die Behandlung eines Myokardinfarkts kostete durchschnittlich 3.989 Euro (Tabelle 13).

Die Wiedereingriffsrate mittels PTCA ein Jahr nach DES-Implantation betrug 6,4 % in der ARTS-II Studie, mittels CABG 2,1 % (Tabelle 14). Die entsprechenden Wiedereingriffsraten bei CABG betragen in der ARTS-I Studie 3,5 % und 0,8 % (der Unterschied war nur für die Häufigkeit der perkutanen Interventionen signifikant). Signifikant unterschiedlich waren in diesen Studien beim Vergleich von DES vs. CABG auch die Raten an Todesfällen nach einem Jahr, 1 % vs. 2,7 % ( $p < 0,05$ ) und an Herzinfarkten, 1,3 % vs. 4,2 % ( $p < 0,05$ ).

Somit betragen die Gesamtkosten pro Patient ein Jahr nach einer CABG 13.373 Euro und nach einer DES-Implantation 10.443 Euro (Tabelle 14), der Kostenunterschied belief sich auf 2.930 Euro pro Patient zugunsten einer Angioplastie mit Einsatz von DES.

Die Wiedereingriffsrate mittels PTCA drei Jahre nach CABG betrug in der ARTS-I Studie 3,5 %, mittels CABG 0,8 % (Tabelle 14). Für die DES-Gruppe wurden die zu erwartenden Wiedereingriffsraten in Höhe von 12,5 % bzw. von 4,1 % errechnet. Die Raten an Todesfällen und an Herzinfarkten drei Jahre nach dem Primäreingriff lagen für die CABG-Gruppe in der ARTS-I Studie bei 4,6 % und 5,7 %. Für die DES-Gruppe wurden diese Raten in Höhe von 1,2 % und 1,6 % berechnet.

Die Gesamtkosten pro Patient drei Jahre nach einer CABG betragen 13.675 Euro und nach einer DES-Implantation 10.989 Euro (Tabelle 14). Der errechnete Kostenunterschied drei Jahre nach den Interventionen lag bei 2.686 Euro pro Patient zugunsten der Angioplastie mit DES und war fast genau so hoch wie nach einem Jahr.

Änderungen im Rahmen der Sensitivitätsanalyse der Bewertungsrelationen für CABG und Angioplastien, des DES-Preises, der Anzahl der eingesetzten DES pro Patient sowie die Dauer der Clopidogrel-Gabe beeinflussten den Kostenunterschied erheblich, allerdings kam es zu keiner Umkehr des Kostenunterschieds und die Gesamtkosten pro Patient fielen bei Angioplastien mit DES für die eingesetzten Parametergrößen geringer aus (Abbildung 6, Abbildung 7). Änderungen der klinischen Ergebnisparameter in der Folgeuntersuchung zeigten für die eingesetzten Größen einen geringeren Effekt auf den Unterschied in den Gesamtkosten.

**Tabelle 11: Berechnung der Durchschnittsfallkosten für eine perkutane Angioplastie ohne Stenting**

G-DRG	Abt	Kodierung	BR
F15Z	H	Perkutane Koronarangioplastie mit komplizierenden Prozeduren	4,055
F24A	H	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose und hochkomplexer Intervention oder mit perkutaner Angioplastie, mit äußerst schweren CC	2,784
F52A	H	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose, mit äußerst schweren CC	2,257
F52B	H	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose, ohne äußerst schwere CC oder mit intrakoronarer Brachytherapie	1,490
F56Z	H	Perkutane Koronarangioplastie mit hochkomplexer Intervention	1,191
F57A	H	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Intervention mit äußerst schweren CC	1,613
F57B	H	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Intervention ohne äußerst schwere CC	0,899
F58A	H	Andere perkutane Koronarangioplastie mit äußerst schweren CC	1,128
F58B	H	Andere perkutane Koronarangioplastie ohne äußerst schwere CC	0,859
F24A	B	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose und hochkomplexer Intervention oder mit perkutaner Angioplastie, mit äußerst schweren CC	2,450
F52A	B	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose, mit äußerst schweren CC	2,012
F52B	B	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose, ohne äußerst schwere CC oder mit intrakoronarer Brachytherapie	1,301
F56Z	B	Perkutane Koronarangioplastie mit hochkomplexer Intervention	1,022
F57A	B	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Intervention mit äußerst schweren CC	1,350
F57B	B	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Intervention ohne äußerst schwere CC	0,756
F58A	B	Andere perkutane Koronarangioplastie mit äußerst schweren CC	0,955
F58B	B	Andere perkutane Koronarangioplastie ohne äußerst schwere CC	0,716
		Durchschnittliche Bewertungsrelation	1,579
		Durchschnittliche Kosten	4.420

Abt = Abteilung (B = Belegabteilung, H = Hauptabteilung). BR = Bewertungsrelation. CC = Komplikationen. G-DRG = German Diagnosis Related Groups.

**Tabelle 12: Berechnung der Durchschnittsfallkosten für eine koronare Bypass-Operation**

G-DRG	Abt	Kodierung	BR
F05Z	H	CABG mit invasiver kardiologischer Diagnostik oder intraoperativer Ablation, mit komplizierenden Prozeduren oder Karotiseingriff oder bestimmte Eingriffe mit Herz-Lungen-Maschine in tiefer Hypothermie	6,465
F06Z	H	CABG ohne invasive kardiologische Diagnostik, mit komplizierenden Prozeduren oder Karotiseingriff, oder mit Reoperation oder Infarkt, mit intraoperativer Ablation	4,879
F16Z	H	CABG mit invasiver kardiologischer Diagnostik, ohne komplizierende Prozeduren, ohne Karotiseingriff, mit Reoperation, Infarkt oder intraoperativer Ablation	4,927
F23Z	H	CABG mit invasiver kardiologischer Diagnostik oder intraoperativer Ablation, ohne komplizierende Prozeduren, ohne Karotiseingriff, ohne Reoperation, ohne Infarkt	4,591
F32Z	H	CABG ohne invasive kardiologische Diagnostik, ohne komplizierende Prozeduren, ohne Karotiseingriff, ohne intraoperative Ablation	3,734
F23Z	B	CABG mit invasiver kardiologischer Diagnostik oder intraoperativer Ablation, ohne komplizierende Prozeduren, ohne Karotiseingriff, ohne Reoperation, ohne Infarkt	4,118
F32Z	B	CABG ohne invasive kardiologische Diagnostik, ohne komplizierende Prozeduren, ohne Karotiseingriff, ohne intraoperative Ablation	3,386
		Durchschnittliche Bewertungsrelation	4,586
		Durchschnittliche Kosten	12.840

Abt = Abteilung (B = Belegabteilung, H = Hauptabteilung). BR = Bewertungsrelation. CABG = Koronararterien-Bypass. CC = Komplikationen. G-DRG = German Diagnosis Related Groups.

**Tabelle 13: Berechnung der Durchschnittsfallkosten für einen Myokardinfarkt**

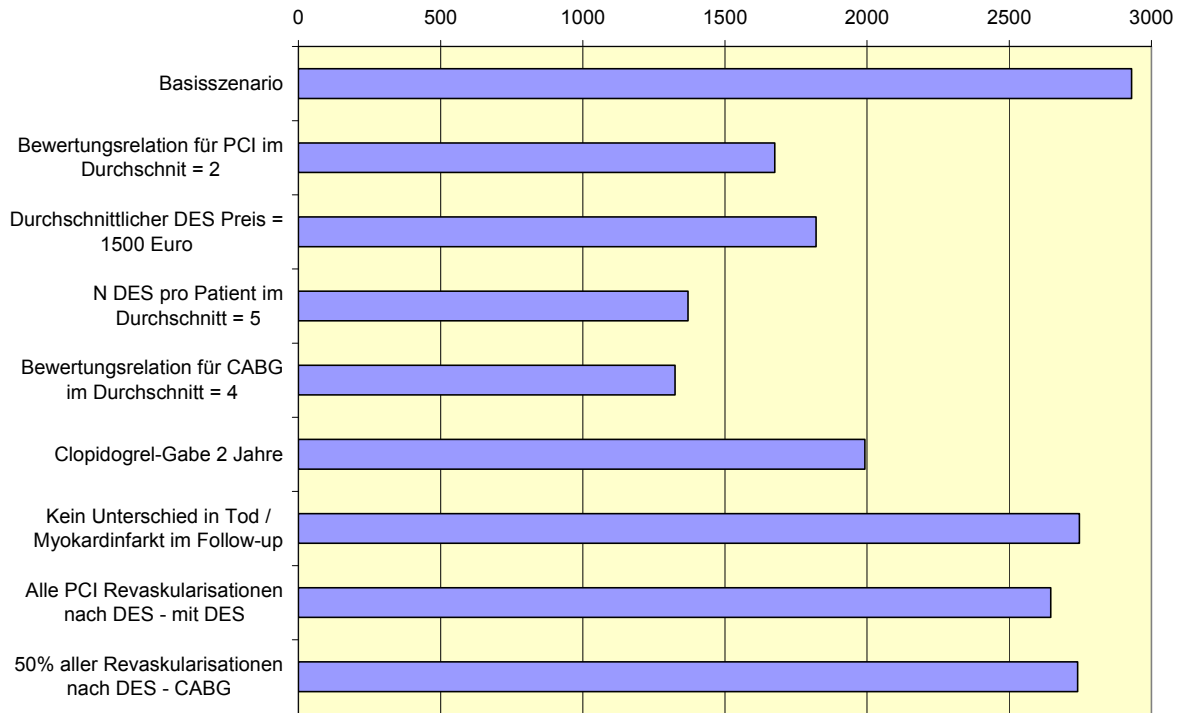
G-DRG	Abt	Kodierung	BR
F41A	H	Invasive kardiologische Diagnostik bei AMI mit äußerst schweren CC	2,120
F41B	H	Invasive kardiologische Diagnostik bei AMI ohne äußerst schwere CC	1,257
F60A	H	AMI ohne invasive kardiologische Diagnostik mit äußerst schweren CC oder schwere Arrhythmie und Herzstillstand mit äußerst schweren CC	1,584
F60B	H	AMI ohne invasive kardiologische Diagnostik ohne äußerst schwere CC	1,035
F41A	B	Invasive kardiologische Diagnostik bei AMI mit äußerst schweren CC	1,943
F41B	B	Invasive kardiologische Diagnostik bei AMI ohne äußerst schwere CC	1,072
F60A	B	AMI ohne invasive kardiologische Diagnostik mit äußerst schweren CC oder schwere Arrhythmie und Herzstillstand mit äußerst schweren CC	1,435
F60B	B	AMI ohne invasive kardiologische Diagnostik ohne äußerst schwere CC	0,950
		Durchschnittliche Bewertungsrelation	1,425
		Durchschnittliche Kosten	3.989

Abt = Abteilung (B = Belegabteilung, H = Hauptabteilung). AMI = Akuter Myokardinfarkt. BR = Bewertungsrelation. CC = Komplikationen. G-DRG = German Diagnosis Related Groups.

**Tabelle 14: Berechnung der Gesamtkosten pro Patient nach einem und drei Jahren**

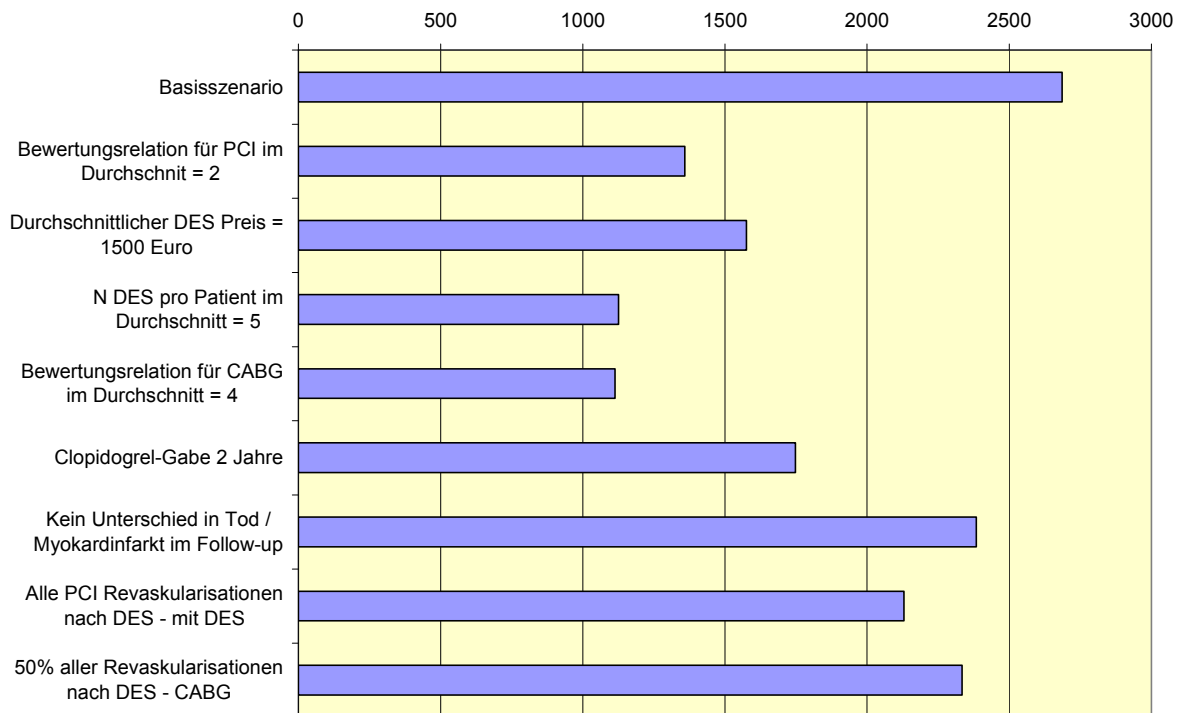
	DES	CABG	DES	CABG	DES	CABG
Kosten einer PTCA ohne Stent	4.420					
Preis DES	1.200					
Anzahl DES	3,7					
Zusatzkosten DES	4.440					
Kosten der Primärintervention	8.860	12.840				
Tagestherapiekosten mit Clopidogrel	2,57					
Behandlungskosten mit Clopidogrel für 1 Jahr	938					
			<u>1 Jahr</u>		<u>3 Jahre</u>	
Re-Intervention: PTCA (%)			6,4	3,5	12,5	6,1
Kosten Re-Intervention PTCA			283	155	553	270
Re-Intervention: CABG (%)			2,1	0,8	4,1	1,2
Kosten Re-Intervention CABG			270	103	527	154
Gesamte Wiedereingriffskosten			553	257	1.081	424
Herzinfarkt (%)			1,3	4,2	1,6	5,7
Todesfälle (%)			1,0	2,7	1,2	4,6
Kosten pro Herzinfarkt			3.989	3.989	3.989	3.989
Gesamte Kosten durch Herzinfarktbehandlung			92	275	110	411
Kosten im Follow-up			644	533	1.190	835
Gesamtkosten			10.443	13.373	10.989	13.675
Kostenunterschied (CABG–DES)				2.930		2.686

CABG = Koronararterien-Bypass. DES = Medikamente freisetzender Stent. PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie.



**Abbildung 6: Unterschied in Gesamtkosten CABG – DES nach einem Jahr, Sensitivitätsanalyse**

CABG = Koronararterien-Bypass. DES = Medikamente freisetzender Stent. PCI = Perkutane koronare Intervention.



**Abbildung 7: Unterschied in Gesamtkosten CABG – DES nach drei Jahren, Sensitivitätsanalyse**

CABG = Koronararterien-Bypass. DES = Medikamente freisetzender Stent. PCI = Perkutane koronare Intervention.



## 6.5.3 Diskussion

### 6.5.3.1 Methodische Aspekte der Literaturrecherche und publizierter Studien

Für den vorliegenden HTA-Bericht wurde eine systematische Literaturrecherche nach publizierten Studien mit einer breit angelegten Suchstrategie in den wichtigsten medizinischen und gesundheitsökonomischen Datenbanken durchgeführt, zu denen die DAHTA@DIMDI Zugang hat. Ein systematischer Fehler durch unvollständige Berücksichtigung bzw. Nichtberücksichtigung von unpublizierten Studien ist trotz des geschilderten Vorgehens nicht vollständig auszuschließen.

Es konnte eine Studie mit gesundheitsökonomischem Modell zu einjährigem Kostenvergleich von DES vs. CABG für das deutsche Gesundheitssystem identifiziert werden<sup>50</sup>. In diesem gesundheitsökonomischen Modell wurden die in Deutschland 2004 gängigen Stentpreise und entsprechende Revascularisationskosten angewandt, was die Aktualität dieser Ergebnisse stark einschränkt. Darüber hinaus handelt es sich bei dem identifizierten Modell um ein solches, das die Kostenträgerperspektive einnimmt. Es wurden hierbei Patientenzuzahlungen für den Krankenhausaufenthalt sowie für Clopidogrel von den Gesamtkosten abgezogen. Um eine aktuelle Situation aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive abzuschätzen, wurde entschieden, auf Basis dieses Modells eine eigene gesundheitsökonomische Modellierung mit aktuellen Annahmen durchzuführen. Die eigene gesundheitsökonomische Analyse betrachtet das Kostengeschehen mit Kostenannahme für Deutschland aus 2007 und aus einer eingeschränkten gesamtgesellschaftlichen Perspektive.

### 6.5.3.2 Methodische Aspekte der gesundheitsökonomischen Modellierung

Der Vorteil von Modellierungen liegt in der Möglichkeit der Zusammenführung klinischer Evidenz aus verschiedenen Quellen und Anwendung von aktuellen, auf das jeweilige Gesundheitssystem bezogenen, Ressourcenverbräuche und Kostengrößen. Die ermittelten Ergebnisse sind von der Modellstruktur abhängig. Je realitätsnäher die getroffenen Annahmen im jeweilig analysierten Gesundheitskontext sind und je plausibler das Modell ist, desto präziser sind die Aussagen der Modelle zumindest für das entsprechende Gesundheitssystem. Es muss außerdem die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen aus den Quellen gegeben sein.

Es ist zu betonen, dass die Annahmen zur medizinischen Wirksamkeit der DES und CABG bei der Modellierung aus nicht-randomisierten Kohortenstudien gewonnen werden mussten und somit mehrere methodische Limitationen aufweisen. In den nicht-randomisierten Kohortenstudien wird meist nicht berücksichtigt, dass ein Teil der Patienten nach der Therapieeinweisung die alternative, eine andere oder gar keine Therapie erhält, was die Wirksamkeits- und die Kostendifferenz beeinflussen kann<sup>49</sup>.

Da in den Kohortenstudien keine randomisierte Patientenzuordnung erfolgt, ist die Gefahr unterschiedlicher Patientencharakteristika in den Studiengruppen durch Präferenzen der Ärzte oder der Patienten bei der Therapieauswahl sehr hoch. Beim Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe kann das Problem der Unbalanciertheit der Gruppen darüber hinaus durch zeitlich unterschiedliche Selektionskriterien der Patienten und zeitlich unterschiedliche Handhabung der Interventionsmethoden an sich verstärkt werden. So wurden in die CABG-Gruppe der ARTS-I Studie Patienten in den Jahren 1997 bis 1998 einbezogen, ca. fünf Jahre früher als in die DES-Gruppen der TAXUS-IV und ARTS-II Studien (in den Jahren 2002 bzw. 2003). Die Methode und die Handhabung der CABG-Durchführung sowie die Begleittherapie könnten sich in dieser Zeit geändert haben und zu besseren bzw. schlechteren klinischen Ergebnissen führen. Die Patientencharakteristika in den Studiengruppen waren relativ gleich, allerdings waren Patienten in der ARTS-II Studie signifikant älter, litten öfter an Diabetes mellitus und hatten häufiger Dreifäßerkrankung und schwere (C-Typ) Läsionen, dagegen aber seltener einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte.

Ergebnisse in den Kohortenstudien werden außerdem meistens nicht verblindet erhoben, was durch die Präferenzen der Untersuchenden zu einer Überschätzung der Erfolg versprechenderen Therapie führen könnte. Ebenso kann eine fehlende Patientenverblindung (d. h. Wissen über durchgeführte Intervention) entweder zu einem höheren Sicherheits- oder Unsicherheitsgefühl führen und folglich die Schmerzwahrnehmung und Reinterventionsschwelle beeinflussen.

Ein wichtiger Aspekt bei Modellierungen ist die Möglichkeit der Übertragung von Daten aus internationalen Studien – alle betrachteten Studien wurden in den USA durchgeführt – auf den deutschen Versorgungskontext. Mit großer Sicherheit lassen sich Teilaspekte des Versorgungsgeschehens wie z. B. durchschnittliche DES-Anzahl pro Prozedur aus den USA für den deutschen Versorgungskontext übertragen, es ist aber kein validiertes Instrument für eine systematische Bewertung der Übertragbarkeit des gesamten Versorgungsgeschehens und deren inhärenten Grad der Unsicherheit vorhanden.

### 6.5.3.3 Interpretation der Ergebnisse

Die vorliegende gesundheitsökonomische Analyse kommt zu dem Schluss, dass der Einsatz von Sirolimus-beschichteten Cypher-Stents mit weniger Kosten im Vergleich zu CABG ein und drei Jahre nach der Primärintervention verbunden ist.

Schließlich werden in Modellen unsichere Parameter mittels Sensitivitätsanalysen identifiziert und ihr Einfluss auf den Ausgang der Entscheidung zugunsten der unterschiedlichen Alternativen abgeschätzt. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurden verschiedene Modellparameter (Bewertungsrelation für CABG, für Angioplastie, DES-Preis, DES-Anzahl pro Patient, Dauer der Clopidogrel-Gabe, Unterschied in der Mortalität bzw. in der Myokardinfarktrate im Follow-up, Einsatz von DES bzw. CABG bei Folgerevaskularisationen) variiert und ihr Einfluss auf den Ausgang der Entscheidung zugunsten der unterschiedlichen Alternativen abgeschätzt.

Änderungen im Rahmen der Sensitivitätsanalyse der Bewertungsrelationen für CABG und Angioplastien, des DES-Preises, der Anzahl der eingesetzten DES pro Patient sowie die Dauer der Clopidogrel-Gabe beeinflussten den Kostenunterschied erheblich, allerdings kam es zu keiner Umkehr des Kostenunterschieds. Änderungen weiterer Parameter zeigten einen geringeren Effekt auf den Unterschied in den Gesamtkosten.

Wegen fehlender Daten wurden in der vorliegenden Arbeit die Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen, des Produktivitätsverlusts durch Arbeitsausfall sowie intangible Kosten nicht berücksichtigt. Die Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen und Bestattungen hätten sich zu einem noch stärkeren Vorteil von DES ausgewirkt, da sie häufiger bei CABG auftreten. Aus Sicht der Patienten ist DES-Implantation im Vergleich zu CABG eine Intervention mit geringer Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie mit schneller Rückkehr zur normalen Aktivität. So ist eine wiederholte Revaskularisation mit einem Verlust in qualitätsadjustierten Lebensjahren (engl.: quality adjusted life year, QALY) von ca. 0,04 bis 0,08 verbunden, die Vermeidung wiederholter Revaskularisationen wird erst bei zusätzlichen Kosten von unter 8.000 US-Dollar kostenwirksam<sup>56</sup>. Es kann daher vermutet werden, dass bei der Berücksichtigung von Kosten des Produktivitätsverlusts durch Arbeitsausfall nach DES-Implantation die Gesamtkosten trotz einer höheren Reinterventionsrate niedriger ausfallen, was in entsprechenden gesundheitsökonomischen Primärstudien belegt werden sollte.

In zwei Publikationen wurden die Kosten ein Jahr nach der DES-Implantation im Vergleich zu CABG gegenübergestellt. Eine Analyse kam zu dem Schluss, dass DES keine Ersparnisse in Kanada mit sich brächte<sup>126</sup>. Die Kosten eines DES betragen in dieser Analyse allerdings 2.200 US-Dollar, deutlich höher als in der vorliegenden Analyse. Die zweite Bewertung fand, wie die vorliegende Analyse, substanziiell niedrigere Kosten nach einem Jahr bei DES-Implantation gegenüber Bypass-Operation<sup>164</sup>.

### 6.5.3.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzgrad der gesundheitsökonomischen Analyse

Das lineare Simulationsmodell wurde nur für die DES mit nachgewiesener Evidenz gegenüber BMS eingesetzt. Hierbei handelte es sich um aus einer Polymerbasis Sirolimus- oder Paclitaxel-freisetzende Stents. Die Ergebnisse der Modellierung sollen daher nur auf diese DES übertragen werden.

Die Durchschnittsfallkosten für eine perkutane Angioplastie wurden in dem vorliegenden Bericht aus den G-DRG für den stationären Bereich berechnet (sowohl Haupt- als auch Belegabteilungen), deswegen können Ergebnisse auf beide Bereiche übertragen werden. Die Interventionen im Belegarztsystem verursachen etwas weniger Primärkosten für beide Interventionen. Eine getrennte

Auswertung für das Belegarztsystem würde das gesamte Kostengeschehen nur marginal beeinflussen.

Da die Kostenentwicklung der Interventionen von mehreren Faktoren, wie unter anderem von der Akzeptanz der Produkte, der Dynamik der Märkte und den vorherrschenden Erstattungsprinzipien des Gesundheitssystems beeinflusst wird, sollten Ergebnisse der vorliegenden gesundheitsökonomischen Analyse nur als eine regionale und zeitliche Momentaufnahme betrachtet werden. Der Vorteil des angewendeten ressourcenbezogenen Simulationsmodells liegt in der Möglichkeit schnellerer Anpassung bei den Kostenberechnungen an aktuelle Gegebenheiten (Preise, Veränderungen der Ressourcenverbräuche durch Lernkurveneffekte usw.).

Um Evidenz aus der gesundheitsökonomischen Bewertung des HTA-Berichts auf einem gleich hohen Niveau wie bei der medizinischen Bewertung zu generieren, ist die Einbeziehung von Ergebnissen der Informationssynthese aus der aktuellsten systematischen Übersicht zur medizinischen Wirksamkeit der zu vergleichenden Technologien in die gesundheitsökonomische Analyse eine notwendige Voraussetzung. Eine Modellierung mit diesen klinischen Annahmen und aktuellen Annahmen zu den Kosten in Deutschland bewältigt die vorhandenen Einschränkungen in der Übertragbarkeit der primären gesundheitsökonomischen Studien. Da die Annahmen in dem vorliegenden Bericht aus nicht-randomisierten klinischen Studien stammen und keine Metaanalyse der Studienergebnisse erfolgte, soll man den ermittelten Ergebnissen den Evidenzgrad 2b zurechnen, nach der Klassifikation des AHA/ACC, ESC und der DGK<sup>35</sup> soll der Evidenzgrad B zugestanden werden.

#### **6.5.4 Beantwortung der Forschungsfragen**

Die vorliegende gesundheitsökonomische Analyse kommt trotz mehrerer möglicher Störfaktoren und Verzerrungen zum Schluss, dass der Einsatz von Sirolimus-beschichteten Cypher-Stents bei Mehrgefäßkrankung wahrscheinlich mit geringeren Kosten im Vergleich zu CABG für den Zeitraum ein und drei Jahre nach der Intervention verbunden ist.

Änderungen der Bewertungsrelationen für CABG und Angioplastien, des DES-Preises, der Anzahl der durchschnittlich eingesetzten DES pro Patient sowie die Dauer der Clopidogrel-Gabe können den Kostenunterschied erheblich beeinflussen, allerdings ohne eine Umkehr des Kostenunterschieds herbeizuführen. Die Berücksichtigung von weiteren Kosten (z. B. möglicher Rehabilitationsmaßnahmen) hätte sich zu einem noch stärkeren Vorteil von DES gegenüber CABG ausgewirkt.

### **6.6 Ethisch-soziale und juristische Bewertung**

#### **6.6.1 Methodik**

Bei der durchgeführten Literaturrecherche (Angaben zu Informationsquellen und Recherchestrategie s. medizinische und ökonomische Bewertung) wurden nach Publikationen zu expliziter Betrachtung von organisatorischen, ethisch-sozialen und juristischen Aspekten beim Einsatz von DES vs. CABG-Operation für den deutschen Kontext gesucht.

#### **6.6.2 Ergebnisse**

Es konnte keine Publikation zu expliziter Betrachtung von organisatorischen, ethisch-sozialen und juristischen Aspekten beim Einsatz von DES vs. CABG-Operation für den deutschen Kontext identifiziert werden.

#### **6.6.3 Diskussion**

In Deutschland scheint der Zugang zu DES in den letzten Jahren unproblematisch gewesen zu sein. Bei einem großen Teil der Interventionen handelte es sich sogar um Indikationen, für die bislang keine Daten aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit von DES vs. CABG bzw. DES vs. BMS vorliegen. Noch 2003 wurden 23,2 % aller Revaskularisationen mit DES bei ISR, 10,1 % bei ST-Hebungsinfarkten, 6,0 % bei chronischen Totalverschlüssen, 5,5 % in Bypass-Gefäßen, 2,1 % in Hauptstammstenosen und 1,8 % bei kardiogenem Schock durchgeführt<sup>174</sup>. Aktuell werden die DES aufgrund von

Diskussionen über ein erhöhtes Risiko für späte Stentthrombosen etwas vorsichtiger eingesetzt. Wichtig ist, beim Einsatz von DES die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten nur so wenig wie möglich einzuschränken.

In den USA waren 2004 nach der „Drug-eluting Stent Task Force“<sup>70</sup> juristische Auswirkungen sowohl beim DES-Einsatz bei als nicht gesichert geltenden Indikationen und folgenden Komplikationen als auch bei fehlendem Einsatz bei als gesichert geltenden Indikationen mit folgender Gefäßstenose nicht zu befürchten, da beide Optionen nicht unter die dort geltenden Definitionen von Kunstfehler fallen würden. In einigen Ländern laufen allerdings derzeit Gerichtsverfahren zu Behandlungsfällen mit DES-Einsatz. Eine informierte Einwilligung der Patienten und Dokumentation ist nach Meinung der „Drug-eluting Stent Task Force“ ein sehr wichtiger Aspekt bei der DES-Anwendung<sup>70</sup>. Diese Empfehlung kann auch für Deutschland übernommen werden.

#### **6.6.4 Beantwortung der Forschungsfragen**

Es liegen aktuell keine Hinweise vor, dass der DES-Einsatz mit ethisch-sozialen bzw. juristischen Konsequenzen verbunden ist.

### **6.7 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse**

Die Ergebnisse aus nicht-randomisierten Kohortenstudien sollen nach Klassifikation des Oxford-CEBM<sup>21</sup> als Evidenzgrad 2b betrachtet werden. Dem vorliegenden Bericht als systematischer Übersicht auf Basis solcher Kohortenstudien sollte somit Evidenzgrad 2a zugeschrieben werden. Den Ergebnissen der gesundheitsökonomischen Modellierung mit Annahmen aus nicht-randomisierter Kohortenstudien sollte Evidenzgrad 2b zugeordnet werden. Nach Klassifikation des AHA/ACC, ESC und der DGK<sup>35</sup> erhält den vorliegenden HTA den Evidenzgrad B.

### **6.8 Schlussfolgerungen**

Es liegen Hinweise für den Vorteil der CABG-Operation gegenüber der DES-Implantation mit Sirolimus-beschichteten Stents bei Patienten mit isolierter hochgradiger Stenose der proximalen LAD-Arterie hinsichtlich Angina Pectoris und wiederholter Revaskularisationen zwei Jahre nach der Primärintervention vor.

Bei Patienten mit LMCA-Läsionen weisen Ergebnisse auf einen Vorteil des DES-Einsatzes mit Sirolimus- bzw. Paclitaxel-beschichteten Stents gegenüber CABG hinsichtlich höherer Überlebensrate ohne Herzinfarkt oder Schlaganfall bis zu einem Jahr, dagegen aber auf einen Nachteil hinsichtlich höherer Revaskularisationsrate bis zu zwei Jahren nach der Durchführung dieser Interventionen hin.

Es liegen ebenfalls Hinweise für einen Vorteil der DES-Implantation mit Sirolimus-beschichtetem Cypher-Stent gegenüber der CABG-Operation bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung hinsichtlich niedrigerer Sterblichkeit und Herzinfarktrate nach einem Jahr, dagegen aber Nachteil hinsichtlich höherer Revaskularisationsrate und der Rate an wiederholter Angina Pectoris bis zu zwei Jahren nach der Primärintervention vor.

Indizien für mögliche Unterschiede in Wirksamkeit DES vs. CABG stammen aus nicht-randomisierten Kohortenstudien mit mittelfristigem Follow-up und sollen mit langfristigem Follow-up und in RCT überprüft werden.

Die vorliegenden Anzeichen für einen möglichen ökonomischen Vorteil von DES-Implantation gegenüber CABG bei Mehrgefäßerkrankung ein und drei Jahre nach der Primärintervention sollen auf der Basis von RCT überprüft werden. Bis zur endgültigen Klärung soll keine der beiden Interventionen aus gesundheitsökonomischer Sicht bevorzugt werden.

Es gibt keine Belege, dass beim DES-Einsatz ethisch-soziale bzw. juristische Konsequenzen zu befürchten sind. Die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten sollen so wenig wie möglich eingeschränkt werden. Der Zugang zu DES soll für verschiedene soziale Schichten gleich garantiert werden. Die Informierte Einwilligung der Patienten soll dabei dokumentiert werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. N. N. Abstracts selected for presentation at the World Congress of Cardiology 2 - 6 September 2006, Barcelona - Spain. *European Heart Journal* 2006; 27(suppl\_1): iii.
2. Aggarwal M, Tsao PS, Yeung A, Carter AJ. Stent-based immunosuppressive therapies for the prevention of restenosis. *Cardiovasc Radiat Med.* 2003; 4(2): 98-107.
3. Ali MJ, Davidoff R. Surgical, medical, and percutaneous therapies for patients with multivessel coronary artery disease. *Current cardiology reports* 2006; 8(4): 247-254.
4. Almeda FQ, Snell RJ. Coronary revascularization in multivessel disease. Which is better, stents or surgery? *Postgraduate medicine* 2005; 118(6): 11-17.
5. Amann FW. Koronare Stents. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique* 2003; 60(4): 179-182.
6. Bagust A, Grayson AD, Palmer ND, Perry RA, Walley T. Cost effectiveness of drug eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost-utility study. *Heart* 2006; 92(N1): 68-74.
7. Bakhai A, Hill RA, Dundar Y, Dickson R, Walley T. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with stents versus coronary artery bypass grafting for people with stable angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (2006 Issue 4): CD004588.
8. Barner HB. Status of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2006; 30(3): 419-424.
9. Ben-Gal Y, Mohr R, Braunstein R, Finkelstein A, Hansson N, Hendler A, Moshkovitz Y, Uretzky G. Revascularization of Left Anterior Descending Artery With Drug-Eluting Stents: Comparison With Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 2006; 82(6): 2067-2071.
10. Ben-Gal Y, Moshkovitz Y, Neshet N, Uretzky G, Braunstein R, Hendler A, Zivi E, Herz I, Mohr R. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *The Annals of thoracic surgery* 2006; 82(5): 1692-1697.
11. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, Parisi Q, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Biasucci LM. Stenting versus surgical bypass grafting for coronary artery disease: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *Ital.Heart J* 2003; 4(4): 271-280.
12. Boccara F, Teiger E, Cohen A. Role of drug eluting stents in diabetic patients. *Heart* 2006; 92(5): 579-581.
13. Boodhwani M, Rubens FD, Sellke FW, Mesana TG, Ruel M. Mortality and myocardial infarction following surgical versus percutaneous revascularization of isolated left anterior descending artery disease: a meta-analysis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2006; 29(1): 65-70.
14. Brophy JM, Erickson LJ. Cost-effectiveness of drug-eluting coronary stents in Quebec, Canada (Structured abstract). *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2005; 21(3): 326-333.
15. Bruckenberg E. 18. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamtinnen und Medizinalbeamten (AGLMB) zur Situation der Herzchirurgie 2005 in Deutschland, AGLMB, Hannover ed. 2006.
16. Buellesfeld L, Grube E. ABT-578-eluting stents. The promising successor of sirolimus- and paclitaxel-eluting stent concepts? *Herz* 2004; 29(2): 167-170.
17. Bundesverband Medizintechnologie e. V. Gute Nachricht für Patienten: Medikamente-freisetzende Stents sind sicher. [www.bvmed.de](http://www.bvmed.de) (25-09-2007).

18. Califf RM. Stenting or surgery: an opportunity to do it right. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46(4): 589-591.
19. Carlsson J. Medikamentenbeschichtete Stents: Verwirrung und Ernüchterung in der invasiven Kardiologie. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(3): C-86.
20. Carlsson J, James S, Lindbäck J, SCAAR study group. Outcome of Drug eluting compared to Bare metal stents in Sweden - "On" versus "off label" Indications. [www.tctmd.com](http://www.tctmd.com) (13-11-2007).
21. Center for Evidence Based Medicine (CEBM). Levels of Evidence. [www.cebm.net](http://www.cebm.net) (20-06-2006).
22. Chew DPB. Cost-effectiveness of drug-eluting stents: If only all things were equal. They reduce rates of restenosis but not mortality or infarction - So are they worth it? *Medical Journal of Australia* 2005; 182(8): 376-377.
23. Chieffo A, Colombo A. Treatment of unprotected left main coronary artery disease with drug-eluting stents: is it time for a randomized trial? *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine* 2005; 2(8): 396-400.
24. Chieffo A, Morici N, Maisano F, Bonizzoni E, Cosgrave J, Montorfano M, Airoidi F, Carlino M, Michev I, Melzi G, Sangiorgi G, Alfieri O, Colombo A. Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation* 2006; 113(21): 2542-2547.
25. Chu WW, Waksman R. Contemporary use of drug-eluting stents. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2005; 7(1): 35-46.
26. Cohen DJ, Dulisse B, Ryan JW, De BB, van Hout BA, Serruys PW. Cost-effectiveness of PCI with or without drug-eluting stents vs. bypass surgery for treatment of multivessel coronary disease: 1-year results from the ARTS I and ARTS II trials. *Circulation* 2005; 112(17, Suppl. S): U612.
27. Cohen DJ, Murphy SA, Baim DS, Lavelle TA, Berezin RH, Cutlip DE, Ho KK, Kuntz RE. Cost-effectiveness of distal embolic protection for patients undergoing percutaneous intervention of saphenous vein bypass grafts: results from the SAFER trial (Structured abstract). *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44(9): 1801-1808.
28. Cohn WE. Surgical coronary revascularization remains relevant in the era of stents. *Current opinion in cardiology* 2004; 19(6): 589-592.
29. Cremer J, Schöttler J, Fraund S, Schöneich F, Böning A. Stand der minimalinvasiven Herzchirurgie. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102(16): A-1137.
30. Cutlip DE. Drug-eluting stent era: Will we improve 5-year outcomes? *Coronary artery disease* 2006; 17(3): 289-292.
31. Daemen J, Serruys PW. Optimal revascularization strategies for multivessel coronary artery disease. *Current opinion in cardiology* 2006; 21(6): 595-601.
32. Dawkins KD, Gershlick T, de BM, Chauhan A, Venn G, Schofield P, Smith D, Watkins J, Gray HH. Percutaneous coronary intervention: recommendations for good practice and training. *Heart (British Cardiac Society)* 2005; 91 Suppl 6: vi1-27.
33. Dehn T, Davies WR, Wallwork J, Weir I. Coronary artery bypass. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2006; 88(2): 99-102.
34. Desch S, Schuler G, Niebauer J. Stentimplantation oder Bypass? Aktuelle Datenlage bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung. Stent implantation or bypass? Current database in patients with stable coronary heart disease. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2005; 130(8): 402-407.
35. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz und Kreislaufforschung e. V. Positionspapier der DGK über die Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamente-freisetzenden Stents. *Der Kardiologe* 2007; 2: 84-111.

36. Dulisse B. Cost-effectiveness of PCI with or without drug-eluting stents versus bypass surgery for treatment of multivessel coronary disease among patients with diabetes mellitus: 1-year results from the ARTS trial and ARTS II registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47(4, Suppl. B): 29B.
37. Dzavík V. Progress in percutaneous management of coronary bifurcation lesions. *Minerva cardioangiologica* 2005; 53(5): 379-401.
38. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter Jr AM, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA, Antman EM, Smith Jr SC, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Ornato JP. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to update the 1999 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 2004; 110(9): 1168-1176.
39. Edelman ER, Rogers C. Pathobiologic responses to stenting. *Am J Cardiol* 1998; 81: 4E-6E.
40. Elezi S, Dibra A, Schömig A, Kastrati A. Current drug-eluting stents in complex patients and lesions. *Minerva cardioangiologica* 2006; 54(1): 5-22.
41. Elsässer A, Möllmann H, Nef HM, Hamm CW. How to revascularize patients with diabetes mellitus - Bypass or stents and drugs? *Clinical Research in Cardiology* 2006; 95(4): 195-203.
42. Elsner D. Therapy of chronic coronary artery disease - Medical treatment vs. bypass surgery vs. coronary intervention. *Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit - Wann Stent, wann medikamentös und wann Operation? Der Internist* 2006.
43. Ennker J, Bauer S, Konerts W. *Herzchirurgie*. 2002.
44. 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. *Z Kardiol* 1997; 1997(86): 1040-1063.
45. Fajadet J, Valgimigli M, Jukema JW, Kornowski R, Steg G, Betriu A, de BM, Pachinger O, Stoll HP, Serruys PW. Sirolimus-eluting stent versus coronary artery bypass grafting and bare metal stent for the treatment of multivessel coronary artery disease including involvement of proximal left anterior descending artery: Insight from arts II and arts I studies. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47(4, Suppl. B): 39B.
46. FDA. Update to FDA Statement on Coronary Drug-Eluting Stents. [www.fda.gov/cdrh/news/010407.html](http://www.fda.gov/cdrh/news/010407.html) (17-01-2008).
47. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005; 293(12): 1501-1508.
48. Flaherty JD, Davidson CJ, Crouse III, Jr., Rubin SA, Mody FV, Hannan EL, Walford G, Jones RH. Coronary-artery bypass grafting versus stent implantation [3] (multiple letters). *The New England Journal of Medicine* 2005; 353(7): 735-737.
49. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E: *Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendung*. Ullstein Medical, 1999.
50. Fricke FU, Silber S. Können Medikamente freisetzende Koronarstents eine Bypass-operation ersetzen? Ein gesundheitsökonomischer Vergleich beider Therapieformen auf der Basis klinischer 12-Monats-Daten (Can PCI with drug-eluting stents replace coronary artery bypass surgery? A comparative economic analysis regarding both therapeutic options based on clinical 12-month data reflecting the german social health care insurance system). *Herz* 2005; 30(4): 332-338.

51. Gorenai V, Dintsios CM, Hagen A. Senkung der Restenoserate durch Einsatz beschichteter Stents bei koronarer Herzkrankheit, Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Band 27. ed. 2005.
52. Gorenai V, Dintsios CM, Perleth M. Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit, Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität. In: Gorenai V and Siebert U (Eds). Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Band 31. Asgard-Verlag Sankt Augustin ed, 2003.
53. Gorenai V, Hagen A. Drug eluting stents versus coronary artery bypass surgery. Poster Presentation at the HTAi 2006 Annual Meeting, 2-5 July 2006, Adelaide, Australia. Congress supplement 2006; 88.
54. Granada JF, Kaluza GL, Raizner A. Drug-eluting stents for cardiovascular disorders. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5(4): 308-316.
55. Grapow MTR, von WR, Guller U, Beyersdorf F, Zerkowski HR. Randomized controlled trials do not reflect reality: Real-world analyses are critical for treatment guidelines! *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006; 132(1): 5-7.
56. Groeneveld PW, Suh JJ, Matta MA. The costs and quality-of-life outcomes of drug-eluting coronary stents: a systematic review. *J Interv. Cardiol.* 2007; 20(1): 1-9.
57. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107(1): 38-42.
58. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, Gerckens U, Lansky AJ, Fitzgerald PJ. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation* 2004; 109(18): 2168-2171.
59. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Hekmat K, Ernst M, Krian A. Cardiac surgery in Germany during 2005: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac. Cardiovasc Surg* 2006; 54(5): 362-371.
60. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Krian A. Cardiac surgery in Germany during 2006: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac. Cardiovasc Surg* 2007; 55(6): 343-350.
61. Gupta A, Burke J, Bove A. Coronary arterial revascularization: Past, present, future: Part I - Historical trials. *Clinical cardiology* 2006; 29(7): 290-294.
62. Guyton RA. Coronary Artery Bypass is Superior to Drug-Eluting Stents in Multivessel Coronary Artery Disease(sup(\*)) \* Much of this review was presented as the Blalock Lecture at Johns Hopkins School of Medicine, November 3, 2005, Baltimore, MD. *Annals of Thoracic Surgery* 2006; 81(6): 1949-1957.
63. Hermiller JB. Drug-eluting stents in the management of coronary artery disease: Implications for payors and hospitals. *Disease Management and Health Outcomes* 2005; 13(1): 1-7.
64. Herz I, Mohr R, Moshkovitz Y, Ben-Gal Y, Adam SZ, Braunstein R, Uretzky G. Revascularization of the left anterior descending artery with drug-eluting stents: Comparison with arterial off-pump surgery. *Heart Surgery Forum* 2004; E490-E492.
65. Herz I, Moshkovitz Y, Braunstein R, Uretzky G, Zivi E, Hendler A, Ben-Gal Y, Mohr R. Comparison between multivessel stenting with drug eluting to the LAD and bilateral internal thoracic artery grafting. *Heart Surgery Forum* 2006; 9(N1): E522-E527.
66. Herz I, Moshkovitz Y, Hendler A, Adam SZ, Uretzky G, Ben-Gal Y, Mohr R. Revascularization of left anterior descending artery with drug-eluting stents: comparison with off-pump surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2005; 79(1): 88-92.



67. Herz I, Moshkovitz Y, Hendler A, Zivi E, Uretzky G, Ben-Gal Y, Mohr R. Comparison between bilateral internal mammary grafting and multivessel drug-eluting stents for left-sided myocardial revascularization. *Circulation* 2004; 110(17, Suppl. S): 419.
68. Herz I, Moshkovitz Y, Loberman D, Uretzky G, Braunstein R, Hendler A, Zivi E, Ben-Gal Y, Mohr R. Drug-eluting stents versus bilateral internal thoracic grafting for multivessel coronary disease. *Annals of Thoracic Surgery* 2005; 80(N6): 2086-2090.
69. Hill R, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dünder Y, Haycox A, Mujica MR, Reaney A, Roberts D, Williamson P, Walley T. Coronary artery stents: A rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2004; 8(35): iii-189.
70. Hodgson JM, Bottner RK, Klein LW, Walpole HT, Jr., Cohen DJ, Cutlip DE, Fenninger RB, Firth BG, Greenberg D, Kalisky I, Meskan T, Powell W, Stone GW, Zito JP, Clark MA. Drug-eluting stent task force: final report and recommendations of the working committees on cost-effectiveness/economics, access to care, and medicolegal issues. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2004; 62(1): 1-17.
71. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one - to eight-year outcomes (Structured abstract). *J Am Coll. Cardiol.* 2003; 41(8): 1293-1304.
72. Holmes DR, Jr., Moses JW, Schofer J, Morice MC, Schampaert E, Leon MB. Cause of death with bare metal and sirolimus-eluting stents. *European Heart Journal* 2006; 27(23): 2815-2822.
73. Hong S, Seo HS, Lim DS, Kim YH, Shim WJ, Pak HN, Park CG, Oh DJ, Ro YM. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) in patients with isolated left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 2004; 110(17, Suppl. S): 564-565.
74. Hong SJ, Lim DS, Seo HS, Kim YH, Shim WJ, Park CG, Oh DJ, Ro YM. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation vs. minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) in patients with left anterior descending coronary artery stenosis. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2005; 64(1): 75-81.
75. InEK, Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH. G-DRG-2007. [www.g-drg.de](http://www.g-drg.de) (25-07-2007).
76. Jabbour S, Ravid S, Lown B. Unanswered ethical and scientific questions for trials of invasive interventions for coronary disease: The case of single vessel disease. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2004; 5: 3p.
77. Kappetein AP, Dawkins KD, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, Russell ME, Pomar J, Serruys PW. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2006; 29(4): 486-491.
78. Kapur A, Malik IS, Bagger JP, Anderson JR, Kooner JS, Thomas M, Punjabi P, Mayet J, Millane T, Goedicke J, Jamrozik K, de Belder MA, Hall RJ, Beatt KJ. The Coronary Artery Revascularisation in Diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design. *American Heart Journal* 2005; 149(1): 13-19.
79. Kataoka T, Grube E, Honda Y, Morino Y, Hur SH, Bonneau HN, Colombo A, Di Mario, Guagliumi G, Hauptmann KE, Pitney MR, Lansky AJ, Stertz SH, Yock PG, Fitzgerald PJ. 7-hexanoyltaxol-eluting stent for prevention of neointimal growth: an intravascular ultrasound analysis from the Study to COMPare REstenosis rate between QueST and QuaDS-QP2 (SCORE). *Circulation* 2002; 106(14): 1788-1793.
80. Kaufmann U, Meier B. Derzeitiger Stand der Stentimplantation. *Internist* 1997; 1997(38): 20-26.

81. Khattab AA, Hamm CW, Senges J, Toelg R, Geist V, Bonzel T, Kelm M, Levenson B, Nienaber CA, Sabin G, Schneider S, Tebbe U, Richardt G. Sirolimus-eluting stent treatment for isolated proximal left anterior descending artery stenoses. Results from the prospective multi-center German Cypher Registry. *Zeitschrift für Kardiologie* 2005; 94(3): 187-192.
82. Khattab A, Hamm C, Senges J, Toelg R, Geist V, Bonzel T, Kelm M, Levenson B, Nienaber C, Sabin G, Tebbe U, Schneider S, Richardt G. Incidence and predictors of target vessel revascularization after sirolimus-eluting stent treatment for proximal left anterior descending artery stenoses among 2274 patients from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry. *Clinical Research in Cardiology* 2007; 96(5): 279-284.
83. King III SB. Coronary artery bypass graft versus percutaneous coronary intervention: Status of the trials. *Journal of Interventional Cardiology* 2006; 19(SUPPL. 5): S3-S7.
84. Kittleson MM, Needham DM, Kim SJ, Ravindran BK, Solomon SS, Guallar E. The efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Journal of Cardiology* 2005; 21(N7): 581-587.
85. Kleiman N. DES are Good.  
[www.tctmd.com](http://www.tctmd.com) (05-09-2007).
86. Kleiman N, EVENT Investigators. Clinical Outcomes After "On Label" vs. "Off Label" DES Use in the Multicenter EVENT Registry.  
[www.tctmd.com](http://www.tctmd.com) (15-01-2008).
87. Klein LW. Are drug-eluting stents the preferred treatment for multivessel coronary artery disease? *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47(1): 22-26.
88. Kong DF, Eisenstein EL, Sketch MH, Zidar JP, Ryan TJ, Harrington RA, Newman MF, Smith PK, Mark DB, Califf RM. Economic impact of drug-eluting stents on hospital systems: a disease-state model (Structured abstract). *American Heart Journal* 2004; 147(3): 449-456.
89. Kornowski R, Vaknin-Assa H, Assali A, Fuchs S. Acute and intermediate-term procedural results using cypher stenting to treat multi-vessel coronary artery disease. *International Journal of Cardiovascular Interventions* 2005; 7(3): 122-125.
90. Kröner A. Die Bypass-Operation am Herzen.  
[www.medizin.uni-koeln.de/kliniken/hutc/patinfo/opcab.shtml](http://www.medizin.uni-koeln.de/kliniken/hutc/patinfo/opcab.shtml) (12-01-2007).
91. Kupferwasser LI, Lee MS, Schapira JN, Makkar RR. Percutaneous coronary intervention in unprotected left main disease: A status report. *Minerva cardiologica* 2006; 54(5): 633-641.
92. Kuukasjärvi P, Malmivaara A, Halinen M, Hartikainen J, Keto PE, Talvensaari T, Tierala I, Mäkelä M. Overview of systematic reviews on invasive treatment of stable coronary artery disease. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2006; 22(2): 219-234.
93. Lee MS, Kapoor N, Jamal F, Czer L, Aragon J, Forrester J, Kar S, Dohad S, Kass R, Eigler N, Trento A, Shah PK, Makkar RR. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47(4): 864-870.
94. Legrand VM, Serruys PW, Unger F. Trial finds stenting for multivessel disease is less costly than bypass grafting, but more likely to require repeat revascularisation. *Evidence-based Cardiovascular Medicine* 2004; 8(3): 237-238.
95. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Fransen GM, Nielsen TT, Paulsen PK, Gomes RS, de Queiroz e Melo JM, Neves JP, Lindeboom W, Backx B. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004; 109(9): 1114-1120.

96. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Franssen GM, Toftegaard NT, Kildeberg PO, Seabra GR, de Quieroz e Melo, Marques dos Santos Neves JP, Lindeboom W, Backx B. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease (Structured abstract). *Circulation* 2004; 109: 1114.
97. Lord SJ, Howard K, Allen F, Marinovich L, Burgess DC, King R, Atherton JJ. A systematic review and economic analysis of drug-eluting coronary stents available in Australia (Structured abstract). *Medical Journal of Australia* 2005; 183(9): 464-471.
98. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2): 183-193.
99. 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 Kardiologie* 1995; 84: 596-605.
100. Macaya C, Garcia-Garcia HM, Colombo A, Morice MC, Legrand V, Kuck KH, Sheiban I, Suttrop MJ, Carrie D, Vrolix M, Wittebols K, Stoll HP, Donohoe D, Bressers M, Serruys PW. One-year results of coronary revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. Sirolimus stent vs. coronary artery bypass surgery and bare metal stent: insights from ARTS-II and ARTS-I. *EuroInterv*. 2006; 2: 69-76.
101. Mack MJ, Herbert MA, Prince SL, Palmer G, Brown P, Edgerton JR, Eichhorn E. Current one-year clinical outcomes of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: The CARE (Coronary Artery Revascularization) study. *Circulation* 2006; 113(21): E825.
102. Matschke K, Tugtekin SM, Kappert U, Jung F, Park JW, Knaut M. Beeinflussen Drug-eluting Stents das Spektrum der Koronarchirurgie? (Do drug-eluting stents influence the spectrum of coronary artery bypass surgery?). *Herz* 2004; 29(2): 201-207.
103. 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.
104. Medizinische Hochschule Hannover. DRG-Entgelttarif und Behandlungskostentarif für die Medizinische Hochschule Hannover. 05-03-2007. Medizinische Hochschule Hannover.
105. Meier B, Mehan VK: Handbuch der koronaren Ballonangioplastie. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 1998.
106. Mercado N, Wijns W, Serruys PW, Sigwart U, Flather MD, Stables RH, O'Neill WW, Rodriguez A, Lemos PA, Hueb WA, Gersh BJ, Booth J, Boersma E. One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2005; 130(2): 512-519.
107. Mercado N, Wijns W, Serruys PW, Sigwart U, Flather MD, Stables RH, O'Neill WW, Rodriguez A, Lemos PA, Hueb WA, Gersh BJ, Booth J, Boersma E. One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials (Provisional record). *J Thorac.Cardiovasc.Surg* 2005; 130(2): 512.
108. Morrison D. PCI versus CABG versus medical therapy in 2006. *Minerva cardiologia* 2006; 54(5): 643-672.
109. Morrison DA. Multivessel percutaneous coronary intervention: a new paradigm for a new century. *Minerva cardiologia* 2005; 53(5): 361-377.

110. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE, SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery.[comment]. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349(14): 1315-1323.
111. Moshkovitz Y, Mohr R, Braunstein R, Zivi E, Uretzky G, Ben-Gal Y, Herz I. Revascularization of left anterior descending coronary artery in patients with single and multivessel disease: comparison between off-pump internal thoracic artery and drug-eluting stent. *CHEST* 2005; 128(2): 804-809.
112. Nagle PC, Smith AW. Review of recent US cost estimates of revascularization. *The American journal of managed care* 2004; 10(11 Suppl): S370-S376.
113. Ng MK, Yeung AC. Left main coronary artery disease: is CABG still the gold standard? *Reviews in cardiovascular medicine* 2005; 6(4): 187-193.
114. NICE. Ischaemic heart disease - coronary artery stents (review). [www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder&o=36945](http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder&o=36945) (17-01-2008).
115. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *European Heart Journal* 2006; 27(23): 2784-2814.
116. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holmes DR, Jr., Mack MJ, van den BM, Morel MA, van Es GA, Kleijne J, Koglin J, Russell ME. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *American Heart Journal* 2006; 151(6): 1194-1204.
117. Ong AT, van der Giessen WJ. Drug-eluting stents for interventional revascularization of coronary multivessel disease. *Journal of Interventional Cardiology* 2005; 18(6): 447-453.
118. Ong ATL, Serruys PW. Complete revascularization: Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2006; 114(3): 249-255.
119. Pagnotta P, Cannavale M, Briguori C. How to treat diabetic patients with multivessel disease in the DES era. *Minerva cardioangiologica* 2006; 54(5): 557-569.
120. Palmerini T, Marzocchi A, Marzocchi C, Ortolani P, Saia F, Savini C, Bacchi-Reggiani L, Gianstefani S, Virzi S, Manara F, Kiros WM, Marinelli G, Di BR, Branzi A. Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). *The American journal of cardiology* 2006; 98(1): 54-59.
121. Parsi RA, Parsi E: *Kardiologie Angiologie, Urban und Fischer, 1. Aufl. ed. 2001.*
122. Pasceri V, Patti G, Speciale G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007; 153(5): 749-754.
123. Perleth M. Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität. In: Perleth M and Kochs G (Eds). *Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information, Band 10. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden ed., 1999.*
124. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C. Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents: An Observational Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(12): 2584-2591.

125. Pohl T, Giehl W, Reichart B, Kupatt C, Raake P, Paul S, Reichenspurner H, Steinbeck G, Boekstegers P. Retroinfusion-supported stenting in high-risk patients for percutaneous intervention and bypass surgery: results of the prospective randomized myoprotect I study. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2004; 62(3): 323-330.
126. Poulin F, Rinfret S, Gobeil F. Potential shift from coronary bypass surgery to percutaneous coronary intervention for multivessel disease and its economic impact in the drug-eluting stent era. *Can.J Cardiol.* 2007; 23(14): 1139-1145.
127. Powell BD, Rihal CS, Bell MR, Zehr KJ, Holmes DR, Jr. Anticipated impact of drug-eluting stents on referral patterns for coronary artery bypass graft surgery: a population-based angiographic analysis. *Mayo Clinic proceedings.Mayo Clinic* 2004; 79(6): 769-772.
128. Price MJ. Unprotected left main coronary intervention with drug-eluting stents. *Journal of Interventional Cardiology* 2006; 19(SUPPL. 5): S21-S26.
129. Probst P. Unruhe in der interventionellen Szene. Wurden die Spätfolgen Medikamentenbeschichteter Stents unterschätzt? (24-11-2006).
130. Raja SG. Drug-eluting stents and the future of coronary artery bypass surgery: facts and fiction. *The Annals of thoracic surgery* 2006; 81(3): 1162-1171.
131. Raja SG, Dreyfus GD. Efficacy and safety of drug-eluting stents: Current best available evidence. *Journal of Cardiac Surgery* 2006; 21(6): 605-612.
132. Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, Klein LW, Weintraub WS, Peterson ED. On- versus off-label use of drug-eluting coronary stents in clinical practice (report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry [NCDR]). *The American journal of cardiology* 2006; 97(10): 1478-1481.
133. Reul RM. Will drug-eluting stents replace coronary artery bypass surgery? *Texas Heart Institute journal/from the Texas Heart Institute of St.Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital* 2005; 32(3): 323-330.
134. Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006; 92(N5): 641-649.
135. Rui-jie LI, Yu-cheng C, Zhi Z. Drug-eluting stents in coronary artery disease: a meta-analysis (Provisional record). *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2005; 5(7): 519-535.
136. Ryan J, Cohen DJ (dcohen@saint-lukes.org). Will drug-eluting stents bankrupt the healthcare system? Are drug-eluting stents cost-effective? It depends on whom you ask. *Circulation* 2006; 114(N16): 1736-1743.
137. Sabik III JF. CABG or PCI? A cardiothoracic surgeon's perspective. The devil (or truth) is in the details. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006; 73(4): 329-338.
138. Safley DM, Marso SP. Diabetes and percutaneous coronary revascularization in the drug-eluting stent era. *Herz* 2004; 29(5): 542-550.
139. Salam AM, Al SJ, Holmes Jr DR. Drug-eluting coronary stents. Current problems in cardiology 2006; 31(1): 8-119.
140. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43(6): 1110-1115.
141. Seabra-Gomes R. Percutaneous coronary interventions with drug eluting stents for diabetic patients. *Heart (British Cardiac Society)* 2006; 92(3): 410-419.

142. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, Guagliumi G, Wijns W, Lindeboom WK, Ligthart J, de Feyter, Morice MC, RSG. 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; 106(7): 798-803.
143. Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Drug therapy - Coronary-artery stents. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354(N5): 483-495.
144. Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA. Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies Study part II (ARTS II). *Heart* 2004; 90(9): 995-998.
145. Serruys PW, Ong A.T.L., De Bruyne B, Colombo A, Macaya C, Richardt G, Fajadet J, Hamm C, Dawkins K, O'Malley AJ, Bressers M, Donohoe D, on behalf of the ARTS II Investigators. Arterial Revascularisation Therapies Study Part II - Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroInterv.* 2005; 1: 147-156.
146. Serruys PW, Ormiston JA, Sianos G, Sousa JE, Grube E, den Heijer, de Feyter, Buszman P, Schömig A, Marco J, Polonski L, Thuesen L, Zeiher AM, Bett JH, Suttrop MJ, Glogar HD, Pitney M, Wilkins GT, Whitbourn R, Veldhof S, Miquel K, Johnson R, Coleman L, Virmani R. Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization: a randomized feasibility and safety study: the ACTION trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44(7): 1363-1367.
147. Shrive FM, Manns BJ, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA. Economic evaluation of sirolimus-eluting stents (Structured abstract). *Canadian Medical Association Journal* 2005; 172(3): 345-351.
148. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *The New England Journal of Medicine* 1987; 316: 701-706.
149. Silber S. Paclitaxel-eluting stents: are they all equal? An analysis of six randomized controlled trials in de novo lesions of 3,319 patients. *Journal of Interventional Cardiology* 2003; 16(6): 485-490.
150. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 2005; 26(8): 804-847.
151. Smith Jr SC, Feldman TE, Hirshfeld Jr JW, Jacobs AK, Kern MJ, King III SB, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Smith Jr SC, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention - Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113(1): 156-175.
152. Smith CR. CABG versus PCI: Surgery is the first choice in most patients. [www.tctmd.com](http://www.tctmd.com) (07-01-2008).
153. Socialstyrelsen. Ny information om läkemedelsavgivande stent - version för sjukvården. [www.socialstyrelsen.se/Aktuellt/Nyheter/2007/Q4/nyh071211a.htm](http://www.socialstyrelsen.se/Aktuellt/Nyheter/2007/Q4/nyh071211a.htm) (17-01-2008).
154. Sonoda S, Morino Y, Ako J, Terashima M, Hassan AH, Bonneau HN, Leon MB, Moses JW, Yock PG, Honda Y, Kuntz RE, Fitzgerald PJ. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the sirius trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43(11): 1959-1963.

155. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung für Deutschland.
156. Stone GW. Evidence Based Medicine Guidelines to Drug-Eluting Stent Use. On Label and Off Label.  
www.tctmd.com (06-05-0008).
157. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. The New England Journal of Medicine 2007; 356(10): 998-1008.
158. Taggart DP. Coronary Artery Bypass Grafting is Still the Best Treatment for Multivessel and Left Main Disease, But Patients Need to Know. Annals of Thoracic Surgery 2006; 82(6): 1966-1975.
159. Taggart DP. Coronary-artery stents. The New England journal of medicine 2006; 354(19): 2076-2078.
160. Tanigawa J, Sutaria N, Goktekin O, Di MC. Treatment of unprotected left main coronary artery stenosis in the drug-eluting stent era. Journal of Interventional Cardiology 2005; 18(6): 455-465.
161. Teirstein PS. PCI vs. Surgery: PCI as the first choice.  
www.tctmd.com (07-01-2008).
162. Tipoo Sultan FA, Rahman N, Kazmi K, Dhakam S, Jafary F, Nadeem N, Abrar S, Hameed A, Tai J. Drug eluting stents data from a clinical registry. Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan: JCPSP 2006; 16(5): 317-319.
163. Varani E, Balducelli M, Gatti C, Tesselli MR, Vecchi G, Maresta A. Cost of single-vessel and multivessel coronary drug-eluting stenting: comparison to the DRG funding level. Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology 2005; 6(1): 52-58.
164. Varani E, Balducelli M, Vecchi G, Aquilina M, Maresta A. Comparison of multiple drug-eluting stent percutaneous coronary intervention and surgical revascularization in patients with multivessel coronary artery disease: one-year clinical results and total treatment costs. J Invasive.Cardiol. 2007; 19(11): 469-475.
165. Vermeersch P, Agostoni P. Should degenerated saphenous vein grafts routinely be sealed with drug-eluting stents? Journal of Interventional Cardiology 2005; 18(6): 467-473.
166. Virmani R. DES are bad!!!  
www.tctmd.com (05-09-2007).
167. Weber FD, Schneider H, Wiemer M, Pfannebecker T, Tebbe U, Hamm CW, Senges J, Schneider S, Nienaber CA. Sirolimus eluting stent (Cyphertrade mark) in patients with diabetes mellitus: results from the German Cypher Stent Registry. Clin.Res.Cardiol. 2007.
168. Weir I. Coronary artery stenosis. Annals of the Royal College of Surgeons of England 2006; 88(3): 265-269.
169. WHO. ICD-10-GM; International Classification of Diseases, 10. Version; German Modification.  
www.dimdi.de/deklassi/diagnosen/icd10/index.htm (03-03-2007).
170. Williams DO. Off Label and untested DES Use in the Multi-center DEScover Registry.  
www.tctmd.com (15-01-2008).
171. Wokhlu A, Jollis JG. Dollars and stents: the economics of drug-eluting stents. The American heart hospital journal 2005; 3(2): 94-98, 104.
172. Zahn R, Hamm CW, Schneider S, Zeymer U, Nienaber CA, Richardt G, Kelm M, Levenson B, Bonzel T, Tebbe U, Sabin G, Senges J. Incidence and predictors of target vessel revascularization and clinical event rates of the sirolimus-eluting coronary stent (results from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry). The American journal of cardiology 2005; 95(11): 1302-1308.

173. Zahn R, Hamm CW, Zeymer U, Schneider S, Nienaber CA, Richardt G, Kelm M, Levenson B, Bonzel T, Tebbe U, Schöbel WA, Sabin G, Senges J. "Real life" use of sirolimus-eluting coronary stents in Germany. Results from the prospective multi-centre German Cypher Registry. *Zeitschrift für Kardiologie* 2004; 93(4): 287-294.
174. Zahn R, Hamm CW, Zeymer U, Schneider S, Nienaber CA, Richardt G, Kelm M, Levenson B, Bonzel T, Tebbe U, Schöbel WA, Sabin G, Senges J. Aktuelle Indikationsstellung und Sicherheit beim Einsatz des Koronaren Sirolimus-Stents im klinischen Alltag in Deutschland: Ergebnisse des deutschen prospektiven multizentrischen Cypher®-Registers (Safety and current indications during "Real Life" use of sirolimus-eluting coronary stents in Germany. Results from the Prospective Multicenter German Cypher® Registry). *Herz* 2004; 29(2): 181-186.
175. Zahn R, Hamm C, Schneider S, Zeymer U, Richardt G, Kelm M, Levenson B, Bonzel T, Tebbe U, Sabin G, Nienaber C, Pfannebecker T, Senges J, , for the German Cypher Stent Registry. The Sirolimus-eluting coronary stent in daily routine practice in Germany. *Clinical Research in Cardiology* 2007; 96(8): 548-556.
176. Zellerhoff C, Schneider S, Senges J, Pfannebecker T, Hamm C, Tebbe U. Sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total coronary occlusions : Results from the prospective multi-center German Cyphertrade mark Stent Registry. *Clin.Res.Cardiol.* 2007.
177. Zylka-Menhorn V. Medikamentenfreisetzende Stents: Mehr komplikationen. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103(41): A-2666.





Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.