

Perkutane Koronarinterventionen zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler Angina Pectoris

Vitali Gorennoi, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen



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

**Perkutane Koronarinterventionen zusätzlich zur optimalen
medikamentösen Therapie bei stabiler Angina Pectoris**

Vitali Gorenoi, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen

Medizinische Hochschule Hannover

Wir bitten um Beachtung

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI (www.dimdi.de – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift *GMS Health Technology Assessment* (www.egms.de).

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 offengelegt. Die Literaturlauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln

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

Kontakt

DAHTA
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln

Tel.: +49 221 4724-525
Fax: +49 221 4724-340

E-Mail: dahta@dimdi.de
www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 115
ISSN: 1864-9645
1. Auflage 2011
DOI: 10.3205/hta000098L
URN: urn:nbn:de:0183-hta000098L8

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnisse	VI
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Glossar	IX
Zusammenfassung	1
Abstract	3
Kurzfassung	5
Gesundheitspolitischer und wissenschaftlicher Hintergrund	5
Fragestellung.....	5
Medizinische Bewertung.....	5
Ökonomische Bewertung.....	5
Ethische, soziale und juristische Bewertung	5
Methodik.....	5
Medizinische Bewertung.....	5
Gesundheitsökonomische Bewertung.....	6
Ethische, soziale und juristische Bewertung	7
Ergebnisse	7
Medizinische Bewertung.....	7
Gesundheitsökonomische Bewertung.....	8
Ethische, soziale und juristische Bewertung	8
Diskussion	8
Medizinische Bewertung.....	8
Ökonomische Bewertung.....	9
Ethische, soziale und juristische Bewertung	9
Schlussfolgerungen.....	9
Summary	11
Health political and scientific background	11
Research questions	11
Medical analysis	11
Health economic analysis	11
Ethical, social and legal analysis	11
Methods.....	11
Medical analysis	11
Health economic analysis	12
Ethical, social and legal analysis	13
Results	13
Medical analysis	13
Health economic analysis	13
Ethical, social and legal analysis	14
Discussion	14
Medical analysis	14
Health economic analysis	14
Ethical, social and legal analysis	15
Conclusions.....	15

Hauptdokument	17
1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	17
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	18
2.1 Stabile Angina Pectoris (AP).....	18
2.1.1 Definition und Einteilung	18
2.1.2 Pathogenetische und pathophysiologische Aspekte	18
2.1.3 Diagnostik	19
2.1.4 Epidemiologie und Kosten	20
2.1.5 Behandlungsziele und -optionen	21
2.2 Optimale medikamentöse Therapie bei stabiler Angina Pectoris (AP).....	21
2.2.1 Anwendbare Medikamente für Behandlung und Prophylaxe der AP-Anfälle	22
2.2.2 Empfehlungen zur optimalen medikamentösen Therapie für die Behandlung und Prophylaxe der AP-Anfälle nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie	23
2.2.3 Anwendbare Medikamente zur Sekundär-/Tertiärprophylaxe von akuten koronaren Ereignissen	24
2.2.4 Empfehlungen zur optimalen medikamentösen Therapie für Sekundär-/ Tertiärprophylaxe der akuten Koronarereignisse nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie	25
2.3 Perkutane koronare Intervention (PCI)	26
2.3.1 Ballondilatation.....	26
2.3.2 Stenting.....	27
2.3.3 Medikamente-freisetzende Stents	27
2.3.4 Anwendungshäufigkeit und Kosten einer PCI	28
2.3.5 Zusatznutzen und -kosten der PCI bei optimaler medikamentöser Therapie	28
3 Fragestellungen	29
3.1 Medizinische Bewertung	29
3.2 Ökonomische Bewertung.....	29
3.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung.....	29
4 Methodik	30
4.1 Medizinische Bewertung	30
4.1.1 Recherchestrategie.....	30
4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
4.1.3 Datenauswertung und Informationssynthese	31
4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung	32
4.2.1 Recherchestrategie.....	32
4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
4.2.3 Datenauswertung und Informationssynthese	32
4.2.4 Gesundheitsökonomische Modellierung.....	33
4.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung.....	35
4.3.1 Recherchestrategie.....	35
4.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	35
4.3.3 Datenauswertung und Informationssynthese	35
5 Ergebnisse	36
5.1 Medizinische Bewertung	36
5.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche	36
5.1.2 Beschreibung der systematischen Übersichten.....	38
5.1.3 Informationssynthese der systematischen Übersichten	47
5.1.4 Beschreibung der Studien.....	52
5.1.5 Informationssynthese aus den Studien.....	57

5.2	Gesundheitsökonomische Bewertung	68
5.2.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	68
5.2.2	Beschreibung der Einzelstudien	68
5.2.3	Zusammenfassung der Studienergebnisse	70
5.2.4	Gesundheitsökonomische Modellierung	71
5.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung	73
6	Diskussion	74
6.1	Medizinische Bewertung	74
6.1.1	Methodische Aspekte	74
6.1.2	Interpretation der Ergebnisse	76
6.2	Ökonomische Bewertung	77
6.2.1	Methodische Aspekte	77
6.2.2	Interpretation der Ergebnisse	78
6.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung	79
7	Beantwortung der Fragestellung	80
7.1	Medizinische Bewertung	80
7.2	Ökonomische Bewertung	80
7.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung	80
8	Schlussfolgerungen	81
9	Literaturverzeichnis	82
Anhang	93

Verzeichnisse

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina Pectoris.....	18
Tabelle 2:	Bewertung der durchschnittlichen Fallpauschale-Bewertungsrelation für eine perkutane koronare Intervention (ohne Einsatz von Medikamenten-freisetzenden Stents).....	34
Tabelle 3:	Annahmen in der gesundheitsökonomischen Modellierung.....	34
Tabelle 4:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung.....	36
Tabelle 5:	In den systematischen Übersichten einbezogene und neue Studien.....	37
Tabelle 6:	Recherchestrategie der systematischen Übersichten.....	45
Tabelle 7:	Studienauswahl der systematischen Übersichten.....	46
Tabelle 8:	Studienbewertung und Informationssynthese der systematischen Übersichten.....	46
Tabelle 9:	Vermeidung von Verzerrungen in den systematischen Übersichten.....	47
Tabelle 10:	Ergebnisse der systematischen Übersichten.....	48
Tabelle 11:	Stärke und Anwendbarkeit der Evidenz.....	49
Tabelle 12:	Medikation in den Studien.....	51
Tabelle 13:	Untersuchte Patienten in den Studien.....	58
Tabelle 14:	Untersuchte Interventionen in den Studien.....	58
Tabelle 15:	Vermeidung von Ergebnisverzerrungen in den Studien.....	59
Tabelle 16:	Ergebnisse der Studien.....	60
Tabelle 17:	Zusammenfassende Ergebnisse der Metaanalysen für alle Endpunkte.....	65
Tabelle 18:	Stärke und Anwendbarkeit der Evidenz aus den Studien.....	66
Tabelle 19:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur gesundheitsökonomischen Bewertung.....	68
Tabelle 20:	Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Studien.....	71
Tabelle 21:	Ergebnisse der Literaturrecherche zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten ..	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Metaanalyse für den Endpunkt Tod bis fünf Jahre.....	60
Abbildung 2:	Metaanalyse für den Endpunkt Tod kardialer Ursache bis fünf Jahre.....	61
Abbildung 3:	Metaanalyse für den Endpunkt Herzinfarkt bis fünf Jahre.....	61
Abbildung 4:	Metaanalyse für den kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt bis fünf Jahre.....	61
Abbildung 5:	Metaanalyse für den Endpunkt Schlaganfall bis fünf Jahre.....	62
Abbildung 6:	Metaanalyse für den kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder Schlaganfall bis fünf Jahre.....	62
Abbildung 7:	Ergebnisse für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienz bis fünf Jahre.....	63
Abbildung 8:	Ergebnisse für den Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder schwere Herzinsuffizienz bis fünf Jahre.....	63
Abbildung 9:	Metaanalyse für den Endpunkt Angina Pectoris nach einem Jahr.....	63
Abbildung 10:	Metaanalyse für den Endpunkt Angina Pectoris nach drei Jahren.....	64
Abbildung 11:	Metaanalyse für den Endpunkt Angina Pectoris nach fünf Jahren.....	64
Abbildung 12:	Metaanalyse für den Endpunkt Revaskularisationen bis fünf Jahre.....	65
Abbildung 13:	Gesamte Kostendifferenz zwischen PCI vs. alleinige optimale medikamentöse Therapie nach vier Jahren, Sensitivitätsanalyse.....	72
Abbildung 14:	Inkrementelle Kostenwirksamkeitsrelation zwischen PCI und alleiniger medikamentöser Therapie nach vier Jahren, Sensitivitätsanalyse.....	72

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology (wissenschaftliche Gesellschaft)
ACE	Angiotensin Converting Enzyme.
AHA	American Heart Association (wissenschaftliche Gesellschaft)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality (Organisation)
AP	Angina Pectoris
AR96	Deutsches Ärzteblatt
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Antagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
ATP	Adult Treatment Panel
BA26	BIOSIS Previews (Datenbank)
BARI-2D	Studienname
CABG	Bypass-Operation, engl.: coronary artery bypass graft
CB85	AMED (Datenbank)
CC00	CCmed (Datenbank)
CCTR93	Cochrane Library – Central (Datenbank)
CDAR94	NHS-CRD-DARE (Datenbank)
CDSR93	Cochrane Library – CDSR (Datenbank)
CI	Konfidenzintervall
COURAGE	Studienname
CV72	CAB Abstracts (Datenbank)
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DD83	Derwent drug file (Datenbank)
DH64	Derwent drug backfile (Datenbank)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis Related Groups (Fallpauschale)
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)
ED93	ETHMED (Datenbank)
EM90	EMBASE (Datenbank)
EKG	Elektrokardiogramm
GA03	gms (Datenbank)
G-DRG	German Diagnosis Related Groups (Deutsche Fallpauschale)
GM03	gms Meetings (Datenbank)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Arbeitsgruppe)
HbA1C	Glykohämoglobin
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
HG05	Hogrefe-Verlagsdatenbank
HMG-COA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktasehemmer (Statine)
HN69	HECLINET (Datenbank)
HTA	Health Technology Assessment

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

IA70	IPA (Datenbank)
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten, engl.: International Code of Diseases
II98	ISTPB + ISTEP/ISSHP (Datenbank)
IKER	Inkrementelle Kostenwirksamkeitsrelation
INAHTA	NHS-CRD-HTA (Datenbank)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH
IS90	SciSearch (Datenbank)
JSAP	Studienname
KHK	Koronare Herzkrankheit
KP05	Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank
KR03	Karger-Verlagsdatenbank
LAD	Engl.: Left anterior descending (Ast der Koronararterie)
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte
MASS	Studienname
ME90	MEDLINE (Datenbank)
MeSH	Medical Subject Heading
MK77	MEDIKAT (Datenbank)
NHSEED	NHS-EED (Datenbank)
OAT	Studienname
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
PASCAL	Datenbank
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention, engl.: percutaneous coronary intervention
PubMed	Datenbank
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie, engl.: randomised controlled trial
RevMan	Review Manager
RR	Relatives Risiko
SM78	SOMED (Datenbank)
TIME	Studienname
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction (Studienname)
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank
TVPP	Thieme-PrePrint Verlagsdatenbank

Glossar

Adjustierung	Statistisches Korrekturverfahren.
Aggregation	Zusammenballung (hier: von Blutplättchen).
Allokation	Zuordnung (hier: von Patienten in die Studiengruppen).
Anämie	Sog. Blutarmut, z. B. mit verminderter Konzentration der roten Blutkörperchen.
Angina, anginös	Engegefühl, Beklemmung.
Angina Pectoris (AP)	Anfallartige Schmerzen in der Herzgegend mit Beengungsgefühl.
Antagonistische sympathomimetische Aktivität	Wirkungshemmende Wirkung einer Substanz an einem Rezeptor des sympathischen Nervensystems.
Antikoagulanzen	Hemmstoffe der Blutgerinnung.
Aortenstenose	Verengung der Aorte.
Arteriosklerose	Pathologische Veränderung der Arterien mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Gefäßlumeneinengung.
Attrition	Ausscheiden von Teilnehmern während der Studiendurchführung (kann zu systematischen Fehlern führen, sog. Attrition Bias).
Atheromatöse Plaque	Lipidhaltige Veränderung der Gefäßwand.
Auswurfraction	Anteil der von der Herzkammer auszuwerfenden Blutmenge.
Bayes-Modell	Nach Thomas Bayes benanntes statistisches Verfahren.
Ballondilatation	Erweiterung des Gefäßlumens mithilfe eines Ballonkatheters.
Block-Design	Methode der Patientenzuteilung in die Studiengruppen.
Bias	Systematischer Fehler, Verzerrung von Studienresultaten.
Bootstrapping-Methode	Statistische Methode auf der Grundlage wiederholter Ziehungen von Stichproben.
Brachytherapie	Behandlungsverfahren mit gezielter Anwendung von ionisierender Strahlung auf kurze Entfernung.
Bradykardie	Herzrhythmusverlangsamung.
Breslow Day Test	Nach Breslow Day benannter statistischer Test.
Confounding/ Confounder	Verfälschung der Beziehung zwischen Exposition und Zielgröße durch einen Störfaktor (engl.: confounder), der sowohl mit der Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist.
Crossover	Teilnehmer einer Studiengruppe erhalten Therapie der anderen Gruppe.
Diabetische Nephropathie	Erkrankung der Nieren, die als Komplikation der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) auftritt.
Diastole	Entspannungs-/Erschlaffungsphase des Herzmuskels bzw. der Herzkammer.
Dilatation	Aufweitung.
Diskontierung	Hier: Rechenoperation zur Abschätzung des gegenwärtigen Werts einer zukünftigen Zahlung.
Dissektion	Hier: Aufspaltung der Wandschichten eines Blutgefäßes.
Effektschätzer	Statistisches Maß zur Bestimmung des wahren Effekts in einer Population aus Studienergebnissen.
Elektrokardiogramm (EKG)	Aufzeichnung der elektrischen Aktivitäten der Herzmuskelfasern.
Embolie	Verschluss eines Blutgefäßes durch eingeschwemmtes Material (Embolus).
Endoluminal	Innerhalb des Gefäßes.
Erektile Dysfunktion	Versteifungsstörung des Penis.

Glossar – Fortsetzung

Follow-up	Nachbeobachtung.
Funnel plot	Streudiagramm, im dem die Effektgröße mehrerer Studien gegen ein Maß der Präzision (z. B. Studiengröße) aufgetragen wird.
Hypercholesterinämie	Erhöhte Cholesterinwerte im Blut.
Hyperglykämie	Erhöhte Glukosewerte im Blut.
Hyperlipoproteinämie	Erhöhte Konzentration von verschiedenen Lipoproteinen im Blut.
Hyperthyreose	Überfunktion der Schilddrüse.
Hypertonie	Sog. Bluthochdruck, Hochdruckkrankheit.
Hypertrophie	Vergrößerung eines Gewebes oder Organs durch Zunahme des Zellvolumens bei gleichbleibender Zellzahl.
Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie	Erkrankung des Herzens mit Vergrößerung des Herzmuskelzellen und Verlegung des Blutausflustrakts.
Hypoxämie	Erniedrigter Sauerstoffpartialdruck im Blut.
Immunsuppressiv	Das Immunsystem unterdrückend.
I ² -Statistik	Statistisches Verfahren, um zu überprüfen, inwieweit die in den eingeschlossenen Studien ermittelten Effekte unterschiedlich sind.
Inkrementelle Kosten-Wirksamkeitsrelation (IKER)	Unterschied in Kosten geteilt durch Unterschied in Wirkung beim Einsatz zwei vergleichender Technologien.
In-Stent-Restenose	Wiederverengung des Gefäßlumens innerhalb eines eingesetzten Stents.
Intangible Kosten	Kosten ohne direkt messbaren Geldwert, z. B. Schmerz
Intention-to-treat-Auswertung	Analyse der Patientendaten entsprechend den zu Studienbeginn zugewiesenen Therapieformen.
Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD)	Von der Weltgesundheitsorganisation entwickeltes Codierungssystem für Krankheiten und Todesursachen.
Interimsanalyse	Zwischenanalyse.
Interventionelle Kardiologen	Auf Behandlung mittels Katheter spezialisierte Kardiologen.
Intrinsische sympathomimetische Aktivität	Stimulierende Wirkung einer Substanz an einem Rezeptor des sympathischen Nervensystems.
Inzidenz	Die Anzahl neu aufgetretener Krankheitsfälle in einer definierten Population in einem bestimmten Zeitraum.
Ischämie	Minderdurchblutung.
Jadad-Score	Von Jadad entwickeltes Bewertungsinstrument für Studienqualität.
Kaplan-Meier-Überlebenskurve	Kurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit eines Kollektivs in der Nachbeobachtung, die durch ein nach Kaplan und Meier benanntes spezielles statistisches Verfahren erstellt wird.
Kardiomyopathie	Herzmuskelerkrankung.
Konfidenzintervall (CI)	Aus einer Studie ermittelter Vertrauensbereich für einen tatsächlichen Unterschied im Effekt der verglichenen Technologien in der Bevölkerungsgruppe.
Kontraktilität	Hier: Fähigkeit des Muskels sich zusammen zu ziehen.
Koronar	Die Herzkranzgefäße betreffend.
Koronarspasmen	Verkrampfung der Muskulatur einer Koronararterie.
Koronarstenose	Verengung der Herzkranzgefäße.
Kupierung	Unterdrückung.

Glossar – Fortsetzung

Log-Rank-Statistik	Statistisches Verfahren.
Loss-to-follow-up	Ausscheiden von Studienteilnehmern in der Nachuntersuchung.
Left anterior descending (LAD)	Ast der linken Koronararterie.
Letalität	Häufigkeit der an einer bestimmten Krankheit Verstorbenen bezogen auf die Anzahl neuer Fälle.
Linksschenkelblock	Erregungsleitungsstörung im Herz.
Linksventrikulär	Die linke Herzkammer betreffend.
Modellierung (gesundheitsökonomische)	Hier: Mathematische Schätzung des Kostengeschehens im Gesundheitssystem.
Morbidität	Krankheitshäufigkeit bezogen auf eine bestimmte Population unter Risiko in einem bestimmten Zeitraum.
Mortalität	Häufigkeit der Todesfälle bezogen auf eine bestimmte Population unter Risiko in einem bestimmten Zeitraum.
Myokard	Herzmuskel.
Myokardszintigrafie	Nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren zur Darstellung der Durchblutung des Herzmuskels.
Nachlast	Hier: Kraft, die dem Blutausswurf aus der Herzkammer entgegenwirkt.
Nephropathie	Krankheit der Niere.
Obstruktiv	Verengend.
Odds ratio (OR)	Chancenverhältnis des Auftretens und des Nichtauftretens eines Ereignisses.
Pathogenese	Entstehung und Entwicklung von Krankheiten.
Perfusion	Durchströmung (z. B. des Herzens).
Peto Odds Ratio (OR)	Nach Peto benannte spezielle statistische Methode zur Kombination von Ergebnissen aus mehreren Studien.
Plaque	Gefäßveränderung durch Ablagerung von fibrin- oder lipidhaltigem Material an den Gefäßwänden.
Prävalenz	Prozentsatz der Bevölkerung, der an der bestimmten Krankheit leidet.
Protonenpumpenhemmer	Medikamente, die die Bildung von Magensäure über die Hemmung der sogenannten Protonenpumpe in den Magenzellen unterdrücken.
Publikationsbias	Verzerrung von Studienergebnissen durch selektive Publikation von Studienergebnissen (z. B. mit signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen).
Proximal	Lagebezeichnung: zum Körper hin gelegen.
Q-Statistik	Statistischer Test zur Überprüfung der Unterschiede zwischen den Studienergebnissen.
Qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY)	Wert eines Lebensjahrs mit Berücksichtigung der Lebensqualität.
Ramus interventrikularis anterior	Ast der linken Koronararterie.
Random-effect-Modell	Statistisches Verfahren zur Kombination der Ergebnisse aus mehreren Studien.
Randomisierung	Zufallszuteilung von Patienten in die Behandlungsgruppen.
Restenose	Wiederverengung des Gefäßes.
Retard	Verlangsamt wirkend.
Revaskularisation	Verbesserung der verminderten Koronardurchblutung durch verschiedene katheterbasierte oder chirurgische Maßnahmen.
Risikofaktoren	Faktoren, die mit der Krankheitshäufigkeit assoziiert sind.

Glossar – Fortsetzung

Schenkelblock	Form der Erregungsleitungsstörungen des Herzens.
Seattle Angina Questionnaire	Fragebogen zu Angina Pectoris-Beschwerden.
Seitenastverschlüsse	Verschluss der seitlichen Äste des Arterienbaums.
Sekundär-/ Tertiärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit	Vorbeugung von koronaren Ereignissen bei bestehender koronarer Herzkrankheit bzw. nach einem vorherigen koronaren Ereignis.
Sensitivitätsanalyse	Überprüfung der Ergebnisempfindlichkeit eines Modells hinsichtlich Änderungen in Modellannahmen.
Sick-Sinus-Syndrom	Störungen des primären elektrischen Taktgebers der Herzaktion.
Signifikanz, signifikant	Feststellung, dass sich die Ergebnisse in den Studiengruppen mit vordefinierter Wahrscheinlichkeit voneinander unterscheiden.
Stenose	Verengung.
Stenting	Erweiterung des Gefäßlumens durch Implantation einer Gefäßstütze.
Strata	Untergruppe einer Studienpopulation mit bestimmtem Risikostatus der Probanden.
Stratifizierung	Aufteilung einer Studienpopulation in mehrere Untergruppen (Strata).
Surrogatendpunkt	Endpunkt ohne unmittelbare klinische Bedeutung für die Patienten.
Tachyarrhythmien	Herzrhythmusstörung mit einem starken Anstieg der Herzfrequenz.
Thromben	Blutgerinnsel.
Thrombose	Hier: vollständiger od. teilweiser Verschluss von Blutgefäß durch Blutgerinnsel.
Vasomotorentonus	Durch verschiedene Einflüsse gesteuerte Weite der Gefäße.
Vorlast	Hier: Kraft, die zur Dehnung der Fasern der Herzkammern am Ende der Füllungsphase führt.
Verzerrungspotential	Wahrscheinlichkeitsmaß für Beeinflussung der Ergebnisse durch systematische Fehler (Bias).
Vortestwahrscheinlichkeit	Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung vor der Durchführung eines Tests.
Wiederholungsziehungen (im ökonomischen Modell)	Wiederholte Ziehungen von Stichproben zum Einsatz von Parametern in ein ökonomisches Modell.
Zytostatisch	Zellvermehrung hemmend.

Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die stabile Angina Pectoris (AP) ist eine führende Symptomatik der chronischen koronaren Herzkrankheit (KHK), ein Krankheitsbild mit enormer epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung. Zu den wichtigsten Behandlungsmethoden der chronischen KHK zählen die medikamentöse Behandlung und perkutane koronare Interventionen (PCI).

Fragestellungen

Es stellen sich Fragen nach der klinischen Wirksamkeit, der Kostenwirksamkeit sowie nach ethischen, sozialen und juristischen Aspekten beim Einsatz von PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP.

Methodik

Eine systematische Literaturrecherche wird im Juni 2010 in den elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE etc.) durchgeführt und durch eine Handsuche ergänzt.

Bei der medizinischen Bewertung werden zunächst systematische Übersichten von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ausgewertet. Danach werden RCT mit aktuell optimaler medikamentöser Therapie identifiziert, bewertet und ihre Ergebnisse mittels Metaanalyse zusammengefasst. Anschließend werden die Stärke und die Anwendbarkeit der ermittelten Evidenz bewertet.

Bei der gesundheitsökonomischen Bewertung werden zunächst die publizierten Studien ausgewertet und dann eine gesundheitsökonomische Modellierung mit klinischen Annahmen aus der Metaanalyse und ökonomischen Annahmen aus den deutschen Fallpauschalen von 2011 durchgeführt.

Ergebnisse

In die medizinische Bewertung werden sieben systematische Übersichten (Anwendbarkeit der Evidenz niedrig) sowie drei RCT mit Einsatz einer optimalen medikamentösen Therapie (Anwendbarkeit der Evidenz für die Endpunkte AP und Revaskularisationen moderat, für weitere Endpunkte hoch) einbezogen. Die Ergebnisse aus den RCT dienen daher als Grundlage der Auswertung. Der routinemäßige Einsatz der PCI reduziert im Vergleich zu alleiniger optimaler medikamentöser Therapie den Anteil von Patienten mit AP-Anfällen nach einem und nach drei Jahren (Evidenzstärke moderat); nach fünf Jahren ist dieser Effekt nicht belegt (Evidenzstärke niedrig). Für keinen der weiteren untersuchten klinischen Endpunkte Tod, Tod aufgrund kardialer Ursache, Herzinfarkt und Schlaganfall (Evidenzstärke hoch) sowie schwere Herzinsuffizienz (Evidenzstärke moderat) wird ein Effektunterschied nach vier bis fünf Jahren nachgewiesen.

In die gesundheitsökonomische Bewertung werden zwei Studien einbezogen. Die Kostenschätzungen aus diesen Studien sind nicht direkt auf die entsprechenden Kosten in Deutschland übertragbar. Der im Rahmen der eigenen gesundheitsökonomischen Modellierung errechnete durchschnittliche Unterschied in den Gesamtkosten für PCI im Vergleich zur alleinigen optimalen medikamentösen Therapie beträgt 4.217 Euro pro Patient, die inkrementelle Kostenwirksamkeitsrelation 24.805 Euro pro Lebensjahr eines Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen (Evidenzstärke moderat).

Es wird keine Publikation zu ethischen, sozialen oder juristischen Aspekten identifiziert.

Diskussion

Wichtige methodische Probleme der Studien sind die fehlende Verblindung der Patienten und unvollständige Ergebnisse für mehrere Endpunkte in der Nachuntersuchungszeit. Die ermittelte inkrementelle Kostenwirksamkeitsrelation pro Lebensjahr eines Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen kann nicht als kostenwirksam angesehen werden.

Schlussfolgerungen

Der routinemäßige Einsatz von PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP kann aus medizinischer Sicht zur Reduktion des Anteils von Patienten mit AP-Anfällen nach einem und nach drei Jahren empfohlen werden (Empfehlungsgrad schwach). Ansonsten sind die PCI bei Patienten mit anhaltender oder sich verschlechternder Symptomatik der AP trotz des Einsatzes einer optimalen medikamentösen Therapie durchzuführen; dies dürfte im Laufe von fünf Jahren ca. 27 % bis 30 % der Patienten betreffen.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht kann der routinemäßige Einsatz von PCI zusätzlich zu einer optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP nicht empfohlen werden.

Aus der vorliegenden Bewertung ergeben sich keine Hinweise auf spezielle ethische, soziale oder juristische Besonderheiten beim routinemäßigen Einsatz von PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP.

Abstract

Scientific background

Stable Angina Pectoris (AP) is a main syndrome of chronic coronary artery disease (CAD), a disease with enormous epidemiological and health economic relevance. Medical therapy and percutaneous coronary interventions (PCI) are the most important methods used in the treatment of chronic CAD.

Research questions

The evaluation addresses questions on medical efficacy, incremental cost-effectiveness as well as ethic, social and legal aspects in the use of PCI in CAD patients in comparison to optimal medical therapy alone.

Methods

A systematic literature search was conducted in June 2010 in the electronic databases (MEDLINE, EMBASE etc.) and was completed by a hand search.

The medical analysis was initially based on systematic reviews of randomized controlled trials (RCT) and was followed by the evaluation of RCT with use of current optimal medical therapy. The results of the RCT were combined using meta-analysis. The strength and the applicability of the determined evidence were appraised.

The health economic analysis was initially focused on the published studies. Additionally, a health economic modelling was performed with clinical assumptions derived from the conducted meta-analysis and economic assumptions derived from the German Diagnosis Related Groups 2011.

Results

Seven systematic reviews (applicability of the evidence low) and three RCT with use of optimal medical therapy (applicability of the evidence for the endpoints AP and revascularisations moderate, for further endpoints high) were included in the medical analysis. The results from RCT are used as a base of the evaluation. The routine use of the PCI reduces the proportion of patients with AP attacks in the follow-up after one and after three years in comparison with optimal medical therapy alone (evidence strength moderate); however, this effect was not demonstrated in the follow-up after five years (evidence strength low). The difference in effect in the follow-up after four to five years was not found for the further investigated clinical endpoints: death, cardiac death, myocardial infarction and stroke (evidence strength high) as well as for severe heart failure (evidence strength moderate).

Two studies were included in the health economic analysis. The costs estimations from these studies are not directly transferable to the corresponding costs in Germany. The average difference in the total costs for PCI in comparison with optimal medical therapy alone, which was calculated in the modelling, was found to be 4,217 Euro per patient. The incremental cost-effectiveness ratio per life-year of a patient with avoided AP attacks was estimated to be 24,805 Euro (evidence strength moderate).

No publication was identified concerning ethical, social or legal aspects.

Discussion

Important methodical problems of the studies are a lack of blinding of the patients and incomplete data for several endpoints in the follow-up. The determined incremental cost-effectiveness ratio per life-year of a patient with avoided AP attacks was appraised not to be cost-effective.

Conclusion

From a medical point of view the routine use of PCI in addition to the optimal medicinal therapy in patients with stable AP can be recommended for the reduction of the proportion of patients with AP attacks after one year and after three years (recommendation degree weak). Otherwise, PCI is to be performed in patients with refractory or progressing AP despite of optimal medical therapy use; in this case PCI is expected to be applied in 27 % to 30 % of patients in five years.

From the health economic view the routine use of PCI in addition to an optimal medical therapy in patients with stable AP cannot be recommended.

No special considerations can be made concerning special ethical, social or legal aspects in the routine use of PCI in addition to optimal medical therapy in patients with stable AP.

Kurzfassung

Gesundheitspolitischer und wissenschaftlicher Hintergrund

Die stabile Angina Pectoris (AP) ist eine führende Symptomatik der chronischen koronaren Herzkrankheit (KHK). Bei häufigem Auftreten von AP-Beschwerden (vor allem Schmerzen bzw. ein einengendes Gefühl im Brustkorb) ist insbesondere die Lebensqualität der Betroffenen deutlich vermindert.

Die der stabilen AP zugrunde liegende chronische KHK führt 2008 die Liste der zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland an und gehört zu den Krankheitsbildern mit enormer epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung, auch wenn keine genauen Daten für die stabile AP in Deutschland vorliegen.

Die wesentlichen Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind

- Steigerung der krankheitsbezogenen Lebensqualität durch Vermeidung von AP-Beschwerden
- Verbesserung der Belastungsfähigkeit,
- Verminderung von KHK-assoziierten psychischen Erkrankungen,
- Prävention schwerwiegenderer klinischer Manifestationen der KHK, insbesondere des akuten Myokardinfarkts, der Herzinsuffizienz sowie
- Reduktion der Sterblichkeit.

Die wichtigsten Methoden zur Behandlung der chronischen KHK sind nicht-medikamentöse sowie medikamentöse Therapien und invasive Verfahren, wie perkutane koronare Interventionen (PCI) und Bypass-Operationen. Zu den PCI zählen vor allem die Ballondilatation und Stenting mit oder ohne Freisetzung von einer Wiederverengung verhindernden Substanzen (Drug-eluting stents).

Die Anwendung einer PCI zusätzlich zur medikamentösen Behandlung der stabilen AP wird in mehreren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) untersucht, eine aktuelle zusammenfassende Bewertung dieser Information für Deutschland fehlt allerdings. Auch die Relation von Zusatzkosten und möglichem Zusatznutzen beim Vergleich dieser Technologien ist für Deutschland bisher unklar. Mögliche ethische, soziale und juristische Implikationen der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie sollen für Deutschland ebenfalls überprüft werden.

Fragestellung

Medizinische Bewertung

Wie ist die medizinische Wirksamkeit der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP?

Ökonomische Bewertung

Wie ist die Kostenwirksamkeit der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP?

Ethische, soziale und juristische Bewertung

Welche ethischen, sozialen und juristischen Aspekte sind beim Einsatz der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP zu beachten?

Methodik

Medizinische Bewertung

Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in den medizinischen elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE etc.) im Juni 2010 durchgeführt. Die Recherchestrategie ist auf die Sprachen Deutsch und Englisch der Zusammenfassungen und auf ein Publikationsdatum ab 2004 beschränkt. Zusätzlich wird eine Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Artikel durchgeführt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgt in drei Schritten. Bei der ersten Sichtung werden ausschließlich die Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

In die Bewertung werden zunächst alle identifizierten systematischen Übersichten von RCT zum Einsatz der PCI zusätzlich zur medikamentösen Therapie bei stabiler AP einbezogen. Nach der Festlegung der Kriterien für eine aktuelle optimale medikamentöse Therapie wird anschließend eine Analyse ausschließlich auf Basis von RCT mit aktuell optimaler medikamentöser Therapie durchgeführt und dafür entsprechende Studien ausgewählt. Bei der Auswertung werden die Endpunkte Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, AP, Revaskularisation, Lebensqualität sowie entsprechende kombinierte Endpunkte berücksichtigt.

Datenauswertung und Informationssynthese

Angaben aus identifizierten systematischen Übersichten werden hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials in Anlehnung an das Instrument von Oxman und Guyatt bewertet. Danach werden die Stärke und die Anwendbarkeit der Evidenz aus den systematischen Übersichten in Anlehnung an die GRADE- (GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation und AHRQ- (AHRQ = Agency for Healthcare Research and Quality) Instrumente eingeschätzt.

Die einbezogenen Studien werden auf ihr Verzerrungspotenzial in Anlehnung an das Risk-of-bias-Bewertungsinstrument der Cochrane Collaboration überprüft. Die Studienergebnisse werden auf ihre statistische Heterogenität untersucht und quantitativ mithilfe einer Metaanalyse zusammengefasst. Es werden dabei relative Risiken im Random-effect-Modell mit dem Programm Review Manager (RevMan) 5.0 errechnet. Anschließend werden die Stärke und die Anwendbarkeit der ermittelten Evidenz in Anlehnung an die GRADE- und AHRQ-Instrumente eingeschätzt.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in medizinischen, darunter auch gesundheitsökonomisch relevanten, elektronischen Datenbanken, entsprechend der medizinischen Bewertung, im Juni 2010 durchgeführt und durch eine Handsuche vervollständigt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgt analog zum medizinischen Teil der vorliegenden Arbeit durch zwei unabhängige Reviewer in drei Schritten.

In die Analyse werden gesundheitsökonomische Studien auf Basis von RCT bzw. systematische Übersichten von gesundheitsökonomischen Studien auf der Grundlage von RCT zum Einsatz der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP einbezogen (Kriterium definiert durch die medizinische Bewertung des vorliegenden Berichts). Es werden die Daten zur inkrementellen Kostenwirksamkeitsrelation (IKER) hinsichtlich der AP-Anfälle, der qualitätsadjustierten Lebensjahre, des Überlebens und des Myokardinfarkts berücksichtigt.

Datenauswertung und Informationssynthese

Die gesundheitsökonomischen Studien werden zunächst mit den gleichen Bewertungsinstrumenten wie die entsprechenden Publikationen der medizinischen Bewertung analysiert. Zusätzlich werden die unmittelbaren gesundheitsökonomischen Parameter wie die Studienperspektive, der Ressourcenverbrauch, die eingesetzten Kosten, der Zeithorizont und die Diskontierung bewertet.

Es wird geprüft, ob die medizinischen Ergebnisse der einbezogenen Studien mit dem Ergebnis der Informationssynthese des vorliegenden HTA-Berichts (HTA = Health Technology Assessment) übereinstimmen sowie ob die im Rahmen einer gesundheitsökonomischen Bewertung eingesetzten Kosten auf die heutige Situation in Deutschland übertragbar sind. Die Ergebnisse der Einzelstudien werden beschrieben.

Gesundheitsökonomische Modellierung

Eine gesundheitsökonomische Modellierung wird in Form eines simplifizierenden linearen Simulationsmodells mit klinischen Annahmen ausschließlich für signifikante Ergebnisse aus der eigenen Metaanalyse durchgeführt. Zur Abbildung des Kostengeschehens werden die deutschen Fallpauschalen (G-DRG, engl.: German Diagnosis Related Groups) 2011 verwendet. Hierbei wird eine eingeschränkte gesellschaftliche Perspektive eingenommen. Für das Modell wird ein Zeithorizont von fünf Jahren gewählt.

Bei der Modellierung wird davon ausgegangen, dass die Kostendifferenz zwischen den Technologien allein durch einen Unterschied in der gesamten Revaskularisationsrate (Primär- und Folgerevaskularisationen in der Nachbeobachtungszeit) verursacht wird und zwar ausschließlich in der PCI-Rate.

Anschließend wird die IKER pro Patient mit vermiedenen Anfällen von AP errechnet. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse werden die Ergebnisse hinsichtlich ihrer Robustheit bei der Variation verschiedener Modellparameter geprüft.

Ethische, soziale und juristische Bewertung

Recherchestrategie

Die Informationsquellen und die Recherchestrategie entsprechen der medizinischen Bewertung.

Ein- und Ausschlusskriterien

Bei der durchgeführten Literaturrecherche wird nach Publikationen zum Thema mit expliziter Betrachtung von ethischen, sozialen und juristischen Aspekten gesucht.

Datenauswertung und Informationssynthese

Da keine Studie identifiziert wird, werden diese Aspekte nur im Diskussionsteil angesprochen.

Ergebnisse

Medizinische Bewertung

Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt insgesamt 949 Treffer. Davon werden 136 zur Durchsicht im Volltext ausgewählt. Es werden zunächst sieben systematische Übersichten und anschließend drei RCT in die Bewertung eingeschlossen.

Informationssynthese der systematischen Übersichten

Die Anwendbarkeit der ermittelten Evidenz aus sieben identifizierten systematischen Übersichten ist niedrig, da Studien unterschiedlicher Rekrutierungszeiträume zusammengefasst werden. Lediglich die drei RCT erfüllen die definierten Kriterien für eine aktuell optimale medikamentöse Therapie und bilden die Grundlage der medizinischen Bewertung.

Informationssynthese aus den Studien

Der routinemäßige Einsatz der PCI bei optimaler medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler AP reduziert im Vergleich zur alleinigen optimalen medikamentösen Therapie den Anteil von Patienten mit AP-Anfällen nach einem und nach drei Jahren. Nach fünf Jahren ist dieser Effekt nicht mehr belegt. Die Stärke der Evidenz für ein Jahr und für drei Jahre ist als moderat, für fünf Jahre als niedrig einzustufen. Die Anwendbarkeit der ermittelten Evidenz für diese Endpunkte ist als moderat anzusehen. Auch bei geplanter alleiniger optimaler medikamentöser Therapie werden aufgrund anhaltender oder sich verschlechternder Symptomatik der AP im Laufe von fünf Jahren ca. 27 % bis 30 % der Patienten dennoch revaskularisiert.

Für keinen der weiteren untersuchten klinischen Endpunkte kann im Rahmen der vorliegenden Bewertung ein Effekt des zusätzlichen Einsatzes von PCI bei optimaler medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler AP nachgewiesen werden. Die Stärke der Evidenz für die Endpunkte Tod, Tod kardialer Ursache, Herzinfarkt und Schlaganfall ist als hoch einzustufen. Die Evidenzstärke für den kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt sowie den kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder Schlaganfall ist als moderat anzusehen. Die Stärke der Evidenz für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienz wird als moderat und für den kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder

schwere Herzinsuffizienz als niedrig betrachtet. Die Anwendbarkeit der ermittelten Evidenz für alle diese Endpunkte ist hoch.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Ergebnisse der Literaturrecherche

Nach der Sichtung der 949 Titel und Zusammenfassungen werden 136 Treffer zur Durchsicht im Volltext ausgewählt. Es werden vier Publikationen mit gesundheitsökonomischen Bewertungen zu drei Studien identifiziert. Da die medikamentöse Therapie laut vorliegender medizinischer Bewertung nur in zwei Studien nach heutigem Standard aktuell ist, werden in die gesundheitsökonomische Bewertung ausschließlich die Publikationen zu diesen beiden Studien einbezogen.

Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die Kostenschätzungen aus den Studien sind inkonsistent und zudem nicht direkt auf die Kosten in Deutschland übertragbar. Es werden für diese Berechnungen mehrere in klinischen Studien nicht geprüfte Annahmen verwendet. Außerdem wird ein qualitätsadjustiertes Lebensjahr mithilfe indirekter Parameter und darüber hinaus lediglich für ein in der Nachbeobachtungszeit unvollständiges Patientenkollektiv berechnet.

Gesundheitsökonomische Modellierung

Der durchschnittliche Unterschied in den Gesamtkosten pro Patient zwischen PCI und alleiniger medikamentöser Therapie beträgt 4.217 Euro. Im Laufe von fünf Jahren sind im Durchschnitt in der PCI-Gruppe zusätzlich ca. 0,17 Jahre pro Patient frei von AP-Anfällen. Das führt zu einer IKER von 24.805 Euro pro Lebensjahr eines Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen. Die Evidenzstärke der Ergebnisse wird als moderat stark eingestuft.

In der Sensitivitätsanalyse zeigen die Variationen in den Bewertungsrelationen den größten Einfluss auf die durchschnittliche Kostendifferenz pro Patient zwischen den Behandlungsalternativen. Bei der Sensitivitätsanalyse für die IKER wird der größte Einfluss auf diesen Parameter durch Änderungen in der Rate von Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen festgestellt.

Ethische, soziale und juristische Bewertung

Nach der Durchsicht der 949 Titel und der Zusammenfassungen sowie durch die Handsuche wird keine Publikation zu ethischen, sozialen oder juristischen Aspekten im Rahmen der Anwendung der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP identifiziert.

Diskussion

Medizinische Bewertung

Die ermittelten Ergebnisse können prinzipiell durch methodische Aspekte der Recherche, der systematischen Übersichten, der primären Studien und der Informationssynthese beeinflusst werden.

Ein Publikationsbias ist nicht vollkommen auszuschließen. Die Problematik der Qualität von systematischen Übersichten fällt durch die eingeschränkte Anwendbarkeit ihrer Ergebnisse auf die heutige Situation in Deutschland allerdings wenig ins Gewicht.

Ein sehr wichtiges methodisches Problem der Studien ist die fehlende Verblindung der Patienten. Durch eigene Präferenzen können Patienten die durchzuführende Intervention zumindest zum Teil beeinflussen. Dies kann z. B. dazu führen, dass eher Patienten mit niedrigerem Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse in der PCI-Gruppe die Revaskularisation im geplanten Zeitraum nicht erhalten, dagegen eher Patienten mit höherem Risiko in der Kontrollgruppe doch revaskularisiert werden.

Außerdem kann das Wissen über die Intervention entweder zu einem höheren Sicherheits- oder Unsicherheitsgefühl führen und folglich die Schmerzwahrnehmung und ggf. die Schwelle für eine erneute Intervention beeinflussen, was besonders für den subjektiven Endpunkt AP relevant ist.

Die unvollständigen Ergebnisse für mehrere Endpunkte (insbesondere für AP) in der Nachbeobachtungszeit können 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.

Die einbezogenen Studien sind nicht gleich in Hinblick auf das untersuchte Patientenkollektiv und die durchgeführten Interventionen. Deswegen sind die aus diesen Studien ermittelten Effekte nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Auch fehlende Daten zum Endpunkt Revaskularisation für die PCI-Gruppe einer Studie erschweren die Interpretation der Ergebnisse.

Ökonomische Bewertung

Anhand der medizinischen Bewertung weisen die beiden RCT mit gesundheitsökonomischen Analysen einige methodische Limitationen auf. Auch die Übertragbarkeit der Studien und die Aktualität ihrer Ergebnisse sind stark eingeschränkt.

Die durchgeführte eigene Modellierung vermeidet zum großen Teil die Probleme der einzelnen gesundheitsökonomischen Studien und ermöglicht, den hohen Evidenzgrad der ermittelten Ergebnisse aus der medizinischen Analyse zu übernehmen.

Die ermittelte IKER pro Lebensjahr eines Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen kann auf Basis indirekter Daten nicht als kostenwirksam angesehen werden. Die Vermeidung einer wiederholten Revaskularisation, oft Spiegelung der AP-Symptomatik, wird erst bei zusätzlichen Kosten von unter 8.000 USD als kostenwirksam eingeschätzt, was deutlich unter dem durch die vorliegende Analyse ermittelten Wert für vermiedene AP-Anfälle liegt.

Die ermittelte Evidenz für die errechnete IKER wird jedoch durch die verminderte Evidenzstärke für den Endpunkt AP gemindert.

Die gesamtwirtschaftliche Betrachtung des Kostengeschehens wird durch fehlende Daten zu Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen, des Produktivitätsverlusts durch Arbeitsausfall sowie intangible Kosten etwas eingeschränkt.

Ethische, soziale und juristische Bewertung

In Deutschland scheint der Zugang zu PCI in den letzten Jahren unproblematisch gewesen zu sein, obwohl, laut Versorgungsdaten, ein Ost-West-Gefälle zu vermuten ist. Wichtig ist es, die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten nur so wenig wie möglich einzuschränken. Aus dieser Sicht ist die „partizipative Entscheidungsfindung“ bei der Patient-Arzt-Beziehung von besonderer Bedeutung. Eine informierte Einwilligung der Patienten und eine entsprechende Dokumentation sind ebenfalls sehr wichtige Aspekte bei der Anwendung von verschiedenen PCI-Modifikationen. Juristische Implikationen beim Einsatz oder fehlendem Einsatz der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie sind in Deutschland nicht zu erwarten.

Schlussfolgerungen

Der routinemäßige Einsatz von PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP kann aus medizinischer Sicht zur Reduktion des Anteils von Patienten mit AP-Anfällen nach einem und nach drei Jahren empfohlen werden. Der Empfehlungsgrad ist jedoch aufgrund moderater Evidenzstärke und Anwendbarkeit der Ergebnisse schwach. Eine Reduktion der Raten von Todesfällen, Herzinfarkten, Schlaganfällen und schwerer Herzinsuffizienz ist nicht zu erwarten. Ansonsten sind die PCI bei Patienten mit anhaltender oder sich verschlechternder Symptomatik der AP trotz Einsatz optimaler medikamentöser Therapie durchzuführen; dies dürfte im Laufe von fünf Jahren ca. 27 % bis 30 % der Patienten betreffen.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht kann keine Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz von PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP aufgrund fehlender Kostenwirksamkeit gegeben werden.

Aus der vorliegenden Bewertung ergeben sich keine Hinweise auf spezielle ethische, soziale oder juristische Besonderheiten beim routinemäßigen Einsatz von PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP.

Summary

Health political and scientific background

The stable angina pectoris (AP) is a main syndrome of the chronic coronary artery disease (CAD). In case of frequent occasion of AP symptoms (mostly chest pain and/or a strangling feeling in the chest), the quality of life of the concerned persons is substantially diminished.

CAD as an underlying cause of stable AP was in 2008 top in the list of the ten most frequent causes of death in Germany. CAD is a disease with enormous epidemiological and health economic relevance; however, no exact data for stable AP in Germany has been presented.

The most important aims of treatment of chronic CAD are:

- Increase of the disease-related quality of life through avoiding of AP symptoms,
- Improvement of exercise capability,
- Reduction of CAD associated mental diseases,
- Prevention of clinical manifestation of severe CAD, especially of acute myocardial infarction and heart failure as well as
- Reduction of mortality.

The most important methods in the treatment of chronic CAD are non-medicamentous and drug therapies as well as invasive procedures such as percutaneous coronary interventions (PCI) and bypass surgery. PCI may be performed as balloon dilatation or stenting with or without release of substances preventing restenosis (drug eluting stents).

The use of a PCI in addition to medical therapy of stable AP was investigated in several randomized controlled trials (RCT); a systematic up-to-date evaluation on this theme for Germany is missing. The ratio of additional costs to potential additional benefit when comparing these technologies for the German situation is also unclear. Potential ethical, social and legal implications of PCI in addition to optimal medical therapy for Germany also need to be investigated.

Research questions

Medical analysis

What is the medical effectiveness of PCI in addition to optimal medical therapy in stable AP?

Health economic analysis

What is the cost-effectiveness of PCI in addition to optimal medical therapy in stable AP?

Ethical, social and legal analysis

Which ethical, social and legal aspects are to be considered in the use of the PCI in addition to optimal medical therapy in stable AP?

Methods

Medical analysis

Search strategy

The literature search was conducted in the medical electronic databases (MEDLINE, EMBASE etc.) in June 2010. The search strategy was restricted to the languages German and English in the abstracts and to publications beginning from the year 2004. The literature search was completed with a hand search in the reference lists of the relevant articles.

Inclusion and exclusion criteria

The evaluation of the literature search hits was performed in three steps. In the first viewing only the titles of the literature hits were analysed, in the second the summaries and in the third the complete publications. Two independent reviewers were involved in the selection of the relevant publications.

Primarily, identified systematic reviews of RCT investigating the use of PCI in addition to medical therapy in stable AP were included into the analysis. After estimation of the current criteria for an optimal medical therapy was intended to conduct an original analysis exclusively on the basis of RCT with current optimal medical therapy; corresponding studies were selected. The analysis considered the endpoints death, myocardial infarction, stroke, heart failure, AP, revascularisation, quality of life as well as corresponding combined endpoints.

Data analysis and information synthesis

The identified systematic reviews were evaluated concerning their risk of bias in accordance to the instrument of Oxman and Guyatt. Subsequently, the strength and the applicability of the evidence from the systematic reviews were appraised in accordance to the GRADE and AHRQ instruments.

The studies included in the analysis were reviewed concerning their risk of bias in accordance to the corresponding instrument of the Cochrane Collaboration. Study results were investigated on their statistical heterogeneity and were quantitatively summarized using a meta-analysis. Relative risks in a random-effect-model were calculated with the program RevMan 5.0. Subsequently, the strength and the applicability of the determined evidence were appraised in accordance to the GRADE and AHRQ instruments.

Health economic analysis

Search strategy

The literature search was conducted analogous to the medical analysis in the medical electronic databases, including also health economic relevant databases in June 2010 and was completed by a hand search.

Inclusion and exclusion criteria

The evaluation of the literature search hits was performed in the same way as in the medical part of the presenting report by two independent reviewers in three steps.

Health economic studies on the basis of RCT and systematic reviews of health economic studies on the basis of RCT investigating the use of PCI in addition to optimal medical therapy in stable AP (criteria defined in the medical analysis of the presenting report) were included into the analysis. The analysis considered data on the incremental cost-effectiveness ratio with respect to AP attacks, quality adjusted life-years, survival and myocardial infarctions.

Data analysis and information synthesis

Primarily, health economic studies were evaluated with the same instruments as corresponding publications in the medical analysis. In addition, health economic parameters such as study perspective, resource use, cost-units, time horizon and discounting were appraised.

It was appraised whether the medical results of the included studies agree with the result of the information synthesis of the presenting HTA report as well as whether the cost-units used in a health economic evaluation are transferable to the current situation in Germany. The results of the studies were described.

Health economic modelling

A health economic modelling was performed as a simplified linear simulation model with clinical assumptions derived only from the significant results of the meta-analysis. Cost-units assumptions were derived from the German Diagnosis Related Groups (G-DRG, version 2011). The modelling was performed from a restricted societal perspective and with a time horizon of five years.

It were assumed that the costs difference between two technologies was caused exclusively due to a difference in the rate of revascularisations (primary and repeat revascularisations in the follow-up), moreover, exclusively due to a difference in the PCI rate.

Subsequently, the incremental cost-effectiveness ratio per patient with avoided AP attacks was calculated. Within the scope of the sensitivity analysis, the results were evaluated with respect to their robustness to the variation in different model parameters.

Ethical, social and legal analysis

Search strategy

The used information sources and search strategy are consistent with the medical analysis.

Inclusion and exclusion criteria

The identified literature search hits were searched for publications with explicit emphasis of ethical, social and legal aspects.

Data analysis and information synthesis

Because no study was identified, corresponding aspects were addressed only in the discussion.

Results

Medical analysis

Results of the literature search

The systematic literature search yields 949 hits. 136 hits were selected for the evaluation in full text. Primarily, seven systematic reviews and, subsequently, three RCT were included into the analysis.

Information synthesis of the systematic reviews

The applicability of the evidence determined from seven identified systematic reviews was low, because they combined data from studies of different recruitment periods. Only three RCT fulfilled the defined criteria for current optimal medical therapy and were used as a base for the medical analysis.

Information synthesis from the studies

The routine use of PCI additional to optimal medical therapy in patients with stable AP reduces the proportion of patients with AP attacks after one year and after three years in comparison to the optimal medical therapy alone. However, in the follow-up after five years, this effect was not demonstrated. The strength of evidence for results after one year and after three years is moderate, in follow-up after five years it is low. The applicability of the determined evidence for these endpoints is moderate. However, using a strategy of planned optimal medical therapy alone, PCI is expected to be performed in approximately 27 % to 30 % patients in five years, patients who have refractory or progressing AP.

The effect of additional use of PCI in optimal medical therapy in patients with stable AP was not demonstrated for any further evaluated clinical endpoints in the presenting analysis. The strength of evidence for the endpoints: death, cardiac death, myocardial infarction and stroke is high. The strength of evidence for the combined endpoints death or myocardial infarction as well as for the combined endpoint death or myocardial infarction or stroke is moderate. The strength of evidence for the endpoint severe heart failure is moderate and for the combined endpoint death or myocardial infarction or severe heart failure is low. The applicability of the determined evidence for all these endpoints is high.

Health economic analysis

Results of the literature search

After evaluation of 949 titles and summaries, 136 hits were selected for the evaluation in full text. Four publications to three studies with health economic analysis were identified. As, according to the results of presenting medical analysis, medical therapy based on current standards was optimal only in two studies, exclusively publications to both studies were included in the health economic evaluation.

Summary of the study results

The cost estimates from the studies are inconsistent and also not directly transferable to the corresponding costs in Germany. The analyses used several assumptions which were not derived from clinical studies. Moreover, a quality-adjusted life-year was calculated over indirect parameters and, additionally, using data only for incomplete patient number in follow-up.

Health economic modelling

The mean difference in the total costs per patient between PCI and optimal medical therapy alone was 4,217 Euro. On average, approximately 0.17 years per patient in the PCI-group in five years were additionally free from AP attacks. The incremental cost-effectiveness ratio per life-year of a patient with

avoided AP attacks was estimated to be 24,805 Euro. The strength of evidence for these results is moderate.

In the sensitivity analysis, the variations in cost-units assumptions revealed the highest effect on the average costs difference per patient between the treatment alternatives. In the sensitivity analysis for the incremental cost-effectiveness ratio, the highest effect on this parameter was found by varying in the rate of patients with avoided AP attacks.

Ethical, social and legal analysis

After the evaluation of 949 titles and summaries as well as of the hand search, no publication was identified with respect to ethical, social or legal aspects in the use of PCI in addition to optimal medical therapy in stable AP.

Discussion

Medical analysis

The determined results can be principally affected through methodical aspects of literature search, systematic reviews, primary studies and information synthesis.

A publication bias can not be completely excluded. The problem of the quality of the systematic reviews has low importance due to the restricted applicability of the results of these reviews on the current situation in Germany.

A very important methodical problem of the studies is a lack of blinding of the patients. Due their preferences, patients may influence at least partially the performed intervention. This may cause, for example, that patients with lower risk for further cardiovascular events in the PCI group will not receive the revascularisation at the planned time; on the other hand, patients with higher risk for these events in the control group will nevertheless be revascularised.

Moreover, the knowledge about performed intervention may lead either to a higher sense of safety or uncertainty, consequently influencing the pain perception and probably the threshold for a renewed intervention, what is especially relevant for the subjective endpoint AP.

The incomplete data for several endpoints (especially for AP) in follow-up may also bias the results of the studies. Both, selectively healthier or more diseased persons, may be so-called "loss to follow-up" leading to under or overestimation of the effect of the performed intervention.

The included studies are not identical with regard to the investigated patients and the performed interventions. Therefore, the comparability of the effects determined from these studies is restricted. Missing data from one study for PCI group for the endpoint revascularisation make the interpretation of the results additionally complicated.

Health economic analysis

Based on the medical analysis, both RCT with health economic evaluations show some methodical limitations. The transferability of the studies and the relevance of the results from these studies are also highly restricted.

The conducted modelling partially avoids the intrinsic problems of health economic studies and enables to adopt the high evidence level of the determined results in the medical analysis.

Based on indirect data the determined incremental cost-effectiveness ratio per life-year of a patient with avoided AP attacks is appraised not to be cost-effective. The prevention of repeated revascularisation, often the reflection of AP syndrome, was estimated to be cost-effective only by the additional costs of less than 8,000 USD; a value which is markedly under the value determined in the presented analysis with respect to avoided AP attacks.

However, the determined evidence for the calculated incremental cost-effectiveness ratio is decreased due to the diminished strength of evidence of the endpoint AP.

Consideration of the determined costs from the societal health economic perspective is restricted due to missing data for costs of possible rehabilitation procedures, productivity loss and intangible costs.

Ethical, social and legal analysis

The access to PCI in Germany seems to be unproblematic in recent years, although an east-west-difference according to the provision data may be assumed. It is important to restrict the independence and the privacy of the patients as little as it is possible. From this point of view, the participative decision-making is of special importance in the patient-physician-relation. An informed consent of patients and corresponding documentation are also very important aspects in the use of different PCI modifications. Legal implications by the use or non-use of PCI in addition to optimal medical therapy in Germany are not to be expected.

Conclusions

From a medical point of view, the routine use of PCI in addition to optimal medical therapy in patients with stable AP can be recommended for the reduction in the proportion of patients with AP attacks after one and after three years. The recommendation degree is weak based on moderate strength of evidence and applicability of the results. Reduction in the rates of death, myocardial infarction, stroke and severe heart failure is not to be expected. Otherwise, PCI is to be performed in patients with refractory or progressing AP despite of optimal medical therapy use; in this case PCI use is to be expected in five years in approximately 27 % to 30 % of patients.

From a health economic perspective due to failed cost-effectiveness the routine use of PCI in addition to optimal medical therapy in patients with stable AP cannot be recommended.

No special considerations can be made concerning special ethical, social or legal aspects in the routine use of PCI in addition to optimal medical therapy in patients with stable AP.

Hauptdokument

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die stabile Angina Pectoris (AP) ist eine führende Symptomatik der chronischen koronaren Herzkrankheit (KHK). Sie wird als bei physischer oder psychischer Belastung auftretender reproduzierbarer Brustkorbschmerz definiert, der in Ruhe oder nach der Gabe von Nitroglycerin verschwindet⁷. Bei häufigem Auftreten von AP-Beschwerden ist insbesondere die Lebensqualität der Betroffenen deutlich vermindert⁷.

Die der stabilen AP zugrunde liegende chronische KHK gehört zu den Krankheitsbildern mit enormer epidemiologischer Bedeutung (getrennte Daten für die stabile AP in Deutschland liegen allerdings nicht vor). 2008 führt die chronische KHK mit 72.683 Sterbefällen die Liste der zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland an. Ebenso gehört diese Krankheit 2008 mit 199.556 Fällen zu den 20 häufigsten Hauptdiagnosen bei den vollstationär behandelten Patienten in Deutschland¹⁴⁰.

Die stabile AP tritt bei ca. 50 % aller KHK-Patienten als Erstmanifestation auf. Die Prävalenz beträgt in den meisten europäischen Ländern 2 bis 4 %^{128, 116}. Zur Morbidität in der Gesamtbevölkerung in Deutschland stehen jedoch keine umfassenden Daten zur Verfügung. Die jährliche Todesrate bei Patienten mit stabiler AP wird mit 2 bis 3 % angegeben. Zusätzlich erleiden 2 bis 3 % pro Jahr einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt⁵.

Aus gesundheitsökonomischer Perspektive ist die stabile AP durch die verursachten Therapiekosten und den Arbeitsausfall von großer Wichtigkeit, auch wenn keine genauen Daten für die stabile AP in Deutschland vorliegen.

Die wesentlichen Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind die Steigerung der krankheitsbezogenen Lebensqualität durch die Vermeidung der AP-Beschwerden, die Verbesserung der Belastungsfähigkeit, die Verminderung von KHK-assoziierten psychischen Erkrankungen sowie die Prävention schwerwiegenderer klinischer Manifestationen der Erkrankung (vor allem akuter Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz) sowie die Reduktion der Sterblichkeit⁷.

Die wichtigsten Methoden zur Behandlung der chronischen KHK sind nicht-invasive Verfahren wie nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapien sowie invasive Verfahren wie perkutane koronare Interventionen (PCI) und Bypass-Operationen.

Neben nicht-medikamentösen Maßnahmen, die einer Verhaltensänderung und damit einer Modifikation der die stabile AP beeinflussenden Risikofaktoren dienen, kommt der medikamentösen Therapie eine entscheidende Rolle zu⁷. Trotz medikamentöser Therapie leidet allerdings ein erheblicher Teil der Patienten weiterhin an AP-Anfällen.

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie werden bei ausgeprägten Koronarstenosen häufig PCI und Bypass-Operationen eingesetzt. Zu den PCI zählen vor allem die Aufdehnung eines verengten Gefäßes (Ballondilatation) und die Implantation einer Gefäßstütze (Stenting) mit oder ohne Freisetzung von gegen Restenose wirkenden Substanzen (Drug-eluting stents).

Der Zusatznutzen einer PCI bei optimaler medikamentöser Therapie einer stabilen AP wird unter Experten kontrovers diskutiert. Nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie von 2010⁷ sollen PCI nur bei medikamentös nicht-beherrschbarer stabiler AP eingesetzt werden. Die Anwendung einer PCI zusätzlich zur medikamentösen Behandlung der stabilen AP wird in mehreren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und systematischen Übersichten von RCT untersucht, eine aktuelle zusammenfassende Bewertung dieser Information für Deutschland fehlt allerdings.

Der Einsatz von PCI bei optimaler medikamentöser Therapie ist darüber hinaus mit Zusatzkosten verbunden, die für die stabile AP bei Kosten einer PCI von über 2.700 Euro als erheblich einzuschätzen sind. Die Relation von Zusatzkosten und möglichem Zusatznutzen ist bisher unklar. Mögliche ethische, soziale und juristische Implikationen der PCI zusätzlich zur medikamentösen Therapie sollen für Deutschland ebenfalls überprüft werden.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Stabile Angina Pectoris (AP)

2.1.1 Definition und Einteilung

Die stabile AP ist ein bei physischer oder psychischer Belastung auftretender reproduzierbarer Schmerz im Brustkorb (Pectus), der in Ruhe oder nach der Gabe von Nitroglycerin verschwindet⁷. Die Symptomatik der AP kann auch durch ein drückendes, einengendes oder stechendes Gefühl (Angina) und/oder mit Ausstrahlungen in Kiefer, Schulter, Rücken und Armen charakterisiert sein¹²⁸. Bei stabiler AP besteht eine anginöse Symptomatik ohne wesentliche Verschlechterung während mehrerer Wochen⁵. Eine gewisse Variabilität infolge einer Veränderung des Gefäßtonus ist jedoch möglich (Kälteeinwirkung, emotionaler Stress, nach dem Essen)⁵. Bei häufigem Auftreten von AP-Beschwerden ist die Lebensqualität deutlich vermindert⁷.

Die stabile AP ist die führende Symptomatik der chronischen KHK, die als Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel definiert ist. Die stabile AP wird daher in der Literatur oft mit der chronischen KHK gleichgesetzt. Durch die gleichbleibende oder fehlende Symptomatik unterscheidet sich die chronische KHK vom akuten koronaren Ereignis, dem sogenannten akuten Koronarsyndrom (Krankheitsbilder: instabile AP, akuter Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod)⁷. Diese Ereignisse sind durch eine abrupte Zunahme anginöser Symptome charakterisiert, die häufiger, länger und heftiger auftreten bzw. bei einer Belastungsstufe auftreten, die deutlich niedriger ist als gewohnt¹²⁸.

In der zehnten Version der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) wird die stabile AP nicht explizit genannt. Die stabile AP wird aber unter verschiedenen „ischämischen Herzkrankheiten“ wie der „chronischen ischämischen Herzkrankheit“ (ICD-10: I25) und zum Teil der „Angina Pectoris“ (ICD-10: I20) geführt⁴⁰.

Die stabile AP wird klinisch nach der Canadian Cardiovascular Society in verschiedene Schweregrade unterteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina Pectoris

Schweregrad	Belastungstoleranz
CCS 4	Ruhebeschwerden oder Beschwerden bei geringster körperlicher Belastung.
CCS 3	Angina Pectoris bei leichter körperlicher Belastung (normales Gehen, Ankleiden).
CCS 2	Angina Pectoris bei stärkerer Anstrengung (schnelles Laufen, Bergaufsteigen, Treppensteigen nach dem Essen, in Kälte, Wind oder psychischer Belastung).
CCS 1	Keine Angina Pectoris bei Alltagsbelastung (Laufen, Treppensteigen), jedoch bei plötzlicher oder längerer physischer Belastung.

Nach der CCS (Canadian Cardiovascular Society), zitiert nach Nationaler VersorgungsLeitlinie⁷.

2.1.2 Pathogenetische und pathophysiologische Aspekte

Die stabile AP als Symptomatik der chronischen KHK hat die entsprechende Pathogenese.

Häufigste Ursache der chronischen KHK ist eine Arteriosklerose der Herzkranzgefäße mit Verengung einer oder mehrerer das Myokard versorgenden Arterien (Koronarstenose). Arteriosklerose entsteht meist durch Ablagerungen von fibrin- oder lipidhaltigem Material an den Gefäßwänden nach Endothelschädigung, strukturellem Umbau der Gefäßwand (Remodeling) mit Bildung von sogenannten atheromatösen Plaques⁴⁴. Beim Vorliegen einer oder mehrerer für die Gefäßdurchblutung relevanter Koronarstenosen ist das Verhältnis zwischen Sauerstoffzufuhr und -bedarf des Myokards gestört. Eine Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs, vor allem bei einer Steigerung der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks, führt zu einer ungenügenden Sauerstoffversorgung⁵.

Bisher wurde angenommen, dass für die stabile AP in erster Linie eine allmähliche, lineare Entwicklung der Plaques bis zur hochgradigen Stenose verantwortlich ist. Heute wird von einer graduellen Entwicklung der Koronarstenose ausgegangen, da bei zunehmendem Stenosegrad eine deutliche Zunahme an vorausgegangenen Zerreißen von Plaques (Plaquerupturen) nachgewiesen ist⁵⁵.

Das Endothel einiger atherosklerotischen Plaques kann ausdünnen, reißen und (durch die Gerinnselbildung) zu einem Gefäßverschluss führen⁴⁴. Somit können diese Plaques prinzipiell in konsolidiert

(stabil) und rupturgefährdet (instabil) unterteilt werden. Als rupturgefährdet und potenziell ursächlich für akute Koronarereignisse gelten die lipidhaltigen und weniger die verkalkten Plaques⁶².

In der Regel geht der klinischen Manifestation eine entsprechend lange asymptomatische Phase voraus. Die Plaquebildung bis zu einer bestimmter Größe wird durch die Zunahme des Gefäßlumens kompensiert⁴⁷. Als pathologische Grundlage der stabilen AP liegt in der Regel bereits eine 50- bis 70 %ige Einengung des Gefäßlumens vor. Die klinische Bedeutung der Stenose hängt jedoch nicht nur von der Lumeneinengung, sondern auch von der Länge, der Anzahl der Stenosen, dem Vorliegen von Kollateralen (benachbarten Gefäßen) sowie von anderen Faktoren ab⁵.

Eine KHK ist mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken verbunden. Für das Auftreten bzw. den Verlauf der KHK ist eine große Zahl von Risikofaktoren identifiziert worden: Rauchen, Bewegungsarmut, Fehlernährung, Übergewicht, genetische Faktoren, Bluthochdruck und Störungen des Lipidstoffwechsels⁷.

2.1.3 Diagnostik

Neben der Feststellung der Symptomatik der AP sollen zur Entscheidung für eine weitere Therapieoption das Ausmaß der vorliegenden chronischen KHK und das Risiko für koronare Ereignisse abgeklärt werden. Die Angaben zur Diagnostik der stabilen AP (und der chronischen KHK) werden, falls im Text nicht extra angegeben, aus der Publikation von Angehrn⁵ zusammengefasst.

Anamnese

Eine exakte Schmerzanamnese (Charakter, Lokalisation, Dauer, Auslösung) ist von größter Bedeutung. Typische Schmerzen in Kombination mit dem Risikoprofil haben eine große diagnostische Aussagekraft. Wichtig ist die Erfassung auslösender oder verstärkender Faktoren, z. B. arterielle Hypertonie, arterielle Hypoxämie, Tachyarrhythmien, Anämie, Hyperthyreose. Zu beachten ist, dass auch verschiedene nicht-koronare Erkrankungen, z. B. der Herzklappen und der Herzmuskel, zu einer typischen AP führen können.

Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG)

Das Ruhe-EKG ist auch bei schwerer AP oft normal. Repolarisationsstörungen oder Zeichen eines abgelaufenen Myokardinfarkts sind wichtige Hinweise auf eine vorliegende chronische KHK. Abnormitäten, z. B. Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie, Schenkelblock oder Leitungsstörungen, geben wichtige zusätzliche Informationen und sind nützlich für die Risikobeurteilung.

Belastungstests

Belastungstests dienen zur Feststellung einer Durchblutungsstörung (Ischämie) des Herzmuskels (Myokard) und ihres Ausmaßes; sie sind auch relevant bei Patienten ohne Beschwerden (stumme Ischämien). Verschiedene Belastungen dynamischer (Fahrrad- oder Laufbandergometrie) sowie pharmakologischer Art (Dobutamin, Dipyridamol, Adenosin) werden angewendet, um eine Myokardischämie qualitativ und quantitativ zu erfassen. Die Methodik der verschiedenen Belastungstests ist weitgehend standardisiert. In der Routinediagnostik wird vorrangig das Belastungs-EKG eingesetzt. Das Belastungs-EKG ist am einfachsten durchführbar, weist aber im Vergleich zu anderen Belastungstests schlechtere Parameter der diagnostischen Güte auf. Bei unsicherem Testergebnis, ungenügender Belastbarkeit, Ruhe-EKG-Veränderungen wie linksventrikulärer Hypertrophie oder Linksschenkelblock sowie speziellen Fragestellungen helfen zusätzliche Methoden mithilfe von Ultraschall (Stress-Echokardiografie) oder Radioinukliden (vor allem Myokardperfusionsszintigrafie) weiter. Im Gegensatz zum Belastungs-EKG erlauben diese Tests eine Lokalisation der Myokardischämie.

Die diagnostische Aussagekraft der Belastungsuntersuchungen ist mit ihrer Testgüte (Sensitivität, Spezifität) assoziiert und direkt proportional zur Krankheitswahrscheinlichkeit in der untersuchten Populationsgruppe vor dem Test, der Vortest-Wahrscheinlichkeit bzw. der Prävalenz. Die genannte Vortest-Wahrscheinlichkeit kann mithilfe spezieller Risikoprognoseinstrumente basierend auf Alter, Geschlecht, Risikofaktoren-Konstellation und vorhandenen Symptomen der Patienten abgeschätzt

werden. Je höher die Prävalenz der Krankheit ist, desto wahrscheinlicher ist bei gleichbleibender diagnostischer Güte eines Tests, dass ein positives Testergebnis richtig aber ein negatives Testergebnis falsch ist. Falls die diagnostische Güte eines Tests hinsichtlich einer relevanten KHK nicht perfekt ist, kann dieser Test eine sehr hohe oder eine sehr niedrige Vortest-Wahrscheinlichkeit nicht wesentlich modifizieren. Das bedeutet, dass sich bei niedriger oder hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit kaum eine diagnostische Zusatzinformation ergibt. Ein solcher diagnostischer Test ist nur bei Patienten mit mittlerer Vortest-Wahrscheinlichkeit hilfreich, indem er das Vorliegen einer relevanten KHK quasi bestätigt oder sehr unwahrscheinlich macht⁸⁹.

Koronarangiografie

Die klassische Koronarangiografie bleibt trotz der Fortschritte der Computertomografie und der Magnetresonanztchnik die Standardmethode zur morphologischen Untersuchung der Koronargefäße, die primär für die Auswahl des Revaskularisationsverfahrens relevant ist. Die Schätzung der prozentualen Einengung des Gefäßdurchmessers kann subjektiv oder quantitativ erfolgen. Ein minimaler Lumen-durchmesser unter 1 mm in einem proximalen Gefäß spricht generell für eine die Durchblutung einschränkende Stenose.

Nach dem angiografischen Befund können die Koronarstenosen entsprechend ihrer Lokalisation, ihres Schweregrads oder ihrer Morphologie eingeteilt werden. Die Klassifikation der Läsionen der American Heart Association/American College of Cardiology berücksichtigt mehrere morphologische Charakteristika von Läsionen (je nach Schweregrad die Typen A, B1, B2, C).

Mehrere der oben genannten diagnostischen Untersuchungen sind mit der Prognose für zukünftige koronare Ereignisse assoziiert, von einem perfekten Vorhersagewert sind sie allerdings weit entfernt². Das kann mit der nicht ausreichenden Fähigkeit dieser Tests (Testgüte) verbunden sein, rupturgefährdete Plaques mit Sicherheit zu identifizieren. Es gibt Hinweise, dass der Nachweis und die Quantifizierung solcher Plaques prognostische Bedeutung hinsichtlich zukünftiger Myokardinfarkte und Todesfälle haben können¹.

2.1.4 Epidemiologie und Kosten

Die der stabilen AP zugrunde liegende chronische KHK (getrennte Daten für stabile AP in Deutschland liegen nicht vor) gehört zu den Krankheitsbildern mit enormer epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung.

Mit 72.683 Sterbefällen zählt die chronische KHK 2008 zu den zehn häufigsten Todesursachen. Ebenso gehört die KHK 2008 mit 199.556 Fällen zu den 20 häufigsten Hauptdiagnosen bei den vollstationär behandelten Patienten in Deutschland¹⁴⁰.

Die stabile AP tritt bei ca. 50 % aller KHK-Patienten als Erstmanifestation der Krankheit¹¹⁶ auf und hat in den meisten europäischen Ländern eine Prävalenz von 2 bis 4 %¹²⁸. Die Inzidenz und Prävalenz der stabilen AP weisen eine starke Alters- und Geschlechtsabhängigkeit auf⁵. Bei Männern liegt die Prävalenz zwischen 40 und 55 Jahren bei 2 bis 5 %, während sie bei 65- bis 75-Jährigen auf 11 bis 20 % ansteigt. Bei Frauen gibt es aktuelle Hinweise, dass sich entgegen bisheriger Ansichten die Inzidenz der stabilen AP der der Männer annähert¹¹⁶. Über die Morbidität an stabiler AP in der Gesamtbevölkerung stehen in Deutschland keine umfassenden Daten zur Verfügung.

Die jährliche Sterblichkeit bei Patienten mit stabiler AP beträgt 2 bis 3 %. Zusätzlich erleidet ungefähr die gleiche Patientenanzahl einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt. Bei bestimmten Subgruppen ist das Risiko deutlich höher. Dies betrifft vor allem Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, besonders bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Das Risiko hängt von der Koronar Anatomie ab und ist deutlich erhöht bei schweren proximalen (dem Arterienursprung nah liegenden) Stenosen, vor allem des linken Hauptstamms und der Arterie Ramus interventrikularis anterior. Außerdem sind eine schwere AP, die Objektivierung einer Ischämie bei niedriger Belastung sowie ein höheres Alter ungünstige prognostische Faktoren⁵.

Auch aus volkswirtschaftlicher Perspektive ist die stabile AP durch die verursachten Therapiekosten und den Arbeitsausfall von großer Bedeutung (getrennte Daten für die stabile AP in Deutschland liegen allerdings nicht vor).

2.1.5 Behandlungsziele und -optionen

Das unmittelbare Behandlungsziel bei der Therapie der stabilen AP ist die Minimierung bzw. die Beseitigung von anginösen Symptomen. Da stabile AP Ausdruck der chronischen KHK ist, werden bei der Behandlung auch Interventionen zur Behandlung der chronischen KHK eingesetzt. Die Therapieziele bei der chronischen KHK werden entsprechend der Nationalen VersorgungsLeitlinie der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften von 2008 wiedergegeben⁷:

- Steigerung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, unter anderem durch Vermeidung von AP-Beschwerden, Erhaltung der Belastungsfähigkeit, Verminderung von KHK-assoziierten psychischen Erkrankungen (Depression, Angststörungen),
- Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere Vermeidung von Herzinfarkten und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz,
- Reduktion der Sterblichkeit.

Zusammengefasst sind die Ziele, die bei der Therapie der stabilen AP verfolgt werden, zum einen die Minimierung bzw. die Beseitigung von Symptomen, zum anderen die Prognoseverbesserung durch die Verhinderung von Myokardinfarkt und Koronartod. Zur Verbesserung oder zur Beseitigung der anginösen Symptome werden Maßnahmen zur Anpassung der Sauerstoffzufuhr an den -bedarf angewendet. Die Prognose lässt sich durch Interventionen verbessern, die eine Plaquestabilisierung fördern und eine intrakoronare Thrombenbildung verhindern¹²⁸. Die wichtigsten Methoden zur Behandlung der chronischen KHK sind nicht-invasive Verfahren wie nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapien sowie invasive Verfahren, z. B. PCI und Bypass-Operationen.

Die nicht-medikamentösen Therapiemöglichkeiten bilden die Grundlage des Risikofaktorenmanagements: Hierzu gehören in erster Linie körperliches Training, Gewichtsreduktion und Nikotinabstinenz. Durch adäquate Behandlung einer Hyperlipoproteinämie, d. h. vor allem einer Hypercholesterinämie mit deutlich erhöhtem LDL-(Lipoprotein niedriger Dichte)- und niedrigem HDL-(Lipoprotein hoher Dichte)-Cholesterin, eines Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie kann das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden. Eine deutliche Senkung des LDL-Cholesterins bei Koronarkranken ist mit einer Verlangsamung der Progression der Atherosklerose und mit einer Abnahme der Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse um 30 bis 40 % sowie mit einer bis zu 34 % niedrigeren Mortalität verbunden. Bei Koronarkranken und bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 lässt sich durch Statine (lipidsenkende Medikamente) eine signifikante Verbesserung der Prognose unabhängig vom LDL-Cholesterin-Ausgangswert erreichen. Eine an ungesättigten Fettsäuren reiche Kost und eine adäquate medikamentöse Therapie können das kardiovaskuläre Risiko ebenfalls vermindern. Auch körperliches Training (15 bis 60 Minuten an fünf bis sieben Tagen pro Woche) kann Mortalität und Morbidität der KHK signifikant reduzieren¹⁴⁷.

Neben Maßnahmen, die einer Verhaltensänderung und damit einer Modifikation der die stabile AP beeinflussenden Risikofaktoren dienen, kommt der optimalen medikamentösen Therapie eine entscheidende Rolle bei der Behandlung der stabilen AP zu. Mehrere Medikamente reduzieren die AP-Beschwerden und/oder verbessern die Prognose für zukünftige koronare Ereignisse⁸⁹. Zusätzlich werden bei Patienten mit ausgedehnter Ischämie häufig interventionelle Maßnahmen, darunter die PCI, eingesetzt. Die medikamentöse Therapie und die PCI (Zielinterventionen des vorliegenden Berichts) werden in speziellen Abschnitten ausführlich beschrieben.

2.2 Optimale medikamentöse Therapie bei stabiler Angina Pectoris (AP)

Die für die Behandlung und Prophylaxe der stabilen AP-Symptomatik und zur Vorbeugung von zukünftigen akuten Koronarereignissen aufgrund einer vorliegenden chronischen KHK (Sekundär- bzw. Tertiärprophylaxe) angewendeten Medikamente sowie ihr Wirkmechanismus werden im vorliegenden Bericht nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie der Bundesärztekammer, der Kassenärzt-

lichen Bundesvereinigung und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften von 2010 beschrieben⁷.

Bei der Wirkstoffauswahl zur optimalen Behandlung der KHK sind neben der Beachtung der Kontraindikationen folgende Kriterien zu beachten:

- Beleg der Wirksamkeit anhand klinischer Endpunkte (Reduktion von Morbidität und Letalität),
- Eignung von Wirkungsmechanismus und -profil für die individuelle Indikationsstellung,
- Individuelle Wirkung und Verträglichkeit,
- Patientenpräferenzen für individuelle Therapieziele,
- Verantwortlicher Umgang mit Ressourcen.

2.2.1 Anwendbare Medikamente für Behandlung und Prophylaxe der AP-Anfälle

Zur Beseitigung, Verbesserung oder Vorbeugung von AP-Anfällen werden verschiedene Wirkstoffe mit Wirkungsmechanismen zur Anpassung der Sauerstoffzufuhr an den -bedarf eingesetzt. Es sind vor allem Nitrate, Beta-Rezeptorenblocker und Kalziumkanalblocker zu nennen. Zusätzlich verbessern einige dieser Medikamente die Prognose hinsichtlich zukünftiger koronarer Ereignisse.

Nitrate

Die für die Behandlung und die Prophylaxe der AP verwendeten Nitrate sind Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat und Pentaerythryltetranitrat.

Nitrate senken durch die Reduktion von Vor- und Nachlast den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Bei der Verabreichung des Medikaments unter die Zunge (sublingual) haben sich Glyceroltrinitrat und Isosorbiddinitrat als wirksam zur Kupierung (Unterdrückung) eines AP-Anfalls erwiesen. Langwirkende Nitrate verbessern die Symptomatik und die Belastungstoleranz bei AP. Belege für eine Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität durch Nitrate liegen allerdings nicht vor.

Es besteht eine synergetische antianginöse Wirkung in Kombination mit Beta-Rezeptorenblockern. Der Effekt von Nitratpflastern ist nur für eine zeitweise Anwendung belegt. Ein vermindertes Ansprechen auf Nitrate ist möglich, diesem wird durch ein Nitrat-freies-Intervall von acht bis zwölf Stunden entgegengewirkt. In der Nitratpause bleiben kurzwirkende Nitrate wirksam. Aus Studien mit kleinen Patientenzahlen gibt es Hinweise auf eine verminderte Toleranzentwicklung von Pentaerythryltetranitrat im Vergleich zu anderen Nitraten.

Bei der Anamnese von Patienten mit KHK sollte geklärt werden, ob eine erektile Dysfunktion (Versteifungsstörung des Penis) vorliegt. Die Interaktion von Nitraten mit Phosphodiesterase-5-Hemmstoffen (z. B. Sildenafil) kann bei Patienten mit erektiler Dysfunktion zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall führen. Gefahr besteht auch bei der Anwendung von Nitraten bei gleichzeitiger hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie (Erkrankung des Herzmuskels durch Zunahme des Zellvolumens, Verdickung der Herzwand und Blutabflussminderung) und Aortenstenose.

Das in der Nationalen VersorgungsLeitlinie ebenfalls unter Nitraten geführte Molsidomin hat eine den Nitraten vergleichbare antianginöse Wirkung.

Beta-Rezeptorenblocker

Beta-Rezeptorenblocker senken den kardialen Sauerstoffbedarf durch die Hemmung der Wirkung von Katecholaminen (biogene Substanzen) auf die Herzfrequenz, die Kontraktilität und den Blutdruck. Sie vermindern hierdurch bei langfristiger Gabe die AP-Symptome und verbessern die Belastbarkeit.

Beta-Rezeptorenblocker haben sich bereits in der Sekundärprävention nach einem Myokardinfarkt in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko und die KHK-Symptomatik als prognostisch günstig erwiesen. Auch bei Patienten mit Hypertonie reduzieren sie nachweislich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Eine Reduktion der Todesrate ist z. B. für Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol bei gleichzeitiger Herzinsuffizienz gesichert. Obwohl speziell für Patienten mit stabiler AP keine entsprechenden

Daten vorliegen, werden diese Ergebnisse als Indikatoren für eine vorteilhafte Wirksamkeit bei diesen Patienten akzeptiert. Beta-Rezeptorenblocker sind auch in der AP-Prophylaxe wirksam.

Kalziumkanalblocker (Kalziumantagonisten)

Zu den Kalziumantagonisten zählen mehrere Wirkstoffe des Dihydropyridintyps (Amlodipin, Nifedipin, Nisoldipin) und des Nicht-Dihydropyridintyps (Diltiazem, Verapamil).

Kalziumantagonisten wirken bei der Behandlung der AP insbesondere durch die Verringerung von Kontraktilität und Nachlast. Langwirkende oder Retardformulierungen kurzwirkender Kalziumantagonisten verbessern bei Dauermedikation die Symptomatik und die Belastungstoleranz bei AP im gleichen Ausmaß wie Beta-Rezeptorenblocker.

Für kurzwirksame Kalziumkanalblocker wurde keine Senkung der KHK-Morbidität nachgewiesen. Langwirksame Kalziumkanalblocker senken die Morbidität bei Patienten mit KHK und Hypertonus, die Datenlage zur Beeinflussung kardiovaskulärer Ereignisse ist jedoch widersprüchlich.

2.2.2 Empfehlungen zur optimalen medikamentösen Therapie für die Behandlung und Prophylaxe der AP-Anfälle nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie

Die durch die Nationale VersorgungsLeitlinie gestützte antianginöse Therapie bei Patienten mit chronischer, stabiler KHK besteht aus Nitraten, Beta-Rezeptorenblockern und Kalziumantagonisten¹⁴⁷. In Klammern werden die in der Nationalen VersorgungsLeitlinie verwendeten Empfehlungsgrade angegeben (starke Empfehlung, Empfehlung oder Entscheidung offen). Bei der Vergabe der Empfehlungsgrade in der Leitlinie werden die zugrunde liegende Evidenz sowie weitere Aspekte (klinische Relevanz der ermittelten Effekte, Anwendbarkeit der Ergebnisse auf die Zielgruppe, Umsetzbarkeit im klinischen Alltag, ethische Verpflichtungen) berücksichtigt.

Nitrate

- Patienten mit stabiler AP sollten über ein schnellwirkendes Nitrat zur Kupierung akuter Anfälle verfügen (starke Empfehlung).
- Nitrate und Nitratanaloga sollten nur zur symptomatischen Behandlung der AP eingesetzt werden. Die Indikation zu einer Dauertherapie ist immer wieder zu überprüfen (starke Empfehlung).
- Schnellwirkende Nitrate sind Mittel der ersten Wahl zur Anfall-Kupierung.
- Langwirkende Nitrate sind für die Prophylaxe von AP-Anfällen als Therapeutika der zweiten Wahl anzusehen. Sie können bei Kontraindikationen für Beta-Rezeptorenblocker sowie bei unzureichender antianginöser Wirkung einer Monotherapie mit Beta-Rezeptorenblockern in Kombination mit diesen eingesetzt werden.

Der Nitrattoleranz muss durch entsprechende Dosierungsvorgaben mit einem Nitrat-freien-Intervall von acht bis zwölf Stunden begegnet werden. Besondere Vorsicht ist z. B. bei Aortenklappenstenose, hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie, Volumenmangel sowie bei Interaktion mit Phosphodiesterase-5-Hemmern geboten.

Zum Erreichen einer den Nitraten vergleichbaren antianginösen Wirkung kann auch Molsidomin eingesetzt werden.

Beta-Rezeptorenblocker

Aufgrund der günstigen Daten zur Verbesserung der Symptomatik und der Belastungstoleranz sowie aufgrund ihrer präventiven Wirksamkeit werden Beta-Rezeptorenblocker als Arzneimittel der ersten Wahl bei der Behandlung der stabilen AP angesehen.

- Beta-Rezeptorenblocker sind zur Verminderung von AP-Symptomen und zur Verbesserung der Belastungstoleranz indiziert (starke Empfehlung).

- Alle Patienten sollen nach einem Myokardinfarkt einen Beta-Rezeptorenblocker erhalten (starke Empfehlung).
- Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz sollen mit einem Beta-Rezeptorenblocker behandelt werden (starke Empfehlung).
- Beta-Rezeptorenblocker werden als blutdrucksenkende Medikamente der ersten Wahl aufgrund der gleichzeitigen Beeinflussung der KHK-Symptomatik und des kardiovaskulären Risikos empfohlen (Empfehlung).

Beta-1-selektive Rezeptorenblocker ohne partielle antagonistische bzw. intrinsische sympathomimetische Aktivität sollten bevorzugt eingesetzt werden. Diese Substanzen sind bei Patienten mit KHK und Diabetes mellitus oder chronischer obstruktiver Lungenerkrankung nicht kontraindiziert.

Beta-Rezeptorenblocker sollten ausschleichend abgesetzt werden. Ein Absetzen vor Operationen ist nicht erforderlich.

Kalziumkanalblocker

Langwirksame Kalziumkanalblocker können als Medikamente der zweiten Wahl zur Blutdrucksenkung und zur symptomatischen Behandlung der AP eingesetzt werden. Bei einer symptomatischen Behandlung der AP ist die Indikation im Rahmen einer Dauertherapie immer wieder zu überprüfen (Empfehlung).

Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker sind in einem Zeitraum bis zu vier Wochen nach einem Infarkt und bei instabiler AP kontraindiziert.

Kalziumantagonisten sollten zur Prophylaxe von AP-Anfällen als Mittel der zweiten Wahl angesehen werden, ggf. in Kombination mit Beta-Rezeptorenblockern, wenn durch diese allein keine ausreichende Symptomreduktion erzielt werden kann.

Bei Bradykardie (Herzrhythmusverlangsamung), Sick-Sinus-Syndrom (Störungen des primären elektrischen Taktgebers der Herzaktion), Überleitungsstörungen zwischen den Vorhöfen und den Herzkammern sowie bei Beta-Rezeptorenblockergabe sind Nicht-Dihydropyridine wegen der Gefahr lebensbedrohlicher bradykarder Rhythmusstörungen zu vermeiden.

2.2.3 Anwendbare Medikamente zur Sekundär-/Tertiärprophylaxe von akuten koronaren Ereignissen

Die Sekundär-/Tertiärprophylaxe der zukünftigen akuten koronaren Ereignisse ist ein sekundäres Behandlungsziel bei der Therapie der stabilen AP aufgrund der im Hintergrund stehenden chronischen KHK. Die Prognoseverbesserung wird durch Interventionen erreicht, die eine Plaqueprogression minimieren, eine Plaquestabilisierung fördern und eine intrakoronare Thrombenbildung verhindern¹²⁸. Das sind vor allem Thrombozytenaggregationshemmer und cholesterinsenkende Medikamente.

Thrombozytenaggregationshemmer

Die wichtigsten Thrombozytenaggregationshemmer sind Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel. Diese Substanzen wirken über ihre aggregationshemmenden Eigenschaften antithrombotisch. ASS hemmt die Cyclooxygenase und die Synthese von Thromboxan-A₂ in Thrombozyten.

ASS (75 bis 325 mg/Tag) reduziert bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko oder stabiler AP das Risiko nicht-tödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie das der vaskulären und der gesamten Mortalität um etwa ein Drittel. Wirksamkeitsunterschiede im genannten Dosisbereich finden sich nicht.

Die Häufigkeit unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen unter ASS ist sowohl innerhalb des genannten Dosisbereichs als auch unter den verschiedenen Darreichungsformen (einschließlich „verkapselter“ Präparationen) vergleichbar und kann durch die Gabe von Medikamenten aus der Gruppe der Protonenpumpenhemmer reduziert werden.

Cholesterinsenkende Medikamente

Eine lipidsenkende Therapie mit 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktasehemmern (Statinen) senkt bei Patienten mit stabiler KHK sowohl die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität als auch die Gesamtmortalität. Statine vermindern Komplikationen der Atherosklerose, z. B. einen Schlaganfall oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Nach aktueller Datenlage ist hierbei von einem Klasseneffekt der Statine auszugehen. Alle Patienten mit KHK profitieren von einer Behandlung mit Statinen, unabhängig von der Höhe der Blutfettwerte. Die absolute Risikoreduktion hängt vom globalen Risiko eines Patienten ab. Es wurde aber gezeigt, dass auch Patienten mit KHK und LDL-Ausgangswerten unter 100 mg/dl von einer Behandlung mit Statinen profitieren.

Weitere lipidsenkende Arzneimittel sind Fibrate, Anionenaustauscher und Nikotinsäurederivate. Für diese Lipidsenker liegen zur Sekundärprävention der KHK keine so ausführlichen und konsistenten Daten wie für Statine vor. Eine Kombinationstherapie dieser Medikamente mit Statinen oder dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib verstärkt die cholesterinsenkende Wirkung. Über klinische Wirksamkeit und unerwünschte Arzneiwirkungen dieser Zusammensetzung stehen noch keine ausreichenden Daten zur Verfügung. Für Ezetimib selbst liegen bislang ebenfalls nicht genug Daten über die Sicherheit und den Einfluss auf die Morbidität der KHK vor.

Bezüglich des speziellen Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Behandlung werden zwei Strategien diskutiert: LDL-Cholesterin-Senkung auf einen Zielwert unter 100 mg/dl versus Strategie der festen Dosis.

ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten

Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer (Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms) senken den Blutdruck, verringern die Nachlast für ein insuffizientes Herz und verbessern die Prognose bei Patienten mit einem hohen Risiko für atherothrombotische kardiovaskuläre Komplikationen. ACE-Hemmer wirken günstig bei Patienten mit stabiler KHK und Herzinsuffizienz, nach Myokardinfarkt und bei diabetischer Nephropathie.

ACE-Hemmer reduzieren die Morbidität und Sterblichkeit bei Patienten mit erhöhtem vaskulärem Risiko und Hypertonie mit Herzinsuffizienz sowie nach einem Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz. Sie vermindern im Unterschied zu Beta-Rezeptorenblockern jedoch nicht die AP-Beschwerden.

Die Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT1-Antagonisten) sind spezifische Hemmstoffe am Subtyp 1 des Angiotensin-II-Rezeptors. Die Indikationen für den Einsatz der AT1-Antagonisten sind denen der ACE-Hemmer vergleichbar. Es liegen für AT1-Antagonisten aber keine Ergebnisse zu einer den ACE-Hemmern überlegenen Wirksamkeit vor.

Grippeimpfung

Aktuelle Arbeiten zeigen eine Reduktion der Sterblichkeit von Patienten mit symptomatischer KHK durch die Gripeschutzimpfung.

2.2.4 Empfehlungen zur optimalen medikamentösen Therapie für Sekundär-/Tertiärprophylaxe der akuten Koronarereignisse nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie

Zur Sekundärprävention werden entsprechend der Nationalen VersorgungsLeitlinie Thrombozytenaggregationshemmer, Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie cholesterinsenkende Substanzen verwendet. In Klammern werden die in der Nationalen VersorgungsLeitlinie verwendeten Empfehlungsgrade (starke Empfehlung, Empfehlung oder Entscheidung offen) angegeben. Die Vergabe der Empfehlungsgrade in der Leitlinie berücksichtigt die zugrunde liegende Evidenz sowie weitere Aspekte (klinische Relevanz der ermittelten Effekte, Anwendbarkeit der Ergebnisse auf die Zielgruppe, Umsetzbarkeit im klinischen Alltag, ethische Verpflichtungen).

Thrombozytenaggregationshemmer

Jeder Patient mit einer stabilen AP sollte lebenslang mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt. ASS stellt aufgrund der guten Belege zur Wirksamkeit und hinsichtlich der geringen Kosten die Substanz der ersten Wahl für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse dar. Bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit einer ASS-Gabe wird die Behandlung mit Clopidogrel empfohlen (starke Empfehlung).

Bei Patienten nach PCI mit Stentimplantation sind zur Verhinderung von Akutthrombosen spezielle medikamentöse Therapiestrategien (ASS in Kombination mit Thienopyridinen, z. B. Clopidogrel) notwendig. Die Dauer beträgt nach der Implantation eines nicht-beschichteten Stents mindestens vier Wochen, nach der Implantation eines beschichteten Stents bzw. nach einer Brachytherapie mindestens sechs Monate. Die Absprache mit einem interventionellen Kardiologen wird empfohlen.

Cholesterinsenkende Medikamente

- HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) werden als Therapeutika der ersten Wahl eingesetzt (starke Empfehlung).
- Statine sollen bei allen Patienten mit KHK angewendet werden, unabhängig von der Höhe der Blutfettwerte (starke Empfehlung).
- Andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Nikotinsäurederivate) sind als Medikamente der zweiten Wahl anzusehen.
- Bei Patienten mit KHK wird eine Senkung des LDL-Cholesterins auf unter 100 mg/dl empfohlen.

ACE-Hemmer und AT-1-Rezeptorantagonisten

- Alle Patienten mit Linksherzinsuffizienz sollen mit einem ACE-Hemmer behandelt werden (starke Empfehlung).
- Alle Patienten nach einem Myokardinfarkt mit Linksherzinsuffizienz sollen mit einem ACE-Hemmer behandelt werden (starke Empfehlung).
- ACE-Hemmer werden bei Patienten mit KHK und normaler kardialer Pumpfunktion als Medikamente der zweiten Wahl zur Blutdrucksenkung empfohlen (starke Empfehlung).
- Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern sollen AT-1-Blocker eingesetzt werden (Empfehlung).

AT-1-Blocker sind außerdem in der Regel indiziert, wenn bei erforderlicher Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems mit ACE-Hemmern, z. B. bei Herzinsuffizienz, Nephropathie, keine ausreichende Wirkung erzielt werden kann.

Grippeimpfung

Die jährliche Durchführung der Grippeimpfung wird zur Sekundärprävention der KHK empfohlen (starke Empfehlung).

2.3 Perkutane koronare Intervention (PCI)

Zu den PCI zählen vor allem Ballondilatation und Stenting mit oder ohne Anwendung eines Medikamente-freisetzen Stents.

2.3.1 Ballondilatation

Für die Durchführung einer Ballondilatation werden ein Führungskatheter, ein Führungsdraht und ein Ballonkatheter benötigt. Zunächst wird mithilfe einer Einfuhrschleuse der Führungskatheter durch die Arterie (meist die Arteria femoralis, Zugang durch die Leiste) eingeführt und bis zum Ursprung der erkrankten Koronararterie vorgeschoben. Der Führungskatheter ermöglicht sowohl eine kontinuierliche Druckmessung als auch eine angiografische Darstellung der Koronararterien. Durch den Führungskatheter hindurch wird der vorgegebene Führungsdraht durch Drehen und Schieben in dem steno-

sierten Gefäßast platziert. Der Führungsdraht dient als Leitschiene für den Ballonkatheter, der auf den Draht gefädelt und in die Stenose vorgeschoben wird. Dort wird der Ballon mit einem Druck von 4 bis 18 bar etwa 20 bis 120 Sekunden entfaltet^{35, 113}.

PCI werden seit Ende der 70er Jahre zur Erweiterung von stenosierten Koronargefäßen zunächst ausschließlich mittels Ballondilatation als schonende Alternative zur Bypass-Operation eingeführt. Es kann aber im Zusammenhang mit einer Ballondilatation zu einer Reihe von Komplikationen kommen, z. B. Koronarspasmen und -embolien, Dissektionen, Seitenastverschlüssen, Perforationen und Rupturen, Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall, Kontrastmittelallergien und Verletzungen der punktierten Arterie.

Außerdem liegt die Wiederverengung des Gefäßes (Restenose) nach einer Ballondilatation in den Studien je nach Risikogruppe im Durchschnitt bei 30 bis 70 % des Gefäßdurchmessers. Eine ausgeprägte Restenose von über 50 % des Gefäßdurchmessers tritt in 20 bis 70 % der Fälle auf^{50, 94}. Neue Optionen für die interventionelle Kardiologie eröffnet die Verwendung von vor kurzem entwickelten Medikamente-freisetzenden Ballons.

2.3.2 Stenting

Zur Verhinderung von akuten Gefäßverschlüssen und zur Verminderung von Restenosen der Gefäße durch elastische Rückstellkräfte bei Ballondilatationen werden Ende der 80er Jahre Stentimplantationen, kurz Stenting genannt, eingeführt¹³³.

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. Moderne Stents bestehen aus Edelstahl oder Legierungen mit Nickel-Titan bzw. Kobalt, mit unterschiedlichen Oberflächenbehandlungen³. Durch den Stent wird verhindert, dass sich ein mithilfe einer Ballondilatation ausgeweitetes Gefäß aufgrund der elastischen Rückstellkräfte wieder verengt oder dass Gefäßwandfragmente das Herzkranzgefäß verschließen.

Die Stentimplantation kann entweder nach einer Vordilatation mit einem Ballonkatheter oder direkt ohne eine solche Dilatation erfolgen. Stents sind üblicherweise auf spezielle Ballonkatheter vormontiert und werden durch die Aufdehnung des Ballons an die Gefäßwand gedrückt (expandiert). Früher fanden in der Kardiologie auch selbstexpandierende Stents Anwendung¹²⁰. Diese spielen momentan jedoch keine Rolle mehr.

Prinzipiell können bei und nach einer Stentimplantation Komplikationen wie bei der Ballondilatation auftreten. Spezifische Komplikationsmöglichkeiten sind Stentthrombosen und In-Stent-Restenosen (Wiederverengungen der betroffenen Gefäße durch das Einwachsen der innersten Schicht der Gefäßwand innerhalb der eingesetzten Stents)⁵⁰.

Seit den ersten Stentimplantationen ist die Häufigkeit der In-Stent-Restenosen im Vergleich zu den Restenosen bei alleiniger Ballondilatation zwar reduziert, trotzdem kommt es je nach Risikogruppe in 10 bis 50 % der Fälle zu einer ausgeprägten Restenose von über 50 % des Gefäßdurchmessers. Zwar sind dabei nicht alle In-Stent-Restenosen klinisch relevant, aber sie führen immerhin bei etwa 10 bis 20 % der Patienten zu klinisch bedingten wiederholten Revaskularisationen der betroffenen Gefäße⁵⁰. Die Verminderung der Restenosierung wird durch die fortlaufende Weiterentwicklung der verschiedenen Stenttypen sowie durch Verbesserungen der Implantationstechniken, darunter die Anwendung von Ultraschall- bzw. Dopplermessungen, angestrebt. Außerdem werden verschiedene medikamentöse sowie auf radioaktiver Bestrahlung basierende Ansätze zur Reduktion eines übermäßigen Wachstums der Gefäßwandzellen erprobt. Diese haben allerdings bisher zu keinem Durchbruch in der Prävention der Restenose geführt.

2.3.3 Medikamente-freisetzende Stents

Durch das Konzept der Stentbeschichtung wird angestrebt, gute mechanische Eigenschaften eines Trägermaterials mit biokompatiblen Eigenschaften eines Beschichtungsmaterials zu verbinden. Darüber hinaus erlaubt die Beschichtung koronarer Stents die Bindung von aktiv wirkenden Substanzen an die Stentoberfläche. Es werden zunächst Stents mit chemisch inerten (reaktionsträgen) Beschichtungen entwickelt.

Als weitere Entwicklung folgen Stents, die aus ihrer Beschichtung langsam gegen Restenose wirkende Substanzen lokal in das Gewebe freisetzen, sogenannte Medikamente-freisetzende Stents. Das sind immunsuppressiv (Immunsystem unterdrückende), antibiotisch (gegen Bakterien) und/oder zytostatisch (Zellvermehrung hemmende) wirkende Substanzen, die die Entwicklung einer Neointimahyperplasie und damit das Auftreten einer Restenose verhindern sollen⁸⁸.

Es sind in Deutschland mehrere Stenttypen mit Medikamente-freisetzenden Stents verfügbar. Für mehrere dieser Stenttypen ist die Wirksamkeit im Vergleich zu unbeschichteten Stents bereits nachgewiesen. Grundsätzlich können beim Einsatz von beschichteten Stents die gleichen Komplikationen wie beim Einsatz von unbeschichteten Stents auftreten (siehe oben). Eine späte Thrombose, meistens nach Absetzen des Thrombozytenaggregationshemmers Clopidogrel bzw. im Zusammenhang mit dem Genotyp CYP2C19, ist ein weiterer limitierender Faktor beim Einsatz der Medikamente-freisetzenden Stents.

2.3.4 Anwendungshäufigkeit und Kosten einer PCI

Die Zahl der jährlich durchgeführten PCI hat sich in Deutschland seit 1990 von 33.785 auf 310.166 im Jahr 2009 erhöht. Die Zahl der Stentanwendungen 2009 beträgt bundesweit 271.439, das sind im Bundesdurchschnitt rund 87,5 % aller PCI. Der Anteil der Anwendung von Medikamente-freisetzenden Stents von allen Stentimplantationen liegt 2009 bei 42 %¹⁹.

Die Angaben zu den Kosten einer PCI stammen aus einer Datenerhebung der Krankenhäuser, die an der Kalkulation zur Weiterentwicklung des deutschen Fallpauschalensystems German Diagnosis Related Groups (G-DRG) teilnehmen⁶⁵. Die Bewertungsrelation einer PCI (mit oder ohne Anwendung eines unbeschichteten Stents) werden in den G-DRG-Fallpauschalen für Deutschland 2010 je nach Schweregrad der Intervention zwischen 0,942 und 4,130 angegeben (G-DRG-2010-Nummern: F15Z, F24A, F24B, F52A, F52B, F56A, F56B, F57Z, F58A und F58B)⁶⁵, was bei einem Basisfallwert für 2010 von 2.935,78 Euro Kosten zwischen 2.766 und 12.125 Euro verursacht.

2.3.5 Zusatznutzen und -kosten der PCI bei optimaler medikamentöser Therapie

Der Zusatznutzen einer PCI bei optimaler medikamentöser Therapie einer stabilen AP wird unter Experten kontrovers diskutiert. Nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie von 2010⁷ sollen PCI grundsätzlich nur bei medikamentös nicht-beherrschbarer AP eingesetzt werden. Vor einer Revaskularisation sollen dabei die Patienten über die Wirksamkeit konservativer, interventioneller und chirurgischer Maßnahmen in Bezug auf die Therapieziele Symptomatik/Lebensqualität und Prognose informiert werden. Die Anwendung einer PCI als Zusatzeingriff bei der medikamentösen Behandlung der stabilen AP wird in mehreren RCT und systematischen Übersichten von RCT untersucht, eine aktuelle zusammenfassende Bewertung dieser Information für Deutschland fehlt allerdings noch.

Der Einsatz von PCI bei optimaler medikamentöser Therapie ist mit Zusatzkosten verbunden. Bei 2009 in Deutschland durchgeführten 310.166 PCI mit 271.439 Stentanwendungen (für alle Indikationen)¹⁹ und bei den Kosten einer PCI zwischen 2.766 und 12.125 Euro⁶⁵ sind die Gesamtkosten aller durchgeführten PCI für stabile AP als erheblich einzuschätzen. Die Relation dieser Kosten zum möglichen Nutzen ist bisher unklar. Dies soll im Folgenden untersucht werden. Ethische, soziale und juristische Implikationen werden ebenfalls überprüft.

3 Fragestellungen

3.1 Medizinische Bewertung

Die medizinische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

- Wie ist die medizinische Wirksamkeit der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP?

3.2 Ökonomische Bewertung

Im ökonomischen Teil wird folgende Frage bearbeitet:

- Wie ist die Kostenwirksamkeit der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP?

3.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Die ethische, soziale und juristische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

- Welche spezifischen ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP zu beachten?

4 Methodik

4.1 Medizinische Bewertung

4.1.1 Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in den medizinischen elektronischen Datenbanken CCMed (CC00); Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93); DAHTA-Datenbank, Deutsches Ärzteblatt (AR96); GMS (GA03); GMS Meetings (GM03); Hogrefe-Verlagsdatenbank (HG05); Karger-Verlagsdatenbank (KR03); Krause & Pacherneegg Verlagsdatenbank (KP05); NHS-CRD-DARE-Datenbank (CDAR94); INAHTA-Datenbank, SOMED (SM78); Thieme-Verlagsdatenbank (TV01); Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint (TVPP); Cochrane Database – CENTRAL (CCTR93); MEDLINE (ME90); MEDIKAT (MK77); ETHMED (ED93); HECLINET (HN69); CAB Abstracts (CV72); AMED (CB85), NHS-EED-Datenbank (NHSEED); IPA (IA70); BIOSIS (BA26); EMBASE (EM90); Derwent Drug Backfile (DH64); EMBASE Alert (EA08); Derwent Drug File (DD83); ISTEP + ISTEP/ISSHP (II98); SciSearch (IS90) von der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DAHTA des DIMDI) nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren im Juni 2010 durchgeführt. Die Literaturrecherche wird auf den Zeitraum ab 2004 eingeschränkt, da die Vorrecherche eine methodisch gute systematische Übersicht zum Thema mit einer Recherche bis einschließlich Oktober 2004 identifiziert. Die Recherchestrategie wird auf die Sprachen Deutsch und Englisch der Zusammenfassungen beschränkt. Die Literaturrecherche wird nach den geltenden Anforderungen der DAHTA des DIMDI vorgenommen und dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffen, Beschreibung der Suchstrategie und der booleschen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Zusätzlich wird eine Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Artikel durchgeführt. Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert.

Die von der DAHTA des DIMDI durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer werden detailliert im Anhang aufgelistet.

4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten, werden in die Bewertung nach Empfehlung der DAHTA des DIMDI (Kapitel 3 des Handbuchs für die Erstellung von HTA-Berichten³⁶ [HTA= Health Technology Assessment]) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgt in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden ausschließlich die Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige und mit dem Vorgehen der evidenzbasierten Medizin vertraute Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn sichere Anhaltspunkte vorliegen, dass eine Publikation kein RCT bzw. keine systematische Übersicht von RCT zum Einsatz der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP ist. Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen werden bei der DAHTA des DIMDI bestellt.

Bei der dritten Sichtung werden RCT bzw. systematische Übersichten von RCT zum Einsatz der PCI zusätzlich zur medikamentösen Therapie (wenn auch nicht explizit aufgeführt) bei stabiler AP in die Analyse einbezogen. Da genaue Kriterien der optimalen medikamentösen Therapie in den Studien zum Zeitpunkt der Studienselktion nicht vorliegen, werden zunächst alle genannten Informationsquellen berücksichtigt. Kongressbeiträge und Abstracts werden ausgeschlossen. Die Studienbasis RCT wird als potenziell höchst qualitativer (verzerrungsfreier) Studientyp im Einklang mit den anderen Arbeitsgruppen wie GRADE⁵³ (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) und AHRQ¹⁰⁹ (Agency for Healthcare Research and Quality) ausgewählt.

Der durch den Titel des Berichts definierte primäre Endpunkt ist die Symptomatik der AP (in den Studien oft einfach als Angina geführt). Da die stabile AP Ausdruck der chronischen KHK ist, werden bei der Auswertung zusätzlich die Endpunkte Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz sowie Lebensqualität berücksichtigt. Diese Endpunkte werden in Anlehnung an GRADE⁵³ in kritische und relevante (aber nicht-kritische) aufgeteilt. Falls vorliegend, werden für die genannten Ereignisse auch

Daten zu moderat indirekten Endpunkten (kombinierte Endpunkte und Revaskularisationen) in die Analyse einbezogen.

Einschlusskriterien:

- Population – Patienten mit stabiler AP
- Interventionen – PCI mit optimaler medikamentöser Therapie versus alleinige optimale medikamentöse Therapie
- Endpunkte: AP-Symptomatik (relevant), Tod (kritisch), Myokardinfarkt (kritisch), Schlaganfall (kritisch), Herzinsuffizienz (kritisch) und Lebensqualität (relevant)
- Publikationstyp – RCT oder systematische Übersicht von RCT

Die einbezogenen Publikationen werden in systematische Übersichten und RCT aufgeteilt. In die Bewertung werden alle durch die Literaturrecherche identifizierten systematischen Übersichten einbezogen. Aus den identifizierten Publikationen zu RCT werden zunächst zum Einschluss in die Bewertung die Artikel mit neuen relevanten Daten zu in den systematischen Übersichten bereits berücksichtigten RCT ausgewählt sowie zu RCT, die in diesen Übersichten bisher nicht berücksichtigt sind.

Im Laufe der letzten Jahre sind erhebliche Verbesserungen der medikamentösen Therapie und enorme Fortschritte in Bezug auf die PCI zu verzeichnen. Somit haben sich insbesondere die Kriterien zur optimalen medikamentösen Therapie stark verändert. Zur Identifikation von Studienkriterien für eine aktuelle optimale medikamentöse Therapie wird in den einbezogenen systematischen Übersichten nach entsprechenden Subanalysen von Studien gesucht. Nach Festlegung dieser Kriterien werden anschließend nur die Studien mit aktuell optimaler medikamentöser Therapie für den Einschluss in die vorliegende Analyse ausgewählt.

4.1.3 Datenauswertung und Informationssynthese

Angaben aus identifizierten systematischen Übersichten zur Recherchestrategie, Studienselektion, Bewertung einzelner Studien und Informationssynthese der Ergebnisse mehrerer Studien werden extrahiert und hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials in Anlehnung an das Instrument von Oxman und Guyatt¹¹⁰ bewertet. Systematische Übersichten mit einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse werden bei der Informationssynthese des vorliegenden Berichts nicht berücksichtigt. Resultate aus Informationssynthesen der einzelnen systematischen Übersichten werden beschrieben. Anschließend werden die Stärke und die Anwendbarkeit der Evidenz aus mehreren systematischen Übersichten in Anlehnung an die GRADE⁵³- und AHRQ¹⁰⁹-Instrumente für die Informationssynthese aus den Studien bewertet. Die Bewertung der Evidenzstärke erfolgt anhand der Kriterien: Studienbasis der systematischen Übersichten, Verzerrungspotenzial, Vollständigkeit des Studienpools, Inkonsistenz der Ergebnisse zwischen den systematischen Übersichten, Indirektheit des Endpunkts für die untersuchten relevanten und kritischen Ereignisse.

Bei der Bewertung von Studien werden die wichtigsten Informationen zu einbezogenen Patienten, eingesetzten Vergleichstechnologien, methodischen Aspekten sowie zu Ergebnissen beschrieben und tabellarisch dargestellt. Die Studien werden auf ihr Verzerrungspotenzial in Anlehnung an das Risk-of-bias-Instrument der Cochrane Collaboration überprüft.

Nach einer Beschreibung der einzelnen Studien werden die Studienergebnisse auf ihre statistische Heterogenität getestet und quantitativ mithilfe einer Metaanalyse zusammengefasst. Es werden dabei relative Risiken (RR) auf dem 95 %igen Konfidenzintervall (CI) im Random-effect-Modell mit dem Programm Review Manager (RevMan[®]) 5.0 errechnet und visuell dargestellt.

Anschließend werden die Stärke und die Anwendbarkeit der Evidenz aus den Studien in Anlehnung an die GRADE⁵³- und AHRQ¹⁰⁹-Instrumente bewertet. Zur Bestimmung der Evidenzstärke werden der Studientyp, das Verzerrungspotenzial der Studien, die Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien, die Ungenauigkeit des ermittelten Effektschätzers (Eindeutigkeit der Interpretation), die Indirektheit des Endpunkts für die untersuchten relevanten und kritischen Ereignisse sowie die Möglichkeit des Publikationsbias analysiert.

4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

4.2.1 Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in medizinischen, darunter auch gesundheitsökonomisch relevanten, elektronischen Datenbanken (Datenbanken werden bei der medizinischen Bewertung und im Anhang komplett aufgelistet) von der DAHTA des DIMDI nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren im Juni 2010 durchgeführt. Die Recherchestrategie wird auf die Sprachen Deutsch und Englisch der Zusammenfassungen sowie auf den Zeitraum ab 2004 beschränkt, wie in der Methodik der medizinischen Bewertung beschrieben. Die Literaturrecherche wird, wie bei der medizinischen Bewertung beschrieben, nach den geltenden Anforderungen der DAHTA des DIMDI vorgenommen und dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffen, Beschreibung der Suchstrategie und der booleschen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Außerdem wird eine Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Artikel durchgeführt. Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert.

Die von der DAHTA des DIMDI durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer werden detailliert im Anhang aufgelistet.

4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten werden in die Bewertung (Kapitel 3 des Handbuchs für die Erstellung von HTA-Berichten³⁶) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgt analog zum medizinischen Teil der Arbeit in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden ausschließlich die Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige und mit dem Vorgehen der evidenzbasierten Medizin vertraute Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn sichere Anhaltspunkte vorliegen, dass eine Publikation keine gesundheitsökonomische Studie auf der Grundlage von RCT bzw. keine systematische Übersicht von gesundheitsökonomischen Studien auf Basis von RCT zum Einsatz der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP ist. Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen werden bei der DAHTA des DIMDI bestellt.

Bei der dritten Sichtung werden in die Analyse gesundheitsökonomische Studien auf der Grundlage von RCT sowie systematische Übersichten von gesundheitsökonomischen Studien auf der Grundlage von RCT zum Einsatz der PCI zusätzlich zur aktuell optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP einbezogen (Kriterium der aktuell optimalen medikamentösen Therapie wird durch die medizinische Bewertung des vorliegenden Berichts definiert). Die untersuchte primäre Zielgröße des vorliegenden Berichts ist die inkrementelle Kostenwirksamkeitsrelation (IKER) in Bezug auf die Beseitigung bzw. die Reduktion von anginösen Symptomen. Bei vorliegenden Daten wird darüber hinaus die IKER hinsichtlich der qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALY), des Überlebens bzw. des Myokardinfarkts berücksichtigt.

Einschlusskriterien:

- Population – Patienten mit stabiler AP,
- Interventionen – PCI mit optimaler medikamentöser Therapie versus alleinige optimale medikamentöse Therapie,
- Zielgrößen: IKER für AP-Symptomatik, QALY, Überleben oder Myokardinfarkt,
- Publikationstyp – gesundheitsökonomische Studie auf Basis von RCT oder systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien auf der Grundlage von RCT.

4.2.3 Datenauswertung und Informationssynthese

Die wichtigsten Informationen zu einbezogenen Patienten, Vergleichstechnologien, methodischen Aspekten, verwendetem Ressourcenverbrauch, eingesetzten Kosten sowie zu Ergebnissen der Einzelstudien werden aus den Angaben in den Primärpublikationen dargestellt.

Da die Grundlage der gesundheitsökonomischen Bewertung gesundheitsökonomische Studien auf Basis von RCT sind, werden diese Publikationen zunächst mit den gleichen Bewertungsinstrumenten wie die entsprechenden Publikationen der medizinischen Bewertung analysiert (zur Vermeidung der Redundanz findet sich die entsprechende Analyse nur bei der medizinischen Bewertung). Im vorliegenden Abschnitt wird zusätzlich die Bewertung der unmittelbaren gesundheitsökonomischen Parameter, wie Studienperspektive, Ressourcenverbrauch, eingesetzte Kosten, Zeithorizont und Diskontierung durchgeführt.

Es wird anschließend geprüft, ob die medizinischen Ergebnisse der einbezogenen Studien mit dem Ergebnis der Informationssynthese des vorliegenden HTA-Berichts übereinstimmen sowie ob die im Rahmen einer gesundheitsökonomischen Bewertung eingesetzten Kosten auf die heutige Situation in Deutschland übertragbar sind.

Die Ergebnisse der Einzelstudien werden narrativ zusammengefasst. Falls eine Anpassung der Studiendaten auf die aktuelle Situation in Deutschland möglich ist, wird ggf. eine eigene gesundheitsökonomische Analyse durchgeführt.

4.2.4 Gesundheitsökonomische Modellierung

Eine gesundheitsökonomische Modellierung wird in Form eines simplifizierenden linearen Simulationsmodells mit klinischen Annahmen ausschließlich für signifikante Ergebnisse aus der eigenen Metaanalyse (Intention-to-treat-Daten) durchgeführt. Zur Abbildung des Kostengeschehens werden die G-DRG 2011 verwendet. Hierbei wird eine eingeschränkte gesellschaftliche Perspektive eingenommen (die Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen, Kosten des Arbeitsausfalls sowie intangible Kosten wegen fehlender Daten werden nicht berücksichtigt). Bei fehlendem signifikantem Unterschied in einem klinischen Endpunkt, wird dieser Endpunkt bei der Modellierung nicht betrachtet. Für das Modell wird ein Zeithorizont von fünf Jahren ausgewählt.

Laut Angaben in den Studien und Ergebnissen der eigenen Metaanalyse wird davon ausgegangen, dass der Kostenunterschied allein durch eine Differenz in der gesamten Revaskularisationsrate, Primär- und Folgerevaskularisationen in der Nachbeobachtung, verursacht wird und zwar ausschließlich in der PCI-Rate (es liegen keine Daten zum Anteil der Bypass-Operationen vor). Die Raten der Revaskularisationen und des Einsatzes von Medikamente-freisetzenden Stents werden aus den eingeflossenen Studien und Metaanalysen dieser Studien abgeleitet (relevante Daten stammen nur aus COURAGE- und OAT-Studien). Die angenommene Therapiedauer mit Clopidogrel beim Einsatz der Medikamente-freisetzenden Stents beträgt zwölf Monate.

Zur Ermittlung der Kosten für Revaskularisationen werden Bewertungsrelationen aus den Deutschen Fallpauschalen (G-DRG, Version 2011) zu entsprechenden kardiovaskulären Eingriffen eingesetzt (F15Z, F19A, F19B, F19C, F24A, F24B, F52A, F52B, F56A, F56B, F58A und F58B), dabei werden die Daten sowohl für Haupt- als auch für Belegabteilungen verwendet (Tabelle 2). Eine durchschnittliche Bewertungsrelation wird mithilfe der Anwendungszahlen des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH (InEK) für die genannten DRG errechnet und liegt bei 1,56. Der Basisfallwert wird nach Angaben für Landesbasisfallwerte der Bundesländer für 2011 in Höhe von 3.000 Euro festgelegt. Der Preis für einen Medikamente-freisetzenden Stent wird entsprechend dem Zusatzentgelt ZE101.01 für den Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Code 8.837.m0 mit 470 Euro angesetzt. Der Clopidogrel-Preis wird als Durchschnittswert für eine N3-Packung (100 Tabletten) aus der Lauer-Taxe Online Liste¹⁰⁷ in Höhe von 154 Euro errechnet. Die durchschnittlichen Tageskosten der Behandlung mit Clopidogrel werden daher mit 1,54 Euro pro Patienten angesetzt.

Da in den Metaanalysen zu klinischen Ereignissen signifikante Ergebnisse ausschließlich für den Endpunkt AP vorliegen, werden diese als Wirksamkeitsparameter bei den Kostenwirksamkeitsanalysen verwendet. Mithilfe des ermittelten RR sowie des Risikos in der Kontrollgruppe wird der Patientenanteil mit vermiedenen AP-Anfällen bestimmt. Die entsprechenden Durchschnittswerte aus der Metaanalyse liegen für die Nachbeobachtungszeiten von einem, drei und fünf Jahren vor. Wegen fehlender Signifikanz für Ergebnisse nach fünf Jahren wird von einem fehlenden Unterschied ausgegangen. Die dazwischen liegenden Patientenanteile für zwei und vier Jahre werden als gemittelte Werte aus den jeweils vorliegenden benachbarten Nachbeobachtungszeiten berechnet. Die verwendeten Annahmen finden sich in Tabelle 3.

Anschließend wird durch den Einsatz der errechneten inkrementellen Kosten und Effekten die IKER pro Patient mit vermiedenen Anfällen von AP errechnet.

Tabelle 2: Bewertung der durchschnittlichen Fallpauschale-Bewertungsrelation für eine perkutane koronare Intervention (ohne Einsatz von Medikamente-freisetzenden Stents)

DRG	Bezeichnung	HA	BO	%
F15Z	Perkutane Koronarangioplastie mit komplizierender Konstellation oder mit komplexer Diagnose und hochkomplexer Intervention oder mit perkutaner Angioplastie, Alter < 16 Jahre oder invasiver kardiologischer Diagnostik, mehr als 2 Belegungstage, mit komplizierter Konstellation oder Endokarditis	4,375	4,045	0,4 %
F19A	Andere perkutan-transluminale Intervention an Herz, Aorta und Lungengefäßen mit äußerst schweren CC oder mit Vorhofohrverschluss	2,589	2,245	1,1 %
F19B	Andere perkutan-transluminale Intervention an Herz, Aorta und Lungengefäßen ohne äußerst schwere CC, ohne Vorhofohrverschluss, Alter < 6 Jahre	1,878	1,535	0,0 %
F19C	Andere perkutan-transluminale Intervention an Herz, Aorta und Lungengefäßen ohne äußerst schwere CC, ohne Vorhofohrverschluss, Alter > 5 Jahre	1,689	1,466	4,7 %
F24A	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose und hochkomplexer Intervention oder mit perkutaner Angioplastie, Alter > 15 Jahre, mit äußerst schweren CC	2,696	2,402	7,5 %
F24B	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose und hochkomplexer Intervention oder mit perkutaner Angioplastie, Alter > 15 Jahre, ohne äußerst schwere CC	1,799	1,562	24,8 %
F52A	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose, mit äußerst schweren CC	2,007	1,719	11,5 %
F52B	Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose, ohne äußerst schwere CC oder mit intrakoronarer Brachytherapie	1,381	1,180	12,2 %
F56A	Perkutane Koronarangioplastie mit hochkomplexer Intervention, mit äußerst schweren CC	1,795	1,593	3,8 %
F56B	Perkutane Koronarangioplastie mit hochkomplexer Intervention, ohne äußerst schwere CC, oder Kryoplastie	1,341	1,143	23,3 %
F58A	Perkutane Koronarangioplastie mit äußerst schweren CC	1,257	1,022	6,5 %
F58B	Perkutane Koronarangioplastie ohne äußerst schwere CC	0,971	0,798	4,3 %

BO = Belegoperation. CC = Komplikationen. DRG = Fallpauschale. HA = Hauptabteilung.

Tabelle 3: Annahmen in der gesundheitsökonomischen Modellierung

Parameter	Wert (*)	Quelle
Anfängliche Revaskularisationsrate in der PCI-Gruppe	96 %	Gepoolte Studiendaten
Revaskularisationsrate in der Kontrollgruppe	25 %	Gepoolte Studiendaten
Rate der wiederholten Revaskularisationen in der PCI-Gruppe in der Nachbeobachtung	18 % (14 %; 23 %)	Metaanalyse
Basisfallwert	3.000 Euro. (2.900; 3.100)	Landesbasisfallwerte 2011
Bewertungsrelation (DRG: F15Z, F19A, F19B, F19C, F24A, F24B, F52A, F52B, F56A, F56B, F58A und F58B)	1,56 (1,3; 2,0)	Fallpauschalenkatalog und DRG-Browser der InEK
Zusätzliche Kosten eines Medikamente-freisetzenden Stents (Zusatzentgelt)	470 Euro	Fallpauschalenkatalog der InEK
Anwendungsrate der Medikamente-freisetzenden Stents	5 % (42 %)	Gepoolte Studiendaten (Herzbericht 2009)
Tageskosten der Behandlung mit Clopidogrel	1,54 Euro	Lauer-Taxe Online Liste
Anteil an Patienten mit vermiedenen Anfällen von Angina Pectoris nach 1 Jahr	6 % (9 %; 3 %)	Metaanalyse
Anteil an Patienten mit vermiedenen Anfällen von Angina Pectoris nach 3 Jahren	4 % (7 %; 1 %)	Metaanalyse
Anteil an Patienten mit vermiedenen Anfällen von Angina Pectoris nach 5 Jahren	0 (0; 0)	Metaanalyse

InEK = Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH. PCI = Perkutane koronare Intervention.

* In der Sensitivitätsanalyse.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse werden die Ergebnisse hinsichtlich ihrer Robustheit bei der Variation folgender Modellparameter geprüft (Tabelle 3): minimale und maximale Risikoreduktion für die Revaskularisationsrate nach anfänglicher Revaskularisation anhand der 95 % CI der Metaanalyse (0,57 bis 0,93), unterschiedliche Basisfallwerte (2.900 und 3.100) und verschiedener Bewertungsrelationen (1,3 und 2,0), Einsatz der Medikamente-freisetzenden Stents in der PCI-Gruppe laut Anwendungsraten für 2009¹⁹ bei 42 % der Patienten (mit entsprechender 50 %iger Risikoreduktion für wiederholte Revaskularisationen), zweijährige Clopidogrel-Gabe beim Einsatz von Medikamente-freisetzenden Stents, 5 %ige Diskontierungsrate für Kosten und Effekte sowie minimaler und maximaler Unterschied in der Rate der AP anhand der 95 % CI der Metaanalyse (3 % bis 9 % nach einem Jahr, 1 % bis 7 % nach drei Jahren).

4.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

4.3.1 Recherchestrategie

Angaben zu Informationsquellen und Recherchestrategie sind bei der medizinischen Bewertung ausführlich beschrieben.

4.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Bei der durchgeführten Literaturrecherche wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethischen, sozialen und juristischen Aspekten im Rahmen der Anwendung der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP gesucht.

4.3.3 Datenauswertung und Informationssynthese

Da keine Studie zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten im Rahmen der Anwendung der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP durch die Literaturrecherche sowie durch die Handsuche identifiziert wird, werden diese Aspekte nur im Diskussionsteil angesprochen.

5 Ergebnisse

5.1 Medizinische Bewertung

5.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt insgesamt 949 Treffer. Es werden insgesamt 949 Titel durchgesehen und 268 Zusammenfassungen ausgewählt. Davon werden 136 Treffer zur Durchsicht im Volltext bestellt.

Bei der Durchsicht im Volltext werden Doppeltreffer zu sechs Publikationen^{45, 54, 61, 85, 139, 156} und Vierfachtreffer zu zwei Publikationen^{8, 9} in einer Literaturdatei identifiziert. Nach Ausschluss der Mehrfachtreffer werden insgesamt 124 Publikationen zum Einschluss in die Bewertung überprüft.

Es werden zunächst insgesamt 33 Publikationen, davon fünf systematische Übersichten/Metaanalysen^{69, 71, 125, 151, 159} und 28 Publikationen zu Primärstudien in die Bewertung eingeschlossen (Tabelle 4). Zusätzlich zu fünf bereits durch die Suchstrategie einbezogenen systematischen Übersichten werden zwei weitere systematische Übersichten^{20, 66} durch die Handsuche identifiziert und in die Auswertung eingeschlossen.

Von den Publikationen zu Primärstudien sind zunächst 21 Artikel^{12, 13, 15, 17, 30, 45, 68, 70, 85, 87, 90-92, 95, 112, 129, 131, 145, 153, 154, 156} zu fünf bereits in den systematischen Übersichten berücksichtigten RCT und sieben weitere Publikationen^{8, 9, 18, 29, 56, 100, 127} zu zwei neuen, in den systematischen Übersichten nicht-berücksichtigten Studien ausgewählt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung

	N-Treffer
Ergebnisse der Literaturrecherche	949
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	949
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	268
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	136
Im Volltext bewertete Treffer	136
	N-Publikationen
Im Volltext bewertete Publikationen	124
Aus der Bewertung ausgeschlossene Publikationen	91
Zunächst in die Bewertung einbezogene Publikationen	33
In die Bewertung einbezogene systematische Übersichten	5
Zusätzlich durch Handsuche identifizierte systematische Übersichten	2
Gesamtanzahl systematischer Übersichten	7
Publikationen zu den in den systematischen Übersichten berücksichtigten Studien	21
– Davon relevante Publikationen	4
Publikationen zu neuen Studien	7
– Davon relevante Publikationen	4
Zusätzlich einbezogene relevante Publikationen zu Studien	3
Gesamtanzahl Studienpublikationen (Studienanzahl)	11 (3)

* = Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen. N = Anzahl.

Weitere 91 Publikationen werden aus folgenden Gründen aus der Bewertung ausgeschlossen:

- Drei Leitlinien ohne zugrunde liegende systematische Übersicht^{4, 31, 134}
- 35 Übersichten ohne systematische Literraturecherche^{6, 21, 34, 38, 41, 43, 59, 72, 77, 83, 93, 96-98, 102, 103, 108, 111, 115, 117, 122-124, 126, 128, 130, 135, 136, 138, 139, 144, 146, 147, 150, 152}
- Zwei systematische Übersichten, eine nicht zum Thema des vorliegenden Berichts⁵⁴ und eine auf Basis von anderen systematischen Übersichten⁸⁰
- 15 Expertenmeinungen bzw. Letters^{10, 32, 39, 46, 74-76, 81, 101, 104-106, 118, 119, 149}
- 18 Abstracts zu Studienergebnissen^{11, 16, 48, 60, 73, 78, 79, 84, 86, 99, 132, 141-143, 155, 157, 158, 161}
- Sieben Verweise der NHS-CRD-DARE-Datenbank auf systematische Übersichten²²⁻²⁸
- Vier Publikationen zu nicht-randomisierten Studien, Datenerhebungen bzw. zu RCT nicht-relevanter Fragestellungen^{33, 37, 62, 121}
- Sieben Publikationen zu Primärstudien, die bereits in den einbezogenen systematischen Übersichten berücksichtigt sind^{14, 42, 61, 63, 67, 114, 137}.

Insgesamt werden Informationen zu 25 RCT, die in sieben systematischen Übersichten einbezogen werden, und zu zwei neuen RCT identifiziert (Tabelle 5).

Tabelle 5: In den systematischen Übersichten einbezogene und neue Studien

	Systematische Übersichten	Bucher et al. 2000 ²⁰	Katritsis und Ioannidis 2005 ⁷¹	Ioannidis und Katritsis 2007 ⁶⁶	Schömig et al. 2008 ¹²⁵	Jeremias et al. 2009 ⁶⁹	Trikalinos et al. 2009 ¹⁵¹	Wijeyesundera et al. 2010 ¹⁵⁹	Neue Publikationen
	Recherche bis	12/1998	10/2004	04/2007	08/2007	01/2008	04/2008	06/2009	
Studiennamen* (in systematischen Übersichten genannte Publikationen)	N-Studien Zeitraum der Rekrutierung	6	11	7	17	22	11 [#]	14 [§]	
ACME-I (Parisi et al. 1992, Folland et al. 1997, Hartigan et al. 1998)	1987–1990	+	+		+	+	+	+	
ACME-II (Folland et al. 1997, Parisi et al. 1997)	1987–1990	+	+		+	+	+	+	
MASS (Hueb et al. 1995, Hueb et al. 1999)	1988–1991	+	+		+	+	+	+	⁸⁷
Sievers et al. 1993	K. A.	+	+		+	+	+		
Horie et al. 1998	1990–1992			+		+			
TOMIIS (Dzavik et al. 1994)	1990–1992			+					
TOPS (Ellis et al. 1992)	1992					+		+	
ACIP (Davies et al. 1997)	1991–1993				+	+			
DANAMI (Madsen et al. 1997, Madsen et al. 2007)	1990–1994				+	+			
RITA-2 (RITA-2 Inv. 1997, Henderson et al. 2003)	1992–1996	+	+		+	+	+	+	
AVERT (Pitt et al. 1999)	1995–1996	+	+		+	+	ß	+	
Dakik et al. 1998	1995–1996		+		+	+	ß	+	
SWISSI-II (Erne et al. 2007)	1991–1997				+	+	+	+	
ALKK (Zeymer et al. 2003)	1994–1997		+		+	+	ß	+	
DEFER (Bech et al. 2001, Pijls et al. 2007)	1997–1998		+		+	+	ß	+	
TOAT (Yousef et al. 2002)	1997–1999			+		+	+		
MASS II (Hueb et al. 2004, Soares et al. 2006, Hueb et al. 2007)	1995–2000		+		+	+	ß	+	45, 85, 112
TIME (TIME Inv 2001, Pfisterer 2004, Jeger et al. 2005)	1996–2000				+	+			17, 30, 68, 70
Hambrecht et al. 2004	1997–2001		+		+	+	+	+	
DECOPI (Steg et al. 2004)	1998–2001			+		+		+	
Silvia et al. 2005	1999–2001			+					
INSPIRE (Mahmarian et al. 2006)	1999–2002				+	+			
COURAGE (Boden et al. 2007)	1999–2004				+	+	+	+	12, 13, 15, 90-92, 129, 131, 145, 153, 154, 156
JSAP (keine)	2002–2004								100
OAT (Hochman et al. 2006)	2000–2005			+		+	+	+	95
TOSCA-2 (Dzavik et al. 2006)	2000–2005			+					
BARI-2D (Keine)	2001–2005								8, 9, 18, 29, 56, 127

K. A. = Keine Angabe

* Werden im Bericht als Eigennamen betrachtet, somit nicht ausgeschriebenen, Reihenfolge nach Enddatum des Rekrutierungszeitraums (Studien ohne Angaben – 2 Jahre vor dem Publikationsjahr). Referenzen nicht angegeben, da Publikationsangaben aus systematischen Übersichten entnommen.

Zwischenergebnisse der ACME-I-Studie werden zusätzlich als eigene RCT gezählt.

§ Daten von ACME-I- und ACME-II-Studien werden als 1 Studie zusammengefasst.

ß Studienergebnisse werden nur bei der Sensitivitätsanalyse einbezogen (Daten nicht präsentiert).

Nach der Bewertung von systematischen Übersichten wird entschieden, eine Analyse ausschließlich auf der Grundlage von RCT mit optimaler medikamentöser Therapie durchzuführen. Die entsprechenden Kriterien für eine optimale medikamentöse Therapie werden festgelegt (5.1.3). Lediglich drei Studien (COURAGE, OAT und BARI-2D) erfüllen diese Kriterien. Aus diesem Grund werden acht identifizierte Publikationen zu drei in den systematischen Übersichten bereits berücksichtigten RCT (MASS⁸⁷, MASS II^{45, 85, 112} und TIME^{17, 30, 68, 70}) sowie ein Artikel zu einer neuen, in den systematischen Übersichten nicht-berücksichtigten Studie (JSAP¹⁰⁰) aus der Bewertung ausgeschlossen. Außerdem werden neun weitere Publikationen ohne relevante Daten zu zwei in den systematischen Übersichten bereits berücksichtigten RCT (COURAGE^{90-92, 129, 131, 145, 153, 154}, OAT⁹⁵) sowie zwei Artikel zu einer neuen in den systematischen Übersichten nichtberücksichtigten Studie (BARI-2D^{56, 127}) ausgeschlossen. Im Gegensatz dazu werden drei Publikationen zu zwei in den systematischen Übersichten bereits berücksichtigten RCT (COURAGE¹⁴, OAT^{57, 58}) zusätzlich in die Auswertung einbezogen (Tabelle 4).

5.1.2 Beschreibung der systematischen Übersichten

Im Folgenden werden die einzelnen systematischen Übersichten beschrieben. Die Recherchestrategien der systematischen Übersichten werden in Tabelle 6 aufgelistet, Kriterien der Studienauswahl in Tabelle 7, Aspekte der methodischen Bewertung und Informationssynthese in Tabelle 8.

Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2000; 321(7253): 73-77²⁰.

Zielsetzung

Die Metaanalyse von Bucher et al.²⁰ ist die erste publizierte systematische Übersichtsarbeit zum Vergleich von PCI und medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler KHK.

Methodik

Die Literaturrecherche nach relevanten Studien wird in medizinischen elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database, Biological Abstracts, Health Periodicals Database und PASCAL) sowie in den Referenzen der relevanten Artikel und Übersichten bis Dezember 1998 durchgeführt (Suchbegriffe sind in der Publikation angegeben).

In die systematische Übersicht werden ausschließlich RCT über Patienten mit chronischer KHK ohne akutes Koronareignis innerhalb der letzten Woche einbezogen. Die einzuschließenden RCT sollen PCI mit medikamentöser Therapie in Bezug auf den Endpunkt Tod, Herzinfarkt, PCI, Bypass-Operation oder AP vergleichen (Studienselektion durch zwei unabhängige Gutachter).

Die Studien werden auf methodische Qualität mit modifiziertem 5-Punkte-Jadad-Score bewertet (Anzahl der Gutachter ist nicht angegeben).

Die Heterogenität der Studienergebnisse wird mit dem Breslow Day Test überprüft. Die Informationssynthese erfolgt qualitativ mithilfe einer Metaanalyse für RR im Random-effect-Modell. Außerdem wird eine Subgruppenanalyse von Studien durchgeführt.

Ergebnisse

In die Bewertung werden sechs RCT mit insgesamt 1.904 behandelten Patienten einbezogen. Die Studienqualität beträgt zwischen zwei und vier Punkten. Punktabzüge werden überwiegend durch die fehlende Verdeckung der Patientenallokation zu den Studiengruppen und die fehlende Verblindung der Endpunkterhebung begründet.

Die statistisch signifikante Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien erweist sich als signifikant für die Endpunkte PCI und AP (jeweils $p < 0,001$).

Die berechneten RR betragen 1,32 (95 % CI von 0,65 bis 2,70) für Tod, 1,42 (95 % CI von 0,90 bis 2,25) für Herzinfarkt, 1,59 (95 % CI von 1,09 bis 2,32) für Bypass-Operation, 1,29 (95 % CI von 0,71 bis 3,36) für PCI in der Nachbeobachtung und 0,70 (95 % CI von 0,50 bis 0,98) für AP-Anfälle. Damit werden signifikante Ergebnisse für den Endpunkt Bypass-Operationen zugunsten alleiniger medikamentöser Therapie und für den Endpunkt AP-Anfälle zugunsten PCI (durch die Heterogenität nicht

relevant) ermittelt. Keine der Subgruppenanalysen zeigt signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Studiengruppen.

Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. Circulation 2005; 111(22): 2906-2912⁷¹.

Zielsetzung

Die Analyse von Katritsis und Ioannidis⁷¹ untersucht den Stellenwert von PCI im Vergleich zu medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler KHK in Bezug auf die Endpunkte Tod, Herzinfarkt und Revaskularisation.

Methodik

Bei der Literaturrecherche werden elektronische medizinische Datenbanken (PubMed und Cochrane Central Controlled Trials Registry), Kongressbände sowie Referenzen der identifizierten Artikel bis Oktober 2004 durchsucht (Suchstrategie in der Publikation beschrieben).

In die Bewertung werden RCT zum Vergleich von PCI und medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler KHK ohne akutes Koronareignis innerhalb der letzten Woche und mit dokumentierter angiografischer Stenose einbezogen. Die untersuchten Endpunkte sind Tod, Tod kardialer Ursache oder Herzinfarkt, nicht-tödlicher Herzinfarkt, Bypass-Operation, PCI (die Selektion erfolgt durch zwei unabhängige Gutachter im Konsensusverfahren).

Die methodischen Aspekte der Studien (Randomisierungsverfahren, Geheimhaltung der Allokation, Verblindung, Beschreibung des Studienaustritts) werden extrahiert, es werden aber keine Instrumente zu ihrer Bewertung genannt.

Die statistische Heterogenität der Studienergebnisse wird durch Q-Statistik und I²-Statistik untersucht. Die Informationssynthese erfolgt quantitativ mithilfe einer Metaanalyse für RR sowohl im Fixed-effect-Modell als auch im Random-effect-Modell. Zusätzlich werden bei der Analyse ein Bayes-Modell eingesetzt sowie verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ergebnisse

Es werden in die Bewertung elf RCT mit insgesamt 2.950 behandelten Patienten einbezogen. Das Durchschnittsalter in den Studien liegt zwischen 53 und 61 Jahren, der Männeranteil zwischen 58 % und 100 %, der Anteil der Studienteilnehmer mit Diabetes mellitus zwischen 0 % und 30 %. Stents werden bei bis zu 72 % der Patienten eingesetzt, Medikamente-freisetzende Stents aber in keiner Studie.

Für alle untersuchten Endpunkte mit Ausnahme von PCI-Rate in der Nachbeobachtung zeigt sich keine statistisch signifikante Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien. Die berechneten RR im Fixed-effect-Modell PCI versus Kontrollgruppe betragen 0,95 (95 % CI von 0,72 bis 1,23) für Tod, 1,16 (95 % CI von 0,91 bis 1,48) für Tod kardialer Ursache oder Herzinfarkt, 1,32 (95 % CI von 0,97 bis 1,79) für nicht tödlichen Herzinfarkt, 1,04 (95 % CI von 0,81 bis 1,34) für Bypass-Operation sowie 0,91 (95 % CI von 0,77 bis 1,07) für PCI. Die entsprechenden RR im Random-effect-Modell liegen bei 0,94 (95 % CI von 0,72 bis 1,24) für Tod, 1,17 (95 % CI von 0,88 bis 1,57) für Tod kardialer Ursache/Herzinfarkt, 1,28 (95 % CI von 0,94 bis 1,75) für nicht-tödlichen Herzinfarkt, 1,03 (95 % CI von 0,80 bis 1,33) für Bypass-Operation sowie 1,23 (95 % CI von 0,80 bis 1,90) für PCI (Daten aus entsprechender Tabelle entnommen). Die Analyse mit dem Bayes-Modell zeigt ähnliche Resultate.

Bei der Subgruppenanalyse ergibt sich bei RCT zu Patienten acht Tage bis drei Monate nach einem Herzinfarkt eine signifikante Reduktion der Todeshäufigkeit und der PCI-Rate in der Nachuntersuchung zugunsten der PCI-Gruppe.

Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. Am Heart J 2007; 154(6): 1065-1071⁶⁶.

Zielsetzung

Die Analyse von Ioannidis und Katritsis⁶⁶ widmet sich dem Stellenwert von PCI im Vergleich zu medikamentöser Therapie bei klinisch stabilen Patienten nach einem Herzinfarkt.

Methodik

Im Rahmen der Literaturrecherche werden elektronische medizinische Datenbanken (PubMed und Cochrane Central Controlled Trials Registry), Kongressbände und Referenzen der identifizierten Artikel bis April 2007 durchsucht (Suchstrategie in der Publikation beschrieben).

Es werden in die Bewertung RCT zum Vergleich von PCI und medikamentöser Therapie ausschließlich bei klinisch stabilen Patienten ein bis 45 Tage nach einem Herzinfarkt und mit einem dokumentiertem angiografischen Gefäßverschluss einbezogen. Die wichtigsten untersuchten Endpunkte sind Tod, Herzinfarkt, Tod/Herzinfarkt und Herzinsuffizienz (die Selektion erfolgt durch zwei unabhängige Gutachter im Konsensusverfahren).

Die methodischen Aspekte der Studien (Randomisierungsverfahren, Geheimhaltung der Allokation, Verblindung, Beschreibung des Studienaustritts) werden extrahiert; es werden aber keine Instrumente zu ihrer Bewertung genannt.

Die statistische Heterogenität der Studienergebnisse wird durch Q-Statistik und I²-Statistik untersucht. Die Informationssynthese erfolgt quantitativ mithilfe einer Metaanalyse für das RR sowohl im Fixed-effect-Modell als auch im Random-effect-Modell. Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse durch Ausschluss aus der Bewertung von den Ergebnissen der größten Studie durchgeführt.

Ergebnisse

Es werden in die Bewertung sieben RCT mit insgesamt 2.617 behandelten Patienten einbezogen. Das Durchschnittsalter in den Studien liegt zwischen 54 und 62 Jahren, der Männeranteil zwischen 70 % und 90 %, der Anteil von Studienteilnehmer mit Diabetes mellitus zwischen 14 % und 37 %. In alten Studien werden keine Stents eingesetzt, in den neueren bei bis zu 100 % der Patienten.

Für alle untersuchten Endpunkte zeigt sich keine statistisch signifikante Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien. Die berechneten RR im Fixed-effect-Modell betragen 0,95 (95 % CI von 0,73 bis 1,23) für Tod, 1,26 (95 % CI von 0,89 bis 1,78) für Herzinfarkt, 1,14 (95 % CI von 0,92 bis 1,41) für Tod oder Herzinfarkt sowie 0,76 (95 % CI von 0,54 bis 1,08) für Herzinsuffizienz. Die entsprechenden RR im Random-effect-Modell liegen bei 0,95 (95 % CI von 0,73 bis 1,23) für Tod, 1,26 (95 % CI von 0,89 bis 1,78) für Herzinfarkt, 0,99 (95 % CI von 0,57 bis 1,70) für Tod oder Herzinfarkt sowie 0,67 (95 % CI von 0,36 bis 1,22) für Herzinsuffizienz (Daten entnommen aus der Tabelle).

Im Vergleich zu früheren kleinen Studien, die für Herzinsuffizienz signifikante Ergebnisse und für alle weiteren Endpunkte einen Trend zugunsten der PCI zeigen, weisen die Ergebnisse der größten Studie einen Trend für den Endpunkt Herzinfarkt sowie für den Endpunkt Tod oder Herzinfarkt zugunsten medikamentöser Therapie und keine signifikanten Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz auf.

Schoemig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology 2008; 52(11): 894-904¹²⁵.

Zielsetzung

Das Ziel der Metaanalyse von Schoemig et al.¹²⁵ ist die Bewertung der langfristigen Prognose beim Vergleich von PCI zu medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler KHK.

Methodik

Die Literaturrecherche nach relevanten Studien wird in den medizinischen elektronischen Datenbanken PUBMed und Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie in Kongressbänden, Internetquellen und Bibliografien der identifizierten Artikel bis August 2007 durchgeführt (Suchbegriffe sind in der Publikation nicht angegeben).

In die systematische Übersicht werden ausschließlich RCT über Patienten mit symptomatischer KHK ohne akutes Koronareignis innerhalb der letzten Woche einbezogen. Einzuschließende RCT sollen PCI mit medikamentöser Therapie in Bezug auf den Endpunkt Tod vergleichen (keine Angaben zur Anzahl der Gutachter bei der Studienauswahl). Die Endpunkte Tod kardialer Ursache und Myokardinfarkt werden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Methodische Aspekte der einzelnen Studien werden genannt, ohne jedoch bestimmte Bewertungsinstrumente einzusetzen.

Die statistische Heterogenität der Studienergebnisse wird durch Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die Informationssynthese erfolgt quantitativ mithilfe einer Metaanalyse für Odds-Ratios (OR) sowohl im Fixed-effect-Modell als auch im Random-effect-Modell. In die Metaanalyse werden Ergebnisse mit dem längsten Follow-up einbezogen. Außerdem werden eine Sensitivitätsanalyse durch Ausschluss einzelner Studien, die Bewertung des Potenzials für Publikationsbias und eine Metaregressionsanalyse durchgeführt. Bei der Metaregressionsanalyse wird die Abhängigkeit des Therapieeffekts von verschiedenen Variablen untersucht.

Ergebnisse

In die Bewertung werden 17 RCT mit insgesamt 7.513 Patienten einbezogen. Über eine unabhängige zentrale Ereignismeldestelle wird in zwölf Studien berichtet. Die Ausgangscharakteristika der Patienten sollen in allen Studien zwischen den Studienarmen vergleichbar sein. Insgesamt werden nur fünf Patienten nach der Randomisierung ausgeschlossen. Die Ergebnisauswertung nach dem Intention-to-treat-Prinzip erfolgt in allen Studien mit Ausnahme von zwei.

Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 60 Jahre, der Männeranteil 82 %, der Patientenanteil mit vorherigem Herzinfarkt 54 %. Insgesamt werden 92 % der PCI-Patienten revaskularisiert, davon 43 % durch Ballondilatation, 41 % durch Stenting (Medikamente-freisetzende Stents bei 31 Patienten) und 8 % durch Bypass-Operation. Nach der Zuweisung für die medikamentöse Therapie werden insgesamt 28 % doch revaskularisiert. Die durchschnittliche Dauer der Nachuntersuchung beträgt 51 Monate.

Bei der Metaanalyse aller RCT für den Endpunkt Tod zeigt sich keine statistisch signifikante Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien ($p = 0,263$) mit einem I²-Wert von 17 %. Die Metaanalyse aller Studien zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten PCI sowohl im Fixed- als auch im Random-effect-Modell, OR = 0,80 (95 % CI: 0,68 bis 0,95) und OR = 0,80 (95 % CI: 0,64 bis 0,99).

Für keine der in der Metaregressionsanalyse untersuchten Variablen wird eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Therapieeffekt festgestellt. Bei durchgeführten Subgruppenanalysen wird ein signifikant stärkerer Effekt von PCI nach fünf und nach zehn Jahren gefunden, dagegen ein tendenziell stärkerer Therapieeffekt zugunsten alleiniger medikamentöser Therapie nach einem und nach drei Jahren. Es werden außerdem ein signifikant stärkerer Effekt von PCI versus Kontrollgruppe in den RCT mit obligatorischer Koronarangiografie zu Studienbeginn und ein gleicher Effekt beider Interventionen in den RCT ohne eine entsprechende Vorgabe identifiziert.

Angaben zum Tod kardialer Ursache werden in 13 Studien präsentiert. Es zeigt sich keine statistische Heterogenität zwischen den Studienergebnissen ($p = 0,161$) mit einem I²-Wert von 29 %. Der Durchschnittseffekt liegt bei 0,74 und ist im Random-effect-Modell nicht signifikant. Studienergebnisse für einen nicht-tödlichen Herzinfarkt sind statistisch signifikant. Allerdings ergibt die Metaanalyse für diesen Endpunkt durch die statistische Heterogenität der Ergebnisse ($p = 0,003$) mit einem I²-Wert von 56 % keine relevante Aussage. Ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Patientenanteil mit vorherigem Herzinfarkt in der Studie und dem Therapieeffekt wird von den Autoren beschrieben.

Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. The American journal of medicine 2009; 122(2): 152-161⁶⁹.

Zielsetzung

In der Metaanalyse von Jeremias et al.⁶⁹ werden verschiedene Revaskularisationen versus medikamentöse Therapie bei Patienten mit stabiler KHK verglichen. Die Bewertung für PCI erfolgt im Rahmen der Subgruppenanalyse.

Methodik

Bei der Literaturrecherche werden medizinische elektronische Datenbanken (MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials) sowie Referenzlisten der erfassten Artikel bis Januar 2008 durchsucht (Stichwörter sind angegeben).

In den eingeschlossenen RCT sollen Revaskularisationen (PCI oder Bypass-Operation) mit alleiniger medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler KHK in Bezug auf die Endpunkte Tod oder nicht-tödlicher Herzinfarkt verglichen werden (die Studienauswahl erfolgt durch zwei unabhängige Gutachter, bei fehlendem Konsensus wird ein dritter Gutachter hinzugezogen).

Es werden keine Instrumente zur methodischen Bewertung von Studien in der Publikation genannt. Die Heterogenität der Studienergebnisse wird durch eine Sensitivitätsanalyse und statistisch durch die Q-Statistik bewertet.

Bei der Metaanalyse werden das Peto OR und das OR im Random-effect-Modell über alle Revaskularisationen hinweg berechnet. Die Sensitivitätsanalyse erfolgt durch Ausschluss von Ergebnissen einzelner Studien aus der Metaanalyse. Es wird außerdem das Potenzial für Publikationsbias (mit Funnel Plot etc.) bewertet. Im Rahmen der Subgruppenanalyse wird ein separater Effektschätzer für PCI im Vergleich zur medikamentösen Therapie kalkuliert.

Ergebnisse

Von 28 einbezogenen RCT wird eine Subgruppenanalyse für PCI im Vergleich zur medikamentösen Therapie auf Basis von 21 Studien durchgeführt (zwei dieser RCT betrachten anscheinend Patienten nach PCI oder Bypass-Operation). Bei der Metaanalyse dieser Studien beträgt der Effektschätzer für Tod 0,82 (95 % CI von 0,68 bis 0,99, auf der Abbildung von 0,67 bis 1,00) zugunsten PCI. Es werden in der Publikation keine Bewertung der Heterogenität sowie keine Daten zu weiteren Endpunkten dieser Studien angegeben.

Trikalinos TA, Sheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. Lancet 2009; 373(9667): 911-918¹⁵¹.

Zielsetzung

Das Ziel der Arbeit von Trikalinos et al.¹⁵¹ ist die systematische Bewertung von verschiedenen PCI bei Patienten mit stabiler KHK. Die Bewertung von PCI versus medikamentöse Therapie ist ein von mehreren untersuchten Vergleichen.

Methodik

Die Literaturrecherche erfolgt bis April 2008 in der medizinischen elektronischen Datenbank MEDLINE sowie in den Referenzlisten der vorherigen Metaanalysen (Stichwörter sind in der Publikation angegeben).

Die Bewertung schließt RCT zum Vergleich von verschiedenen PCI (Ballondilatation, Stenting mit bzw. ohne Medikamentenfreisetzung) untereinander oder mit medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler KHK ohne Herzinfarkt innerhalb der letzten drei Tage ein. RCT mit gemischtem Einsatz von Ballondilatation und Stenting in einem Studienarm (unter 85 % von einem Typ der Interventionen) sowie RCT zum Vergleich verschiedener Stenttypen untereinander werden nicht berücksichtigt. Die Patientenzahl soll in jeder Studiengruppe mindestens zehn Personen betragen. Studien für Patienten mit Diabetes mellitus, In-Stent-Restenosen, koronarem Bypass oder Stenose des linken Hauptstamms werden aus der Analyse ausgeschlossen (keine Angaben zur Anzahl der Gutachter bei der Studienauswahl). Die untersuchten Endpunkte sind Tod, Herzinfarkt, alle Revaskularisationen sowie getrennt davon Bypass-Operationen.

Es werden keine Instrumente zur methodischen Bewertung von Studien in der Publikation genannt. Die Heterogenität der Studienergebnisse wird mit der I²-Statistik abgeschätzt.

Die Informationssynthese wird quantitativ mithilfe einer Metaanalyse durch die Berechnung des RR im Random-effect-Modell durchgeführt. Im Rahmen der sogenannten Netzwerk-Metaanalyse werden die untersuchten Interventionen auch indirekt über andere Technologien verglichen (nicht relevant für die vorliegende Bewertung). Zusätzlich erfolgen verschiedene Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen.

Ergebnisse

Es werden sechs RCT (Zwischenergebnisse einer Studie werden in der Publikation als siebter RCT gezählt) zum Vergleich von Ballondilatation und vier RCT zum Vergleich von Stenting mit medikamentöser Therapie von insgesamt 61 in die Analyse eingeschlossenen Studien zu allen Vergleichen in die Bewertung einbezogen.

Das Durchschnittsalter der Patienten in den RCT zu Ballondilatation und in den RCT zu Stenting beträgt 56 bzw. 60 Jahre, der Männeranteil 85 % und 83 %, der Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus 11 % und 22 % sowie von Patienten mit Multigeäßkrankheit 0 % und 60 %.

Die Heterogenität der Studienergebnisse ist deutlich für den Endpunkt Revaskularisation bei den beiden Therapieoptionen und für den Endpunkt Herzinfarkt bei den Studien zur Ballondilatation. Sowohl beim Vergleich von Ballondilatation als auch von Stenting mit medikamentöser Therapie zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse für alle untersuchten Endpunkte (Tod, Herzinfarkt, Bypass-Operation, Revaskularisation). Die berechneten RR bei einer Ballondilatation betragen 0,82 (95 % CI von 0,59 bis 1,15) für Tod, 1,09 (95 % CI von 0,59 bis 1,99) für Herzinfarkt, 1,10 (95 % CI von 0,81 bis 1,49) für Bypass-Operation und 1,08 (95 % CI von 0,74 bis 1,56) für Revaskularisation. Die entsprechenden RR beim Stenting liegen bei 0,96 (95 % CI von 0,79 bis 1,18) für Tod, 1,18 (95 % CI von 0,97 bis 1,43) für Herzinfarkt, 0,97 (95 % CI von 0,63 bis 1,50) für Bypass-Operation und 0,78 (95 % CI von 0,58 bis 1,05) für Revaskularisation (Daten entnommen aus der Tabelle).

Bei der Sensitivitätsanalyse, einschließlich Einbeziehung von fünf Studien mit gemischtem Einsatz verschiedener PCI, bleiben die Ergebnisse der Metaanalyse ähnlich (Ähnlichkeit nicht definiert, Metaanalysen werden weder in der Publikation selbst noch im Anhang präsentiert).

Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Annals of internal medicine* 2010; 152(6): 370-379¹⁵⁹.

Zielsetzung

Die Arbeit von Wijeyesundera et al.¹⁵⁹ fokussiert auf den Vergleich von PCI mit medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler KHK im Hinblick auf den Endpunkt Angina-freies Überleben.

Methodik

Die Literaturrecherche von relevanten Studien wird in medizinischen elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library) sowie einer Handsuche in Bibliografien der identifizierten Artikel bis Juni 2009 durchgeführt (Suchbegriffe sind in der Publikation angegeben).

Es werden ausschließlich RCT über Patienten mit stabiler KHK, einschließlich minimale und keine AP, ohne akutes koronares Ereignis innerhalb der letzten Woche einbezogen. In den RCT soll PCI mit medikamentöser Therapie hinsichtlich des Endpunkts Angina-freies Überleben verglichen werden (die Studienauswahl erfolgt durch zwei unabhängige Gutachter).

Die Studien werden auf methodische Qualität mit dem 5-Punkte-Jadad-Score bewertet (Anzahl der Gutachter ist nicht angegeben).

Die Studienheterogenität wird durch eine Subgruppenanalyse (z. B. nach Ende des Rekrutierungszeitraums) und eine Metaregressionsanalyse bewertet. Bei der Metaregressionsanalyse wird die Abhängigkeit des Angina-freies Überlebens von der Anzahl der evidenzbasierten Medikation (Statine, ASS, Beta-Rezeptorenblocker und ACE-Hemmer, von jeweils mehr als 50 % der Studienpatienten eingenommen) untersucht. Die Informationssynthese erfolgt quantitativ mithilfe einer Metaanalyse für OR im Random-effect-Modell, dabei wird die statistische Heterogenität der Studienergebnisse durch die Q-Statistik und die I²-Statistik überprüft. In die Metaanalyse werden Ergebnisse mit dem längsten Follow-up einbezogen, als Nenner wird die Anzahl der untersuchten Patienten im Follow-up verwendet. Anschließend werden die Sensitivitätsanalyse durch Ausschluss einzelner Studien sowie die Bewertung des Potenzials für Publikationsbias durchgeführt.

Ergebnisse

In die Bewertung werden insgesamt 14 RCT mit 7.818 behandelten Patienten einbezogen, davon sechs RCT mit 3.010 Patienten nach vorherigem Herzinfarkt. Die meisten Patienten sind Männer mit normaler Linksherzfunktion. Zwischen 9 % und 33 % der Patienten sind Diabetiker, über die Hälfte weist eine Eingefäßstenose auf.

Die Anwendung der evidenzbasierten Medikation (Statine, ASS, Beta-Rezeptorenblocker und ACE-Hemmer) zeigt generell keine substanziellen Unterschiede zwischen den Studienarmen. ASS wird von 75 % bis 100 % der Patienten eingenommen, Statine von 12 % bis 90 %, Beta-Rezeptorenblocker von 31 % bis 91 % und ACE-Hemmer von 8 % bis 80 %. Es lässt sich ein Trend für die häufigere Anwendung von Statinen, Beta-Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern in den Studien mit späterem Rekrutierungszeitraum erkennen (Daten aus der Tabelle entnommen).

Die Häufigkeit des Stenteinsatzes unterscheidet sich deutlich zwischen den Studien, es zeigt sich ein Trend für die Zunahme des Stenting in den Studien mit späterem Rekrutierungszeitraum. Medikamenten-freisetzende Stents werden nur in zwei RCT bei 3 % bzw. 8 % der Patienten eingesetzt.

Keine der einbezogenen RCT ist eine verblindete Studie, nur sechs stellen die Geheimhaltung der Allokation zu einer Studiengruppe dar, dagegen beschreiben alle Studien die aus der Studie ausgetretenen Patienten. In vier eingeschlossenen Studien wird der Endpunkt Angina-freies Überleben nicht angegeben und aus Surrogatendpunkten abgeleitet.

Bei der Metaanalyse aller RCT zum Vergleich PCI versus alleinige medikamentöse Therapie zeigt sich für Angina-freies Überleben eine statistisch signifikante Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien ($p < 0,001$) mit einem I^2 -Wert von 72,7 %. Die Metaanalyse aller Studien zeigt zwar einen signifikanten Effekt zugunsten PCI (73,0 % versus 63,9 %, $p = 0,003$), liefert allerdings durch die hohe Heterogenität keine relevante Aussage.

Die Verbesserung des Angina-freien Überlebens bei PCI wird auch in den Metaanalysen von RCT mit einem Follow-up unter einem Jahr, zwischen ein und fünf Jahren und über fünf Jahre; Ergebnisse für den Follow-up über fünf Jahre sind allerdings nicht signifikant (Angaben zu Heterogenität der Studienergebnisse fehlen).

Bei den Metaanalysen von Studien mit Patienten nach versus ohne vorherigen Herzinfarkt im Rahmen der Subgruppenanalysen werden ähnliche Ergebnisse in den beiden Studienarmen beobachtet. Es zeigt sich ein Trend für niedrigere OR bei der Metaanalyse von Studien mit späterem Rekrutierungszeitraum. Die OR in den Studien mit Rekrutierungszeitraum bis einschließlich 1994 beträgt 3,38 (95 % CI von 1,89 bis 6,04), zwischen 1995 und 1999 1,72 (95 % CI von 1,11 bis 2,66) und ab 2000 1,13 (95 % CI von 0,76 bis 1,68). Die Rate an Angina-freiem Überleben bei PCI versus medikamentöser Therapie liegt in diesen Rekrutierungszeiträumen entsprechend bei 66,6 % versus 39,9 % ($p < 0,001$), 68,7 % versus 56,7 % ($p = 0,01$) und 77,4 % versus 74,8 % ($p = 0,54$). Damit sind die Ergebnisse für neuere Studien zwischen den beiden Therapieoptionen trotz höherer Anzahl einbezogener Patienten nicht signifikant unterschiedlich. In der Metaregressionsanalyse wird eine signifikante negative Assoziation zwischen der Anzahl der (bei mehr als 50 % der Studienpatienten eingenommenen) evidenzbasierten Medikation und dem OR für Angina-freies Überleben festgestellt ($p = 0,021$). Die gleichen Ergebnisse werden beim Einsatz anderer Schwellenwerte betrachtet (Anwendung der evidenzbasierten Medikation bei mehr als 30 % bzw. 70 % der Studienpatienten). Damit zeigen neuere Studien mit höherer Gebrauchsanzahl der evidenzbasierten Medikation kleinere Unterschiede im Angina-freien Überleben zwischen den beiden Alternativen.

Tabelle 6: Recherchestrategie der systematischen Übersichten

Publikation	Informationsquellen	Stichwörter	Zeitraum
Bucher et al. 2000 ²⁰	<ol style="list-style-type: none"> Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database, Biological Abstracts, Health Periodicals Database, PASCAL Referenzen der relevanten Artikel und Übersichten 	MeSH-Suchbegriffe: transluminal percutaneous coronary angioplasty, cardiovascular agents, coronary disease	1979–12/1998
Katritsis und Ioannidis 2005 ⁷¹	<ol style="list-style-type: none"> Datenbanken: PubMed und Cochrane Controlled Trials Registry Kongressbände des American College of Cardiology und der American Heart Association Bibliografien der erfassten Artikel 	1. Stichwörter betreffend PCI (balloon angioplasty, atherectomy, stent placement) kombiniert mit Stichwörtern des Cochrane-Algorithmus zur Identifikation von RCT	Bis 10/2004
Ioannidis und Katritsis 2007 ⁶⁶	<ol style="list-style-type: none"> PubMed und Cochrane Central Controlled Trials Registry Kongressbände der American College of Cardiology, American Heart Association, and European Society of Cardiology Referenzen der erfassten Artikel 	1. Stichwörter betreffend PCI, MI und verschlossene Koronararterien ([percutaneous OR angioplasty OR stent] AND myocardial infarction AND [occluded OR occlusion] kombiniert mit Stichwörtern des Cochrane-Algorithmus zur Identifikation von RCT)	Bis 04/2007
Schömig et al. 2008 ¹²⁵	<ol style="list-style-type: none"> PubMed, US National Institute of Health, Cochrane Central Register of Controlled Trials Kongressbände der American Heart Association, American College of Cardiology, und European Society of Cardiology Internetbasierte Informationsquellen Referenzen der erfassten Artikel 	K. A.	01/1980–08/2007
Jeremias et al. 2009 ⁶⁹	<ol style="list-style-type: none"> MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials databases. Referenzlisten der erfassten Artikel 	Suchbegriffe: coronary revascularization, balloon angioplasty, stent, coronary artery bypass grafting, medical therapy, angina, stable, coronary artery disease	1977–01/2008
Trikalinos et al. 2009 ¹⁵¹	<ol style="list-style-type: none"> MEDLINE (3 Mal). Referenzlisten der vorherigen Metaanalysen 	1. MeSH-Suchbegriffe: stents, angioplasty, coronary disease. Mit Filter zur Auswahl von kontrollierten Studien	Bis 04/2008
Wijesundera et al. 2010 ¹⁵⁹	<ol style="list-style-type: none"> Datenbanken: <ol style="list-style-type: none"> Cochrane Library EMBASE MEDLINE Bibliografien der erfassten Artikel 	1. Begriffe transluminal percutaneous coronary angioplasty, Angina Pectoris (explode-Funktion)	<ol style="list-style-type: none"> <ol style="list-style-type: none"> 1993–06/2009 1980–06/2009 1950–06/2009

EMBASE = Datenbank; K. A. = Keine Angabe; MEDLINE = Datenbank; MeSH = Medical Subject Headings; MI = Myokardinfarkt; OR = Odds Ratio; PASCAL = Datenbank; PCI = Perkutane koronare Intervention; PubMed = Datenbank; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 7: Studienauswahl der systematischen Übersichten

Publikation	Indikation	Technologie	Endpunkte	Weitere	Gutachter (Agreement)
Bucher et al. 2000 ²⁰	Chronische KHK. Kein AKS < 1 Woche.	PCI vs. Med.Th.	Tod, MI, PCI, CABG, AP	RCT	2 unabhängig
Katritsis und Ioannidis 2005 ⁷¹	KHK (dokumentierte angiografische Stenose). Kein AKS < 1 Woche	PCI vs. Med.Th.	Tod, MI, Rev.	RCT	2 unabhängig, Konsensusverfahren
Ioannidis und Katritsis 2007 ⁶⁶	Stabile Patienten nach MI (1–45 Tage)	PCI vs. Med.Th.	Tod, MI, HI	RCT	2 unabhängig, Konsensusverfahren
Schömig et al. 2008 ¹²⁵	KHK mit Symptomen der Ischämie. Kein AKS < 1 Woche	PCI vs. Med.Th.	Tod, MI	RCT	K. A.
Jeremias et al. 2009 ⁶⁹	„Nonacute“ bzw. „stable“ KHK (Kein AKS)	Rev. (PCI, CABG) plus Med.Th. vs. Med.Th.	Tod, MI (nach 1 Jahr)	RCT	2 unabhängig, Konsensus durch 3. Autor
Trikalinos et al. 2009 ¹⁵¹	KHK (kein MI < 3 Tage). Studien für DM-Patienten, ISR, Bypass-Graft, Stenose des linken Hauptstamms ausgeschlossen	BA, BMS, DES vs. Med.Th.	Tod, MI, Rev.	RCT ≥ 10 Pat./Gruppe	K. A.
Wijeyesundera et al. 2010 ¹⁵⁹	Stabile KHK (einschl. minimale und keine AP), kein AKS < 1 Woche	PCI vs. Med.Th.	AP	RCT	2 unabhängig

AKS = Akutes Koronarsyndrom. AP = Angina Pectoris. BA = Ballonangioplastie. BMS = Unbeschichteter Stent. CABG = Bypass-Operation. DES = Medikamente-freisetzender Stent. DM = Diabetes mellitus. HI = Herzinsuffizienz. ISR = In-Stent-Restenose. K. A. = Keine Angabe. KHK = Koronare Herzkrankheit. Med.Th. = Medikamentöse Therapie. MI = Myokardinfarkt. Pat. = Patient. PCI = Perkutane koronare Intervention. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. Rev. = Revaskularisation.

Tabelle 8: Studienbewertung und Informationssynthese der systematischen Übersichten

Publikation	Bewertung der Risks of bias	Bewertung der Heterogenität	Informationssynthese
Bucher et al. 2000 ²⁰	Modifizierter Jadad-Score	Breslow Day Test, Subgruppenanalyse	Random-effect-Modell
Katritsis und Ioannidis 2005 ⁷¹	Methodische Aspekte extrahiert	Q-Statistik und I ² -Statistik Subgruppenanalyse	Fixed-effect-Modell, Random-effect-Modell und Bayes-Modell
Ioannidis und Katritsis 2007 ⁶⁶	Methodische Aspekte extrahiert	Q-Statistik und I ² -Statistik	Fixed-effect-Modell, Random-effect-Modell
Schömig et al. 2008 ¹²⁵	Methodische Aspekte der einzelnen RCT genannt	Q-Statistik und I ² -Statistik, Sensitivitätsanalyse Metaregression	Fixed-effect-Modell, Random-effect-Modell
Jeremias et al. 2009 ⁶⁹	K. A.	Q-Statistik, Sensitivitätsanalyse	Peto's OR-Methode Random-effect-Modell
Trikalinos et al. 2009 ¹⁵¹	K. A.	I ² -Statistik	Random-effect-Modell
Wijeyesundera et al. 2010 ¹⁵⁹	Jadad-Score	Q-Statistik und I ² -Statistik, Subgruppenanalyse, Metaregression	Random-effect-Modell

K. A. = Keine Angabe. OR = Odds Ratio. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

5.1.3 Informationssynthese der systematischen Übersichten

Überblick der systematischen Übersichten

In die Bewertung werden insgesamt sieben systematische Übersichten mit einem Publikationsjahr von 2000 bis 2010 und einem Enddatum der Recherche von Dezember 1998 bis Juni 2009 einbezogen (Tabelle 10). Es werden zwischen sechs und 22 RCT zum Vergleich von PCI und medikamentöser Therapie je nach Recherchezeitraum, berücksichtigter Studienpopulation bzw. Technologiemodifikation und betrachteten Endpunkten in diese Analysen einbezogen. Ein fehlender Zuwachs von Studien in den systematischen Übersichten mit dem späteren Recherchezeitraum kann durch die Einbeziehung ausschließlich von Patienten mit einem ein bis 45 Tage zurückliegendem Herzinfarkt in der Analyse von Ioannidis und Katritsis⁶⁶ oder die exklusive Betrachtung des nur in wenigen systematischen Übersichten bewerteten Endpunkts Angina-freies Überlebens bei Wijeyesundera et al.¹⁵⁹ erklärt werden. Die kleine Studienanzahl bei Trikalinos et al.¹⁵¹ entsteht durch den Ausschluss von RCT mit dem gemischten Einsatz von alleiniger Ballondilatation und Stenting.

Vermeidung von Verzerrungen der Ergebnisse in den systematischen Übersichten

Die methodische Qualität der systematischen Übersichten ist unterschiedlich. Nur zwei Analysen erhalten alle vier für die Bewertung der internen Validität relevanten „Ja“-Bewertungen bei der Verwendung des Instruments in Anlehnung an Oxman-Guyatt (Tabelle 9). Bei fünf weiteren systematischen Übersichten besteht Unklarheit hinsichtlich der Beurteilung der methodischen Qualität der Studien, davon bei zwei auch in Bezug auf den Studienaushwahlprozess und bei einer zusätzlich noch hinsichtlich der Literaturrecherchestrategie. Damit wird bei zwei systematischen Übersichten die Vermeidung von möglichen Verzerrungen insgesamt angenommen und bei fünf weiteren Übersichten in Frage gestellt.

Tabelle 9: Vermeidung von Verzerrungen in den systematischen Übersichten

Systematische Übersicht	Rech		Sel		Val		Synth		Ges	
	BQ	VV	BQ	VV	BQ	VV	BQ	VV	J/?/N	VV
Bucher et al. 2000 ²⁰	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4/0/0	Ja
Katritsis und Ioannidis 2005 ⁷¹	Ja	Ja	Ja	Ja	Z. T.	?	Ja	Ja	3/1/0	?
Ioannidis und Katritsis 2007 ⁶⁶	Ja	Ja	Ja	Ja	Z. T.	?	Ja	Ja	3/1/0	?
Schömig et al. 2008 ¹²⁵	Z. T.	?	Z. T.	?	Z. T.	?	Ja	Ja	1/3/0	?
Jeremias et al. 2009 ⁶⁹	Ja	Ja	Ja	Ja	K. A.	?	Ja	Ja	3/1/0	?
Trikalinos et al. 2009 ¹⁵¹	Ja	Ja	Z. T.	?	K. A.	?	Ja	Ja	2/2/0	?
Wijeyesundera et al. 2010 ¹⁵⁹	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4/0/0	Ja

In Anlehnung an Bewertungsinstrument von Oxman-Guyatt

Spaltenüberschriften: Rech = Recherchemethodik zur Aufsuchung der Evidenz (Informationsquellen, Suchstrategie, Zeitraum der Recherche). Sel = Studienselektion (Angaben zu untersuchten Indikation, Vergleichstechnologien, Endpunkten, Studientypen und Prozess der Studienaushwahl). Val = Bewertung der Studienvalidität. Synth = Methodik der Informationssynthese. Ges = Gesamtbewertung der Risk of bias in der systematischen Übersicht.

Spaltenzweitüberschriften: BQ = Berichtsqualität (Angaben zur Bewertung vorliegen; „ja“/„nein“/„z. T.“). VV = Vermeidung von Verzerrungen (mögliche Bias vermieden; „ja“/„nein“/„?“[unklar]). J/?/N = Kriterienanzahl mit „ja“, „unklar“ und „nein“ bei der VV-Bewertung.

K. A. = Keine Angabe. Z. T. = Zum Teil beschrieben. ? = Unklar

Evidenz aus den systematischen Übersichten

Es werden in sechs systematischen Übersichten der Endpunkt Tod, in fünf Herzinfarkt, in zwei Tod oder Herzinfarkt (in einer nur Tod kardialer Ursache), in drei Bypass-Operationen, in jeweils zwei PCI bzw. AP und in jeweils einer Revaskularisationen bzw. Herzinsuffizienz untersucht (Tabelle 10, Tabelle 11).

Die Studienergebnisse für den Endpunkt Tod sind inkonsistent zwischen den systematischen Übersichten. Sie zeigen keine Heterogenität zwischen den Studien in allen sechs Analysen und erreichen Signifikanz zugunsten PCI in den zwei systematischen Übersichten^{69, 125} mit der größten Anzahl einbezogener Studien.

Die Studienergebnisse für den Endpunkt Herzinfarkt sind ebenfalls inkonsistent zwischen den systematischen Übersichten. Sie sind nicht signifikant zwischen den beiden Alternativen in den früheren systematischen Übersichten und zeigen Heterogenität in der Auswertung¹²⁵ mit der größten Anzahl von RCT.

Der kombinierte Endpunkt Tod oder Herzinfarkt wird nur in zwei früheren systematischen Übersichten bewertet, die Ergebnisse sind konsistent und in den beiden Fällen nicht signifikant.

Der Endpunkt Schlaganfall wird in keiner systematischen Übersicht bewertet.

Keine signifikanten Ergebnisse liegen auch für den Endpunkt Herzinsuffizienz aus der einzelnen systematischen Übersicht mit Bewertung dieser Daten vor.

Die Ergebnisse für Bypass-Operationen sind inkonsistent zwischen den systematischen Übersichten. Sie sind signifikant zugunsten medikamentöser Therapie in der ersten systematischen Übersicht und nicht signifikant in zwei späteren Metaanalysen bei der Einbeziehung von neueren Studien und den langfristigeren Daten der älteren Studien in die Bewertung.

Die Studienergebnisse für PCI sind in den beiden systematischen Übersichten mit diesen Daten konsistent und zeigen Ergebnisheterogenität sogar bei der Metaanalyse von bis zu elf Studien.

Der Endpunkt Revaskularisation wird nur in einer einzigen systematischen Übersicht bewertet und zeigt Heterogenität sowohl in der Subgruppe von Studien mit ausschließlichem Einsatz der Ballondilatation als auch mit Einsatz des Stenting.

Die AP wird in der ersten und in der letzten publizierten systematischen Übersicht untersucht, die beiden Metaanalysen zeigen konsistent eine Heterogenität der Studienergebnisse.

Tabelle 10: Ergebnisse der systematischen Übersichten

Systematische Übersicht	Recherche bis	N RCT	Tod	MI	Tod/MI	SA	HI	CABG	PCI	Rev	AP
Bucher et al. 2000 ²⁰	12/1998	6	NS	NS	#	#	#	MTh	Het	#	Het
Katritsis und Ioannidis 2005 ⁷¹	10/2004	11	NS	NS ^b	NS ^a	#	#	NS	Het	#	#
Ioannidis und Katritsis 2007 ⁶⁶	04/2007	7 ^f	NS	NS	NS	#	NS	#	#	#	#
Schömig et al. 2008 ¹²⁵	08/2007	17	PCI	Het ^b	#	#	#	#	#	#	#
Jeremias et al. 2009 ⁶⁹	01/2008	22	PCI ^c	#	#	#	#	#	#	#	#
Trikalinos et al. 2009 ¹⁵¹	04/2008	10 ^g	NS	Het ^d NS ^e	#	#	#	NS	#	Het	#
Wijeysundera et al. 2010 ¹⁵⁹	06/2009	14 ^h	#	#	#	#	#	#	#	#	Het

Bei fehlender Het der Ergebnisse zwischen den Studien werden als PCI statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten PCI, als MTh statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten MTh und NS Ergebnisse bezeichnet.

AP = Angina Pectoris. CABG = Bypass-Operation. Het = Heterogenität der Ergebnisse. HI = Herzinsuffizienz. MI = Myokardinfarkt. MTh = Medikamentöse Therapie. N = Anzahl. NS = Nicht signifikant. PCI = Perkutane koronare Intervention. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. Rev = Revaskularisation. SA = Schlaganfall. # = Ergebnisse liegen nicht vor.

a = Tod kardialer Ursache.

b = Nicht tödlicher Herzinfarkt.

c = Keine Daten zur Heterogenität der Ergebnisse.

d = Bei der Bewertung der Ballondilatation.

e = Bei der Bewertung des Stenting.

f = Eingeschlossen nur RCT mit Patienten 1 bis 45 Tage nach MI.

g = RCT mit gemischtem Einsatz der Ballondilatation und Stenting bei PCI ausgeschlossen.

h = Nur RCT mit dem Endpunkt AP.

Stärke der Evidenz aus den systematischen Übersichten

In Tabelle 11 werden u. a. die angenommene Evidenz sowie der Zeitraum der Studienvollständigkeit und Bewertung dieser Vollständigkeit präsentiert. Sogar bei der zuletzt publizierten systematischen Übersicht von Wijeyesundera et al.¹⁵⁹ mit der Literaturrecherche im Juni 2009 konnten die Daten von zwei neueren Studien sowie neueren Daten zu bereits publizierten Studien nicht berücksichtigt werden.

Bei der Bewertung der Evidenzstärke aus den systematischen Übersichten sind neben der Konsistenz der Ergebnisse auch die Studienbasis der vorliegenden Evidenz (in diesem Fall RCT für alle Endpunkte), die Vermeidung eines Verzerrungspotenzials in den zugrunde liegenden systematischen Übersichten sowie die Direktheit der Evidenz in Bezug auf die vom im Bericht definierten kritischen Endpunkte von Bedeutung.

Die Evidenzstärke für den Endpunkt Tod kann als mittelmäßig betrachtet werden. Die Studienbasis und die Direktheit erlauben eine hohe Einstufung. Allerdings mindern die eingeschränkte Vollständigkeit des Studienpools und einige fragliche Aspekte bei der Vermeidung des Verzerrungspotenzials der zugrunde liegenden systematischen Übersichten die Evidenzstärke.

Für den Endpunkt Herzinfarkt wird die Evidenzstärke wegen der Studienvollständigkeit sowie der fraglichen Aspekte bei der Vermeidung des Verzerrungspotenzials der zugrunde liegenden Bewertungen ebenfalls als mittelmäßig angenommen.

Die Evidenzstärke des kombinierten Endpunkts Tod oder Herzinfarkt ist niedrig. Diese Bewertung kann durch die sehr geringe Studienvollständigkeit und die Indirektheit der ermittelten Evidenz in Bezug auf die einzelnen Endpunkte Tod und Herzinfarkt erklärt werden.

Tabelle 11: Stärke und Anwendbarkeit der Evidenz

Kriterien\Endpunkte	Tod	MI	Tod/MI	HI	CABG	PCI	Rev	AP
Anzahl SÜ mit den Daten	6	5	2	1	3	2	1	2
Inkonsistenz der Ergebnisse in den SÜ	Ja	Ja	Nein	N. R.	Ja	Nein	N. R.	Nein
Angenommene Evidenz ^a	PCI	Het	NS	NS	NS	Het	Het	Het
Studienpool bis	01/2008	08/2007 04/2008 ^f	10/2004 04/2007 ^g	04/2007 ^g	10/2004 04/2008 ^f	10/2004	04/2008 ^f	06/2009
Vollständigkeit des Studienpools ^b	Mod	Mod	Ndr	Ndr	Ndr	Ndr	Ndr	Mod
Studienbasis der SÜ	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Kriterien\Endpunkte	Tod	MI	Tod/MI	HI	CABG	PCI	Rev	AP
Vermeidung von Bias in der SÜc	?	?	?	?	?	?	?	Ja
Direktheit der Evidenze	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Stärke der Evidenzh	Mod	Mod	Ndr	Ndr	Ndr	Mod	Ndr	Hoch
Anwendbarkeitd	Ndr	Ndr	Ndr	Ndr	Ndr	Ndr	Ndr	Ndr

a = Bei der Inkonsistenz der Ergebnisse werden Ergebnisse der aktuellsten SÜ mit der größten Studienanzahl angenommen (falls Ergebnisse der kleinen Studien nicht heterogen sind).

b = Hoch/Mod/Ndr entsprechend Berücksichtigung aller bis 2006/nicht aller bis 2006 relevanten Studien.

c = Ja/?/Nein, entsprechend der Gesamtbewertung zur Vermeidung des Verzerrungspotenzials der zugrunde liegenden SÜ.

d = Hoch/Mod/Ndr, entsprechend der Betrachtung von Studien mit optimaler medikamentöser Therapie und modernem PCI-Einsatz.

e = In Bezug auf kritische Endpunkte. Die Endpunkte werden in kritische (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz), relevante aber nicht kritische (AP, CABG, Stenting, Revaskularisationen insgesamt) und nicht relevante (nicht berücksichtigt) unterteilt.

f = Nur für Studien ohne gleichzeitige Betrachtung von Ballondilatation und Stenting.

g = Nur für Studien mit stabilen Patienten nach Herzinfarkt.

h = Gesamtbewertung Hoch/Mod/Ndr entsprechend der Bewertung einzelner Kriterien.

AP = Angina Pectoris. CABG = Bypass-Operation. Het = Heterogenität der Ergebnisse. HI = Herzinsuffizienz. MI = Myokardinfarkt. Mod = Moderat. Ndr = Niedrig. N. R. = Nicht relevant. NS = Nicht signifikant. PCI = Perkutane koronare Intervention. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. Rev = Revaskularisation. SÜ = Systematische Übersicht. ? = Unklar.

Auch für den Endpunkt Herzinsuffizienz ist die Stärke der Evidenz als niedrig zu bewerten, da die Evidenz nur aus einer systematischen Übersicht für die Studien mit stabilen Patienten nach einem Herzinfarkt vorliegt.

Für den Endpunkt Schlaganfall wird keine Evidenz in den systematischen Übersichten ausgewertet (der Punkt wird in Tabelle 11 nicht beschrieben).

Wegen geringer Studienvollständigkeit sowie der Indirektheit der ermittelten Evidenz in Bezug auf die klinisch relevanten Endpunkte wird auch die Evidenzstärke für den Endpunkt Bypass-Operationen als niedrig eingestuft.

Die Stärke der Evidenz für den Endpunkt PCI kann als mittelmäßig betrachtet werden. Der Endpunkt ist ebenfalls indirekt für die klinisch relevanten Endpunkte. Trotz geringer Studienvollständigkeit ist aber kaum zu erwarten, dass die in zwei früheren systematischen Übersichten ermittelte Heterogenität durch neuere Daten widerlegt wird.

Der Endpunkt Revaskularisationen spricht indirekt für Bypass-Operationen und PCI. Damit wird die Indirektheit dieses Endpunkts im Vergleich zu den beiden genannten Endpunkten noch höher. Hinzu kommt eine geringe Studienvollständigkeit, so dass die Evidenzstärke für diesen Endpunkt als niedrig zu bewerten ist.

Für den Endpunkt AP kann die Stärke der Evidenz als hoch bezeichnet werden. Ergebnisse für nicht berücksichtigte neue Studien bzw. neuere Daten alter Studien würden die ermittelte Heterogenität nicht ändern.

Anwendbarkeit der Evidenz aus den systematischen Übersichten

Die Anwendbarkeit der ermittelten Evidenz ist niedrig, da Studien mit unterschiedlichen Rekrutierungszeiträumen zusammengefasst werden. Ballondilatation wird seit Ende der 70er Jahre eingesetzt, Stents seit Ende der 90er Jahre und Medikamente-freisetzende Stents erst seit Anfang dieses Jahrhunderts. Auch die Kriterien der optimalen medikamentösen Therapie haben sich stark geändert.

Der Einfluss des Einsatzes der optimalen medikamentösen Therapie auf die Studienergebnisse wird nur in der Metaanalyse von Wijeyesundera et al.¹⁵⁹ im Rahmen der Subgruppenanalyse und der Metaregressionsanalyse bewertet.

Es zeigt sich ein Trend für eine niedrigere OR für Angina-freies Überleben bei der PCI im Vergleich zur medikamentösen Therapie in der Metaanalyse von Studien mit späterem Rekrutierungszeitraum. Die OR ist statistisch signifikant in den Studien mit einem Rekrutierungszeitraum bis einschließlich 1994 (OR = 3,38, 95 % CI von 1,89 bis 6,04) sowie zwischen 1995 und 1999 (OR = 1,72, 95 % CI von 1,11 bis 2,66) und nicht statistisch signifikant trotz höherer Anzahl einbezogener Patienten in den Studien ab 2000 (OR = 1,13, 95 % CI von 0,76 bis 1,68).

In der durchgeführten Metaregressionsanalyse wird eine signifikante negative Assoziation zwischen der Anwendung der evidenzbasierten Medikation (bei mehr als 50 % der Studienpatienten) und OR für Angina-freies Überleben festgestellt ($p = 0,021$). Die gleichen Ergebnisse werden beim Einsatz anderer Schwellenwerte betrachtet (Anwendung der evidenzbasierten Medikation bei mehr als 30 % bzw. 70 % der Studienpatienten). Damit zeigen neuere Studien mit höherer Anwendungsrate der evidenzbasierten Medikation kleinere Unterschiede im Angina-freien Überleben zwischen den beiden Alternativen.

In der Publikation von Wijeyesundera et al.¹⁵⁹ wird die Tabelle mit Angaben zur Anwendung der evidenzbasierten Medikation (Beta-Rezeptorenblocker, ASS, Statine und ACE-Hemmer) in den Studien präsentiert. Neuere Studien weisen deutlich höhere Anwendungsraten dieser Medikamente auf, insbesondere von Statinen und ACE-Hemmern. Wird diese Tabelle nach der Durchsicht der Publikationen zu allen in den einbezogenen systematischen Übersichten bewerteten Studien vervollständigt, bleibt die Tendenz gleich (Tabelle 12).

Tabelle 12: Medikation in den Studien

Studie* (Ende des Rekrutierungszeitraums)	Bezeichnung der MTh	Beta-Blocker		ASS		Statin		ACE-Hemmer	
		PCI	MTh	PCI	MTh	PCI	MTh	PCI	MTh
ACME (1990)	MTh	39	42	91	83	#	#	#	#
MASS (1991)	MTh	52	46	75	78	42	36	30	25
Sievers et al. 1993 (k. A.)	K. A.	#	#	#	#	#	#	#	#
Horie et al. 1998 (1992)	MTh	27	28	64	47	#	#	11	23
TOMIIS (1992)	MTh	62	82	100	100	#	#	79	94
TOPS (1992)	MTh	37	37	100	100	#	#	#	#
ACIP (1993)	Antianginöse Th	#	#	88	90	#	#	#	#
DANAMI (1994)	Konservative Th	20	40	100	100	#	#	#	#
RITA-2 (1996)	Konservative Th	68	65	87	87	13	12	9	11
AVERT (1996)	MTh	69	62	89	82	69	93	8	9
Dakik et al. 1998 (1996)	Intensive MTh	84	82	100	100	53	45	#	#
SWISSI-II (1997)	Intensive MTh	37	91	98	98	33	28	35	46
ALKK (1997)	MTh	74	75	100	100	#	#	#	#
DEFER (1998)	K. A.	62	71	92	92	37	37	#	#
TOAT (1999)	Optimale MTh	84	82	#	#	#	#	100	100
MASS II (2000)	Optimale MTh	61	68	80	80	73	68	30	29
TIME (2000)	Optimale MTh	82	72	85	82	25	22	23	35
Hambrecht et al. 2004 (2001)	MTh	86	88	98	98	80	72	88	74
DECOPI (2001)	Standard MTh	81	81	83	83	82	82	58	58
Silvia et al. 2005 (2001)	Konservative Th	100	83	100	100	39	25	100	100
INSPIRE (2002)	Intensive MTh	86	93	95	100	77	84	57	77
COURAGE (2004)	Optimale MTh	85	89	96	95	86	89	58	60
JSAP (2004)	MTh	44	52	92	91	49	45	22	14
OAT (2005)	Optimale MTh	86	89	97	94	80	82	80	80
TOSCA-2 (2005)	Optimale MTh	89	94	99	97	84	86	87	90
BARI-2D (2005)	Intensive MTh	84	88	94	94	95	95	91	92

Daten aus Wijeyesundera et al. 2010 durch Angaben aus anderen Studien ergänzt.

* Studienamen werden nicht ausgeschrieben, Reihenfolge nach Enddatum des Rekrutierungszeitraums (Studien ohne Angaben – 2 Jahre vor dem Publikationsjahr).

Keine Angaben.

ACE = Angiotensin Converting Enzyme. ASS = Acetylsalicylsäure. K. A. = Keine Angabe. MTh = Medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention. Th = Therapie.

Auswahl von Studien mit optimaler medikamentöser Therapie

Wegen des Einflusses der Art der medikamentösen Therapie auf die Studienergebnisse wird entschieden, eine Analyse ausschließlich auf Basis von RCT mit einer optimalen medikamentösen Therapie durchzuführen. Es werden dafür RCT mit einem Randomisierungszeitraum bis Ende 2000 sowie mit explizit als optimal (bzw. intensiv) definierter medikamentöser Therapie, d. h. mit dem Einsatz von Beta-Rezeptorenblockern, ASS und Statinen jeweils bei über 80 % der Patienten und dem Einsatz von ACE-Hemmern bei über 50 % der Patienten ausgewählt. Lediglich drei Studien, COURAGE, OAT und BARI-2D, erfüllen diese Kriterien. TOSCA-2 als Substudie der OAT-Studie wird nicht berücksichtigt. Zwar bezeichnen die Autoren der TIME¹⁴⁸- und der MASS-II⁶⁴-Studien die angewendete Medikation als optimal, die Anwendungsraten von drei der vier relevanten Medikamentengruppen in diesen Studien sind allerdings relativ klein. Auch die JSAP-Studie, eine der zwei neuen in den systematischen Übersichten nicht-berücksichtigten Studien, wird aufgrund der fehlenden optimalen Medikation aus der geplanten Bewertung ausgeschlossen.

5.1.4 Beschreibung der Studien

COURAGE^{12-15, 156}

Zielsetzung

Die COURAGE-Studie^{12-15, 156} untersucht den Stellenwert der PCI als Zusatzintervention zur optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler KHK.

Methodik

Die Patienten werden in der Zeit von Juni 1999 bis Januar 2004 an 50 klinischen Zentren in den USA und Kanada für die Studie rekrutiert. Die Studiendurchführung wird durch das US-Department of Veterans Affairs Office Cooperative Studies Program in Kooperation mit den Canadian Institutes of Health Research sowie durch uneingeschränkte Zuschüsse der pharmazeutischen Industrie (Firmennamen aufgelistet) an obengenannte Institutionen unterstützt. Weitere potenzielle Konflikte der einzelnen Autoren aus Konsultationen, Vorlesungen etc. sind in der Publikation ebenfalls angegeben. Die Industrie hat nach Angaben in der Veröffentlichung keinen Einfluss auf das Studiendesign, die Analyse und die Interpretation der Studienergebnisse.

Die Studie schließt Patienten mit stabiler KHK ein, bei denen entweder eine Koronarstenose von über 80 % bei der Koronarangiografie oder eine Koronarstenose von über 70 % in Kombination mit EKG-Zeichen der Ischämie oder mit positivem Stresstest vorliegt. Die Patienten werden für eine oder keine PCI als Zusatzintervention zur optimalen medikamentösen Therapie randomisiert.

Es fehlen in der Publikation jegliche Angaben zum geplanten Zeitraum der Durchführung der zugeleiteten Revaskularisationen nach der Randomisierung. Die Revaskularisationen nach Primärintervention werden beim fehlenden Ansprechen der Angina auf medikamentöse Therapie oder Verschlechterung der Ischämie aufgrund der nicht-invasiven Tests durchgeführt. Im Rahmen der optimalen medikamentösen Therapie nach AHA/ACC-Leitlinien-Update und ATP III (Adult Treatment Panel), jeweils von 2001, erhält jeder Patient ASS oder Clopidogrel, antiischämische Therapie (überwiegend mit Beta-Rezeptorenblockern) und aggressive lipidsenkende Therapie (mit Statinen und anderen Medikamenten) mit dem Ziel, LDL-Cholesterin zwischen 60 und 85 mg/dl, HDL-Cholesterin über 40 mg/dl und Triglyzeride unter 150 mg/dl zu erreichen. Der Blutdruck soll bei 130/85 mm Hg (130/80 mm Hg bei Diabetikern) gehalten werden, der Glykohämoglobin-(HbA1c)-Wert unter 7,0 %. Rauchkarenz, Gewichtsreduktion und adäquate physische Belastung sind ebenfalls Teile des geplanten Patientenmanagements.

Die Randomisierung erfolgt im Block-Design je nach klinischem Zentrum nach Stratifizierung der Patienten entsprechend der Bypass-Operation in der Anamnese. Der Prozess der Sequenzgeneration und Verdeckung der Patientenallokation in die Studiengruppen wird in den Publikationen (auch in der speziellen Publikation zum Studiendesign) nicht genau beschrieben. Eine verblindete Zuweisung in eine der Studiengruppen ist sowohl für die Ärzte als auch für die Patienten nicht möglich.

Als Primärendpunkt der Studie gilt Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Herzinfarkt. Der sekundäre Endpunkt ist ein kardiovaskuläres Ereignis (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisation wegen instabiler AP). Es werden auch einzelne Komponenten des kombinierten Endpunkts sowie AP und Lebensqualität analysiert. Die Forschungshypothese der Studie wird zum Nachweis einer 22 %igen Risikoreduktion des primären Endpunkts bei 21 %iger Ereignisrate in der Kontrollgruppe nach drei Jahren ausgelegt. Nach Berücksichtigung der Crossover- (1 % in der PCI- und 6 % in der Kontrollgruppe) und Loss-to-follow-up-(1 %)-Patienten sind insgesamt 2.270 Patienten notwendig, um die genannte Wirksamkeit mit einem zweiseitigen Alpha-Fehler von 5 % und einer statistischen Power von 85 % zu belegen.

Die Erhebung der klinischen Endpunkte wird monatlich in den ersten drei Monaten nach der Randomisierung, im sechsten Monat und dann halbjährlich durchgeführt, der AP-Status (Seattle Angina Questionnaire) im ersten, dritten, sechsten und zwölften Monat und dann jährlich. Die Beurteilung der klinischen Endpunkte wird durch eine unabhängige Kommission ohne Kenntnisnahme der Patienten-zuordnung in die Studiengruppen vorgenommen. Die Auswertung der kumulativen Ereignisraten erfolgt mithilfe von Kaplan-Meier-Überlebenskurven und der Log-Rank-Statistik. Hazard-Ratios auf dem 95 %igen CI werden durch das Cox proportional Hazards Modell und nach dem Intention-to-treat-

Prinzip errechnet. Die Subgruppenanalysen werden mit einem zweiseitigen Alpha-Fehler von 1 % durchgeführt.

Ergebnisse

Von 3.071 für den Einschluss in die Studie geeigneten Patienten werden insgesamt 2.287 randomisiert. Weitere 784 Patienten geben keine Einwilligung für die Beteiligung an der Studie (überwiegend fehlendes ärztliches Einverständnis oder eigene Einwilligung). Es werden 1.149 Patienten einer PCI und 1.138 einer alleinigen optimalen medikamentösen Therapie zugewiesen. Das Durchschnittsalter der einbezogenen Patienten beträgt 62 Jahre, der Männeranteil 85 %. Der Anteil von Patienten mit erhöhtem Blutdruck liegt bei 66 %, nach vorheriger Bypass-Operation bei 11 %, nach vorherigem Herzinfarkt bei 38 %. Es werden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden, mit Ausnahme von signifikant niedrigerem Patientenanteil mit proximaler LAD-(Left anterior descending)-Stenose in der PCI-Gruppe (31 % versus 37 %; $p = 0,01$).

Eine Revaskularisation in der PCI-Gruppe wird bei 1.077 (94 %) Patienten durchgeführt, von diesen wird bei 1.006 (ebenfalls 94 %) der revaskularisierten Patienten zumindest ein Stent eingesetzt. Medikamente-freisetzende Stents sind erst seit 2003 erhältlich und werden nur bei 31 (3 %) der revaskularisierten Patienten eingebracht. Bei 46 Patienten (4 %) wird keine PCI durchgeführt und bei weiteren 27 Patienten (2 %) ist die PCI nicht erfolgreich.

Der Patientenanteil mit dem Einsatz der wichtigsten Medikamente wird in Tabelle 12 beschrieben. Es zeigt sich eine signifikante Verbesserung in den beiden Studiengruppen in Bezug auf die Adhärenz zur medikamentösen Therapie, die Raucherentwöhnung und die physische Belastung. Das erstrebte Ziel der medikamentösen Therapie wird bei ca. 83 % der Patienten in Bezug auf LDL, bei ca. 45 % in Bezug auf HbA1c sowie bei ca. 65 % und 94 % der Patienten jeweils in Bezug auf systolischen und diastolischen Blutdruck erreicht.

Bei der durchschnittlichen (Median-) Beobachtungszeit von 4,6 Jahren sind insgesamt 204 (9 %) der Patienten Loss-to-follow-up (107 in der PCI- und 97 in der Kontrollgruppe). Der Lebensstatus ist bei insgesamt 194 Patienten (99 in der PCI- und 95 in der Kontrollgruppe) nicht zu ermitteln.

Der Primärendpunkt der Studie (der Eintritt des Todes jeglicher Ursache oder des nicht-tödlichen Herzinfarkts) wird in den PCI- und Kontrollgruppen nach 4,6 Jahren bei der Kaplan-Meier-Analyse mit einer ähnlichen Häufigkeit beobachtet (19,0 % versus 18,5 %, $p = 0,62$). Ein kardiovaskuläres Ereignis (Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) tritt ebenfalls in den beiden Studiengruppen ähnlich oft auf (20,0 % versus 19,5 %, $p = 0,62$). Es werden keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich beider Technologien in Bezug auf die Endpunkte Tod jeglicher Ursache (7,6 % versus 8,3 %, $p = 0,38$), nicht-tödlicher Herzinfarkt (13,2 % versus 12,3 %, $p = 0,33$), Schlaganfall (2,1 % versus 1,8 %, $p = 0,19$) und Hospitalisierung wegen akuten Koronarsyndroms (12,4 % versus 11,8 %, $p = 0,56$) festgestellt.

Die Prävalenz der AP wird in den beiden Gruppen gesenkt. Das Angina-freie Überleben ist signifikant höher in der PCI-Gruppe nach einem Jahr und nach drei Jahren (66 % versus 58 %, $p < 0,01$ und 72 % versus 67 %, $p = 0,02$), aber nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen nach fünf Jahren (74 % versus 72 %, nicht signifikant; Datenvollständigkeit unter 50 % ab fünf Jahren). Revaskularisationen in der Zeit nach den zugewiesenen Interventionen werden laut Kaplan-Meier-Analyse in der PCI-Gruppe signifikant seltener eingesetzt (21,1 % versus 32,6 %, $p < 0,001$), bei 348 von 1.138 Patienten in der Kontrollgruppe.

In einer weiteren Publikation werden auch für andere Endpunkte (Tod kardialer Ursache, Tod kardialer Ursache/Herzinfarkt, Tod kardialer Ursache/Herzinfarkt/akutes Koronarsyndrom, Tod kardialer Ursache/Herzinfarkt/Schlaganfall, Tod kardialer Ursache/Herzinfarkt/akutes Koronarsyndrom/Schlaganfall, Herzinfarkt/Schlaganfall, verschiedene Arten des Herzinfarkts, akutes Koronareignis und Schlaganfall) nicht signifikante Ergebnisse zwischen den Studienarmen im gleichen Follow-up berichtet. Im Seattle Angina Questionnaire zum Angina bezogenen Gesundheitsstatus werden signifikant höhere Scores in der PCI- im Vergleich zur Kontrollgruppe für physische Einschränkung bis einschließlich sechs Monate (77 versus 72, $p < 0,001$), für Behandlungszufriedenheit und für AP-bezogene Lebensqualität (bzw. Krankheitswahrnehmung) jeweils bis einschließlich ein Jahr (92 versus 90, $p = 0,002$ und 76 versus 73, $p = 0,008$), sowohl für die Angina-Stabilität als auch für die Angina-Häufigkeit jeweils bis einschließlich zwei Jahre (73 versus 69, $p = 0,003$ und 89 versus 86, $p = 0,002$) gemessen, wobei die Datenvollständigkeit je nach Item und Beobachtungszeit bei 50 % bis 85 % liegt.

OAT^{57, 58}

Zielsetzung

Die Fragestellung der OAT-Studie^{57, 58} betrifft den Stellenwert der PCI als Zusatzinterventionen zu einer optimalen medikamentösen Therapie bei stabilen Patienten mit Gefäßverschluss nach akuter Phase des Herzinfarkts.

Methodik

Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgt in der Zeit von Februar 2000 bis Dezember 2005 an mehreren klinischen Zentren in 26 Ländern in Nord- und Südamerika, Europa und Australien. Die Studie wird durch das National Heart, Lung, and Blood Institute und zusätzlich durch die Industrie (Firmen angegeben) finanziert. Das genannte Institut überwacht außerdem die Studiendurchführung. Die Industrie hat nach Angaben der Autoren keinen Einfluss auf das Studiendesign, die Analyse, die Ergebnisinterpretation und die Publikation.

In die Studie werden stabile Patienten mit einem angiografisch nachgewiesenen Gefäßverschluss drei bis 28 Tage nach Eintritt des Herzinfarkts sowie mit Auswurffraktion von unter 50 % und/oder einem ausgedehnten proximalen Verschluss des Hauptgefäßes einbezogen, Patienten mit Dreifäßkrankheit und Krankheit des linkskoronaren Hauptstamms werden ausgeschlossen. Die Patienten werden für eine PCI durch Stenting oder keine PCI jeweils als Zusatzintervention zur optimalen medikamentösen Therapie randomisiert.

In der Studie ist geplant, die zugeteilten PCI innerhalb von 24 Stunden nach der Randomisierung durchzuführen. Die Revaskularisationen in der Kontrollgruppe erfolgen beim fehlenden Ansprechen der Angina auf eine optimale medikamentöse Therapie, der Entwicklung erheblicher Stenose des linkskoronaren Hauptstamms oder Dreifäßkrankheit mit verminderter linksventrikulärer Funktion. PCI für die durch die vom Herzinfarkt nicht betroffenen Arterien sind in den beiden Gruppen erlaubt. Die optimale medikamentöse Therapie wird entsprechend der Leitlinie der ACC/AHA von 2004 und ATP III von 2002 mit ASS, Beta-Rezeptorenblockern, Lipidsenkern, ACE-Hemmern und ggf. mit Antikoagulantien durchgeführt. Nach dem Stenting wird Clopidogrel oder Ticlopidin gegeben. Diese Medikamente werden auch für den Einsatz in der Kontrollgruppe empfohlen. Die Gabe von Glykoprotein-2b/3a-Hemmern nach Stenting wird stark angeraten.

Die Randomisierung erfolgt durch ein interaktives automatisiertes Anrufbeantwortungssystem im Block-Design nach Stratifizierung der Patienten entsprechend dem klinischen Zentrum. Die Verblindung der Zuweisung in eine der Studiengruppen ist sowohl für die Ärzte als auch für die Patienten nicht möglich.

Der Primärendpunkt der Studie ist der Eintritt eines der Ereignisse (Tod jeglicher Ursache, wiederholter Herzinfarkt oder schwere Herzinsuffizienz). Es werden auch einzelne Komponenten des kombinierten Endpunkts sowie die Endpunkte Tod kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall, AP und Lebensqualität analysiert (alle vier Monate bzw. jedes Jahr nach den ersten vier Monaten). Die ursprüngliche Forschungshypothese geht aus von einer 25 %igen Ereignisrate nach drei Jahren für den primären Endpunkt, einer 25 %igen Risikoreduktion durch PCI, einer 25 %igen Crossover-Rate (zusammen für beide Studiengruppen), 5 %igem Loss-to-follow-up und 90 %iger statistischer Power. Zum Nachweis der Forschungshypothese sollen 3.200 Patienten einbezogen werden. Die tatsächlich eingeschlossenen 2.166 Patienten erlauben nach Autorenangaben durch eine niedrigere beobachtete Crossover-Rate eine statistische Power zum Nachweis der Forschungshypothese von 94 %.

Das Monitoring der klinischen Endpunkte wird durch ein dem National Heart, Lung and Blood Institute beigeordneten Ausschuss vorgenommen und erfolgt verblindet durch mindestens zwei Reviewer nach prädefinierten Kriterien. Die Bewertung wird mithilfe der Kaplan-Meier-Überlebenskurve und der Log-Rank-Statistik durchgeführt. Der zweiseitige Signifikanzlevel von 0,0456 für den Primärendpunkt wird zur Adjustierung für die Interimsanalyse angenommen, für sekundäre Endpunkte wird ein Signifikanzlevel von 0,01 eingesetzt. Die Auswertung der Daten wird nach dem Intention-to-treat-Prinzip durchgeführt.

Ergebnisse

Von 2.496 für den Einschluss in die Studie geeigneten Patienten werden 2.166 randomisiert. Weitere 330 haben die Beteiligung an der Studie abgelehnt (überwiegend eigene Entscheidung oder fehlendes ärztliches Einverständnis). Es werden insgesamt 1.082 Patienten einer PCI mit Stenting und 1.084 Patienten einer alleinigen optimalen medikamentösen Therapie zugeordnet. Das Durchschnittsalter beträgt 62 Jahre, der Männeranteil 78 %. Der Anteil von Patienten mit erhöhtem Blutdruck liegt bei 49 %, mit Diabetes mellitus bei 21 % (signifikant niedriger in der PCI-Gruppe, 18 % versus 23 %), nach vorherigem Herzinfarkt bei 11 %. Es werden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt, mit Ausnahme von einem signifikant niedrigerem Anteil von Diabetikern in der PCI-Gruppe (18 % versus 23 %; $p = 0,02$).

Eine PCI in der PCI-Gruppe wird bei 1.071 (99 %) der randomisierten Patienten durchgeführt (bei weiteren elf Patienten keine PCI), davon bei 945 (87 %) aller randomisierten Patienten mit mindestens einem Stent. Bei 77 (8 %) der gestenteten Patienten werden Medikamente-freisetzende Stents eingebracht. Die Glykoprotein-2b/3a-Hemmer werden bei 72 % von 937 Patienten mit erfolgreicher Stentimplantation verwendet. Eine PCI in der Kontrollgruppe wird bei 27 (3 %) Patienten innerhalb der ersten 30 Tage und bei 63 (6 %) Patienten danach durchgeführt (Zeitraum nicht genau beschrieben), insgesamt bei 90 Patienten (9 %). Jeweils vier Patienten in jeder Gruppe werden innerhalb der ersten 30 Tage durch eine Bypass-Operation behandelt. Bei 7 % der Patienten in der PCI-Gruppe und bei 6 % Patienten in der Kontrollgruppe werden die vom Herzinfarkt nicht betroffenen Arterien revaskularisiert.

Die wichtigsten eingesetzten Medikamente bei der Krankenhausentlastung werden in Tabelle 12 beschrieben. ASS, Clopidogrel und Ticlopidin werden signifikant häufiger in der PCI-Gruppe verwendet, dagegen Nitrate, orale Antidiabetika und Warfarin signifikant häufiger in der Kontrollgruppe.

Die durchschnittliche Beobachtungszeit beträgt 1.059 Tage (Mittelwert: 2,9 Jahre). Es sind jeweils 15 Patienten in jeder Gruppe Loss-to-follow-up bis einem Jahr, dabei können keine Daten zum Gesundheitszustand zu acht Patienten in der PCI-Gruppe und zu zwölf Patienten in der Kontrollgruppe ermittelt werden. Insgesamt liegen die klinischen Daten von jeweils 89 % der Patienten in jeder Gruppe für die Nachbeobachtung nach einem Jahr sowie 27 % bzw. 28 % der Patienten in PCI- bzw. Kontrollgruppe für die Nachbeobachtung nach vier Jahren vor.

Der primäre Endpunkt tritt nach vier Jahren bei 161 (17,2 %) Patienten in der PCI-Gruppe und bei 140 (15,6 %) Patienten in der Kontrollgruppe auf (Unterschied nicht statistisch signifikant, $p = 0,20$).

Es werden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen PCI und medikamentöser Therapie in den klinischen Endpunkten Tod jeglicher Ursache, Tod kardiovaskulärer Ursache, wiederholter Herzinfarkt, schwere Herzinsuffizienz und Schlaganfall in der Kaplan-Meier-Analyse bis zu fünf Jahren festgestellt. Die Revaskularisationen (PCI oder Bypass-Operationen) nach zugewiesener Studienintervention werden nach vier Jahren laut Kaplan-Meier-Analyse signifikant seltener in der PCI- als in der Kontrollgruppe eingesetzt (18,4 % versus 22,0 %; $p = 0,03$), bei 205 von 1.084 Patienten in der Kontrollgruppe.

Die AP tritt signifikant seltener bei Nachbeobachtungen nach vier Monaten, einem und zwei Jahren bei den Patienten in der PCI- im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (18,7 % versus 25,0 %, $p < 0,001$; 16,4 % versus 22,0 %, $p = 0,002$; 13,7 % versus 17,6 %, $p = 0,04$), aber nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen nach drei, vier und fünf Jahren (entsprechend 9 % versus 10 %; 11 % versus 9 %; 9 % versus 8 %; Datenvollständigkeit unter 50 % ab drei Jahren).

BARI-2D^{8, 9, 18, 29}

Zielsetzung

Das Ziel der BARI-2D-Studie^{8, 9, 18, 29} ist die Untersuchung des Stellenwerts der Revaskularisationen (PCI oder Bypass-Operation) als Zusatzinterventionen zur optimalen medikamentösen Therapie sowie der Vergleich zweier antihyperglykämischer Strategien bei Patienten mit stabiler KHK und Diabetes mellitus.

Methodik

Die Rekrutierung der Patienten in die Studie wird in der Zeit von Januar 2001 und März 2005 an 49 klinischen Zentren in sechs Ländern (USA, Kanada, Brasilien, Mexiko, Österreich und Tschechische Republik) durchgeführt. Die Finanzierung der Studie erfolgt durch die National Institutes of Health und zusätzlich durch die Industrie (nicht genau beschrieben). Die Industrie hat, nach Angaben der Autoren, keinen Zugang zu den Daten während der Studiendurchführung sowie keinen Einfluss auf die Analyse und die Publikation der Studienergebnisse.

In die Studie werden Patienten mit stabiler KHK und Diabetes mellitus einbezogen, bei denen eine Koronarstenose von über 50 % in Kombination mit einem positivem Stresstest oder einer Koronarstenose von über 70 % bei der Koronarangiografie festgestellt werden. Nach der Stratifizierung der Patienten für PCI oder Bypass-Operation, werden die Patienten zweimal randomisiert: a) für eine oder keine Revaskularisation als Zusatzintervention zu einer optimalen medikamentösen Therapie, b) für eine der zwei antihyperglykämischen Strategien (die Daten der für die Bypass-Operation stratifizierten Patienten werden im vorliegenden Bericht nicht behandelt).

Die zugeteilten Revaskularisationen sollen innerhalb von vier Wochen nach der Randomisierung durchgeführt werden. Die in die Studiengruppe ohne Revaskularisation randomisierten Patienten dürfen nur bei der Progression der Angina, bei der Entwicklung des akuten Koronarsyndroms oder einer schweren Ischämie revaskularisiert werden. Die optimale medikamentöse Therapie wird nach den aktuellen Leitlinien (nicht genau beschrieben) mit folgenden Zielen durchgeführt: HbA1c unter 7,0 %, LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl, Blutdruck nicht mehr als 130/80 mm Hg, Rauchentwöhnung, Gewichtsreduktion und physische Belastung.

Die Randomisierung erfolgt je nach klinischem Zentrum und erst nach der Stratifizierung der Patienten für PCI oder Bypass-Operation. Der Prozess der Patientenzuordnung in die Studiengruppen wird in den Publikationen (auch in der speziellen Publikation zum Studiendesign) nicht genau beschrieben. Die Verblindung der Zuweisung in eine der Studiengruppen ist sowohl für die Ärzte als auch für die Patienten nicht möglich.

Der Primärendpunkt der Studie ist der Tod jeglicher Ursache, der prinzipiell sekundäre Endpunkt ist ein großes kardiovaskuläres Ereignis (Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall). Die Forschungshypothese wird jedoch nicht genau beschrieben. Sie schließt einen zweiseitigen Alpha-Fehler von 5 % und ebenfalls eine 5 %ige Vollständigkeit der Nachuntersuchung nach fünf Jahren ein. Insgesamt sollen 2.800 Patienten für den Nachweis der Forschungshypothese randomisiert werden. Da deutlich weniger Patienten in die Studie einbezogen werden, wird die tatsächliche statistische Power der Studie zum Nachweis der 30 %igen Risikoreduktion der Mortalität bei 14 %iger Ereignisrate in der Kontrollgruppe sowie der 25 %igen Risikoreduktion aller schweren kardiovaskulären Ereignisse bei 24 %iger Ereignisrate in der Kontrollgruppe jeweils nach fünf Jahren errechnet.

Die Erhebung der klinischen Endpunkte erfolgt bis zu einem halben Jahr nach der Randomisierung monatlich und dann vierteljährlich. Für die Beurteilung der klinischen Endpunkte wird eine unabhängige zentrale Ereignismeldestelle ohne Kenntnisnahme der Patientenzuordnung in die Studiengruppen eingesetzt. Die Bewertung wird mithilfe von Kaplan-Meier-Überlebenskurven und der Log-Rank-Statistik durchgeführt, bei den Auswertungen für die jeweiligen Strata mit einem zweiseitigen Alpha-Fehler von 1 %. In der Publikation gibt es keine Angaben zur Auswertung nach dem Intention-to-treat-Prinzip.

Ergebnisse

Von 2.436 für den Einschluss in die Studie geeigneten Patienten werden insgesamt 2.368 randomisiert, weitere 68 lehnen die Studienbeteiligung ab. Es werden in den PCI-Strata insgesamt 798 Patienten einer PCI und 807 einer alleinigen medikamentösen Therapie zugeordnet. Das Durchschnittsalter beträgt 62 Jahre, der Männeranteil 70 %. Der Anteil von Patienten mit erhöhtem Blutdruck liegt bei 83 %, mit Hypercholesterinämie bei 82 %, nach vorherigem Herzinfarkt bei 32 %. Die Ausgangscharakteristika der Patienten sind nach Autorenangaben zwischen den Studiengruppen ausgeglichen. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Revaskularisations- und der Kontrollgruppe im Anteil von Patienten mit unterschiedlichen Angina-Kategorien ($p = 0,0003$; keine getrennten Angaben für PCI-Strata).

Innerhalb der ersten vier Wochen wird die Revaskularisation bei 75 % der Patienten in der Revaskularisations- und bei 3 % der Patienten in der Kontrollgruppe durchgeführt (Daten für beide Strata zusammen), innerhalb der ersten sechs Monate bei 96 % (n = 765) der Patienten in der PCI-Gruppe und bei 13,0 % Patienten in der Kontrollgruppe. Bei 56,0 % der revaskularisierten Patienten in der PCI-Gruppe werden unbeschichtete Stents eingesetzt, bei 34,7 % Medikamente-freisetzende Stents und bei den restlichen 9,3 % der Patienten eine Ballondilatation ohne Stenting.

Die wichtigsten eingesetzten Medikamente drei Jahre nach der Randomisierung werden in Tabelle 12 beschrieben. Das Ziel der medikamentösen Therapie in Bezug auf HbA1c wird bei ca. 48 %, LDL bei ca. 83 %, Blutdruck bei ca. 71 % der Patienten ohne signifikante Unterschiede zwischen Studien-gruppen erreicht. Alle drei Werte werden bei ca. 28 % der Patienten erzielt.

Nach der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 5,3 Jahren (Mittelwert) haben in allen Gruppen insgesamt 2.194 (92,7 %) Patienten die Studie entsprechend dem Studienprotokoll abgeschlossen. Es werden insgesamt 39 % (315/807; 43,3 % anhand der Kaplan-Meier-Schätzungen) der für die alleinige medikamentöse Therapie randomisierten Patienten revaskularisiert. Es wird kein signifikanter Unterschied zwischen PCI und medikamentöser Therapie in der Überlebenswahrscheinlichkeit sowie in der Wahrscheinlichkeit für ein Überleben ohne große kardiovaskuläre Ereignisse in der Kaplan-Meier-Analyse bis zu fünf Jahren festgestellt (entsprechende Wahrscheinlichkeiten nach fünf Jahren: 89,2 % versus 89,9 %, p = 0,48 und 77,0 % versus 78,9 %, p = 0,15).

Die Todesraten bei PCI versus alleinige medikamentöse Therapie nach fünf Jahren betragen 12,8 % (102/798) versus 11,9 % (96/807), die Raten eines Herzinfarkts 11,3 % (90/798) versus 10,2 % (82/807), eines Schlaganfalls 2,9 % (23/798) versus 2,9 % (23/807) und die kombinierter Endpunkte für große kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall) 23,4 % (187/798) versus 20,8 % (168/807). Signifikanzwerte sind nicht angegeben.

In einer weiteren Publikation werden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei dem Vergleich beider Technologien in Bezug auf die Endpunkte Tod jeglicher Ursache (10,8 % versus 10,2 %, p = 0,48), Tod kardialer Ursache (5,0 % versus 4,2 %, p = 0,16), plötzlicher Tod kardialer Ursache (3,8 % versus 3,4 %, p = 0,25), Herzinfarkt (12,3 % versus 12,6 %, p = 0,42), Tod oder Herzinfarkt (21,1 % versus 19,6 %, p = 0,19) sowie Tod kardialer Ursache oder Herzinfarkt (16,0 % versus 14,2 %, p = 0,45) anhand der fünfjährigen Kaplan-Meier-Schätzungen präsentiert.

5.1.5 Informationssynthese aus den Studien

Studienüberblick

Drei Studien (COURAGE, OAT und BARI-2D) erfüllen die Kriterien der optimalen medikamentösen Therapie. Die Patienten werden in diesen Studien aus mehreren klinischen Zentren in Nord- und Südamerika, Europa und Australien (überwiegend aber in den USA) in den Jahren zwischen 1999 und 2005 rekrutiert.

Es werden in diesen Studien zwischen 798 und 1.149 (insgesamt 3.029) Patienten für die PCI als Zusatzintervention bei optimaler medikamentöser Therapie sowie zwischen 807 und 1.138 (ebenfalls insgesamt 3.029) Patienten für die alleinige optimale medikamentöse Therapie randomisiert. Bei zwei RCT (COURAGE und BARI-2D) handelt es sich um Patienten mit stabiler KHK, dabei schließt eine Studie (BARI-2D) ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus ein. Zum Einschluss in diese beiden Studien sollen Patienten eine ausgeprägte Koronarstenose ggf. mit Zeichen der Ischämie vorweisen. In der dritten Studie (OAT) werden Interventionen bei stabilen Patienten drei bis 28 Tage nach einem Herzinfarkt mit Zeichen des Gefäßverschlusses untersucht. Das Durchschnittsalter in den Studien liegt bei 59 bis 62 Jahren, der Männeranteil zwischen 70 % und 85 %. Der Anteil von Patienten mit vorherigem Herzinfarkt beträgt in den Studien ohne alleinige Untersuchung der Patienten mit Herzinfarkt 32 % bzw. 38 %, der Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus in den Studien ohne die abschließliche Betrachtung der Diabetiker 21 % bzw. 33 % (Tabelle 13).

Tabelle 13: Untersuchte Patienten in den Studien

Studie (Zeitraum der Rekrutierung)	Einschlusskriterien	Anzahl Patienten (PCI/MTh)	Alter [Jahre] (Durchschnitt)	% Männer	% vorheriger MI	Tage nach MI	% DM
COURAGE (1999–2004)	Patienten mit stabiler KHK, Koronarstenose < 70 % mit Ischämie ggf. Koronarstenose < 80 %	1.149/ 1.138	61	85	38	K. A.	33
OAT (2000–2005)	Stabile Patienten 3–28 Tage nach MI mit Gefäßverschluss	1.082/ 1.084	59	78	100	3-28	21
BARI-2D (2001–2005)	Patienten mit stabiler KHK und DM, Koronarstenose < 50 % mit Ischämie ggf. Koronarstenose < 70 %	798/ 807	62	70	32	K. A.	100

DM = Diabetes mellitus. K. A. = Keine Angabe. KHK = Koronare Herzkrankheit. MI = Myokardinfarkt. MTh = Medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

In den beiden Studiengruppen sollen Patienten eine optimale medikamentöse Therapie erhalten. Die Strategien werden nach den entsprechenden Leitlinien der ACC/AHA und ATP III durchgeführt (in BARI-2D nicht genau beschrieben). Der Zeitraum zur Durchführung der zugewiesenen PCI beträgt 24 Stunden in der OAT-Studie, vier Wochen in der BARI-2D-Studie; in der COURAGE-Studie ist dieser Zeitraum nicht definiert. In der Interventionsgruppe werden im Laufe der Studien insgesamt zwischen 94 % und 99 % aller randomisierten Patienten durch PCI revaskularisiert (75 % innerhalb der dafür geplanten ersten vier Wochen in BARI-2D-Studie), dabei erhalten zwischen 87 % und 91 % aller randomisierten Patienten einen Stent. Medikamente-freisetzende Stents werden in zwei Studien (COURAGE, OAT) nur bei 3 % bzw. 7 % aller randomisierten Patienten eingesetzt, dagegen in der dritten Studie (BARI-2D) bei 35 % aller randomisierten Patienten. In der Kontrollgruppe werden anhand der Daten aus zwei Studien (OAT, BARI-2D) bereits ca. 3 % der randomisierten Patienten innerhalb der ersten vier Wochen und insgesamt 9 % bzw. 13 % der randomisierten Patienten innerhalb der ersten Monate ebenfalls revaskularisiert (Tabelle 14).

Tabelle 14: Untersuchte Interventionen in den Studien

Studie	Intervention	PCI*	Stenting*	DES*	Vergleichstechnologie	Rev [#]
COURAGE	PCI und optimale MTh	94 %	88 %	3 %	Optimale MTh (nach Leitlinien von 2001)	K. A.
OAT	PCI durch Stenting und optimale MTh	99 %	87 %	7 %	Optimale MTh (nach Leitlinie von 2004)	9 %
BARI-2D	Revaskularisation (stratifiziert für PCI oder Bypass-Operation) und optimale MTh	96 %	91 %	35 %	Optimale MTh (nach aktuellen Leitlinien; Insulin-Provision oder Insulin-Sensibilisierung)	13 % ^β

DES = Medikamente-freisetzender Stent. MTh = Medikamentöse Therapie. K. A. = Keine Angabe. PCI = Perkutane koronare Intervention. Rev[#] = Revaskularisation innerhalb der ersten Monate.

^β Daten nur für beide Strata zusammen.

* Eigene Berechnungen gemessen an Anzahl aller randomisierten Patienten.

Vermeidung von Verzerrungen der Ergebnisse in den Studien

Die Finanzierung der Studien erfolgt zum Teil mit Unterstützung der Hersteller. Es werden allerdings in allen Studien Maßnahmen eingesetzt, um Einfluss der Industrie auf die Studienergebnisse zu vermeiden.

In allen Studien wird die Randomisierung im Block-Design durchgeführt. Angaben zum Prozess der Sequenzgeneration und Verdeckung der Patientenallokation in die Studiengruppen können nur für eine Studie erhoben werden.

Die Verblindung der Zuweisung in eine der Studiengruppen ist beim Vergleich dieser Technologien sowohl für die Ärzte als auch für die Patienten nicht möglich.

Ein Studienaustritt unmittelbar nach der Randomisierung ist laut Publikationsangaben nicht aufgetreten. Patienten, die die zugewiesenen Interventionen abgelehnt haben, werden bei den Auswertungen nach dem Intention-to-treat-Prinzip berücksichtigt.

Die Ausgangscharakteristika der Studiengruppen sind nach Autorenangaben sehr ausgeglichen. In jeder Studie wird zumindest ein signifikant unterschiedlicher Parameter zwischen den Gruppen präsentiert. In BARI-2D fehlen allerdings getrennte Angaben für PCI-Strata.

Das Studienprotokoll ist nur für eine Studie (BARI-2D) zugänglich. Die Daten in allen Studien werden für alle genannten primären und sekundären Endpunkte sowie getrennt für alle einzelnen Komponenten der definierten kombinierten Endpunkte präsentiert.

Die Verblindung der Untersucher ist in allen Studien gegeben, da die Beurteilung der klinischen Endpunkte in den Studien durch ein unabhängiges Gremium ohne Kenntnisnahme der Patientenanzahl in die Studiengruppen erfolgt.

In allen Studien werden die klinischen Endpunkte in der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse mit zum Teil erheblicher Datenunvollständigkeit bei langfristiger Nachbeobachtung präsentiert. Ausnahme ist der Endpunkt AP, bei dem die Ergebnisse für bestimmte Zeiten angegeben und dabei eine erhebliche Unvollständigkeit der Patientenbeteiligung sogar bei einem relativ kurzen Nachbeobachtungszeitraum festgestellt wird.

Alle Studien bemängeln die Schwierigkeiten bei der Rekrutierung der Patienten. Die für die geplante Patientenzahl errechnete statistische Power wird in allen Studien entsprechend der tatsächlich rekrutierten Patientenzahl zurückgerechnet.

Tabelle 15: Vermeidung von Ergebnisverzerrungen in den Studien

Studie	Finanzierung	Sequenzgenerierung für die Randomisierung	Verdeckung der Patientenzuordnung	Verblindung der Ärzte	Verblindung der Patienten	Studienaustritt unmittelbar nach der Randomisierung	Vergleichbarkeit der Studiengruppen	Präsentation der Ergebnisse für alle Endpunkte*	Verblindung der Untersucher	Loss-to follow-up	Patientenanzahl zum Nachweis der Primärhypothese
COURAGE	Ja	?	?	Nein	Nein	Ja	?	Ja	Ja	?	?
OAT	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	?	Ja	Ja	?	?
BARI-2D	Ja	?	?	Nein	Nein	Ja	?	Ja	Ja	?	?

? = Unklar.

* Unklar, falls einzelne Komponenten des definierten kombinierten Endpunkts nicht getrennt präsentiert werden.

Evidenz aus den Studien

Für die meisten klinischen Endpunkte werden Ergebnisse in allen Studien präsentiert. Der Endpunkt Herzinsuffizienz wird in der COURAGE- und in der BARI-2D-Studie nicht untersucht (entsprechend fehlen die Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz). Der kombinierte Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder Schlaganfall wird in der OAT-Studie trotz Vorliegens der Daten für die einzelne Komponente nicht ermittelt. AP wird in der COURAGE- und in der OAT-Studie evaluiert, der Angina bezogene Gesundheitsstatus nur in der COURAGE-Studie. In der BARI-2D-Studie werden keine wiederholten Revaskularisationsraten für die PCI-Gruppe angegeben (Tabelle 16).

Die Studienergebnisse werden überwiegend in Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalysen mit Angaben für langfristige (vier- bzw. fünfjährige), mittelfristige (ein- bis dreijährige) oder durchschnittliche (Mittelwert bzw. Median) Nachbeobachtungszeiten präsentiert. Die aus den dargestellten Ereigniszahlen errechneten Häufigkeiten unterscheiden sich von den in der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse ermittelten Werten.

Tabelle 16: Ergebnisse der Studien

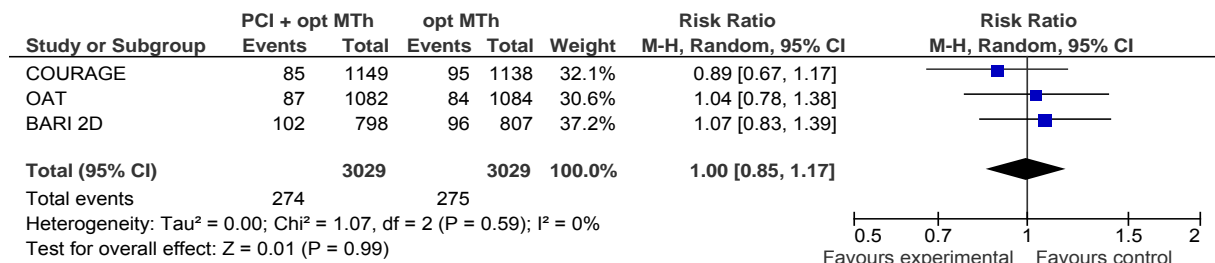
Endpunkt	Studie	Ergebnisse (PCI + MTh vs. MTh)
Tod	COURAGE	NS in K-M-Analyse bis Median 4,6 J. (7,6 % vs. 8,3 %; p = 0,38)
	OAT	NS in K-M-Analyse bis 5 J. (13,4 % vs. 12,1 %, p = 0,83)
	BARI-2D	NS in K-M-Analyse bis 5 J. (10,8 % vs. 10,2 %; p = 0,48)
Tod kardialer Ursache	COURAGE	3,4 % (39/1.149) vs. 3,9 % (44/1.138) nach Median 4,6 J. (p = 0,51)
	OAT	6,3% vs. 5,0 %, in K-M-Analyse nach 4 J. (p = 0,56)
	BARI-2D	5,0 % vs. 4,2 %; in K-M-Analyse nach 5 J. (p = 0,16)
MI	COURAGE	NS in K-M-Analyse bis Median 4,6 J. (13,2 % vs. 12,3 %, p = 0,33)
	OAT	NS in K-M-Analyse bis 5 J. (7,4 % vs. 5,3 %, p = 0,13)
	BARI-2D	12,3 % vs. 12,6 %; in K-M-Analyse nach 5 J. (p = 0,42)
Tod oder MI	COURAGE	NS in K-M-Analyse bis 4,6 J. (19,0 % vs. 18,5 %, p = 0,62)
	OAT	14,9 % vs. 13,2 %; K-M nach 4 J. (p = 0,13)
	BARI-2D	21,1 % vs. 19,6 %; K-M nach 5 J. (p = 0,19)
Schlaganfall	COURAGE	1,9 % (22/1149) vs. 1,2 % (14/1.138) nach Median 4,6 J. (p = 0,19)
	OAT	1,7 % vs. 2,0 %; in K-M-Analyse nach 4 J. (p = 0,62)
	BARI-2D	2,9 % (23/798) vs. 2,9 % (23/807) nach 5 J. (NS)
Tod oder MI oder Schlaganfall	COURAGE	20,0 % vs. 19,5 %; in K-M-Analyse nach 4,6 J. (p = 0,62)
	OAT	K. A.
	BARI-2D	NS in K-M-Analyse bis 5 J. (23,0 % vs. 21,1 %, p = 0,15)
Schwere Herzinsuffizienz	COURAGE	K. A.
	OAT	NS in K-M-Analyse bis 5 J. (4,9 % vs. 4,5 %, p = 0,92)
	BARI-2D	K. A.
Tod oder MI oder schwere Herzinsuffizienz	COURAGE	K. A.
	OAT	NS in K-M-Analyse bis 5 J. (21,2 % vs. 16,4 %, p = 0,20)
	BARI-2D	K. A.
Angina Pectoris	COURAGE	Signifikant seltener bei PCI bis 3 J (28 % vs. 33 %); NS nach 5 J.
	OAT	Signifikant seltener bei PCI bis 2 J (14 % vs. 18 %); NS ab 3 bis 5 J.
	BARI-2D	K. A.
Revaskularisat. im Follow-up (PCI bzw. CABG) [§]	COURAGE	21,1 % vs. 32,6 %, in K-M-Analyse nach 4,6 J. (p < 0,001)
	OAT	18,4 % vs. 22,0 %, in K-M-Analyse nach 4 J. (p = 0,03)
	BARI-2D	? % vs. 43,3 %, K-M nach 5 J.

CABG = Bypass-Operation. J. = Jahr. K. A. = Keine Angabe. K-M = Kaplan-Meier. MI = Myokardinfarkt. MTh = Medikamentöse Therapie. NS = Nicht signifikant. PCI = Perkutane koronare Intervention.

[§] In der Nachbeobachtungszeit (die zugewiesene Revaskularisationen in der PCI-Gruppe ausgeschlossen).

Tod

Die Ergebnisse für den Endpunkt Tod sind nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen in allen Studien in der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse bis zu jeweils fünf Jahren. Die Metaanalyse zeigt keine statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien (p = 0,59, I² = 0; Abbildung 1). Das errechnete RR beträgt 1,00 (95 % CI: 0,85 bis 1,17).

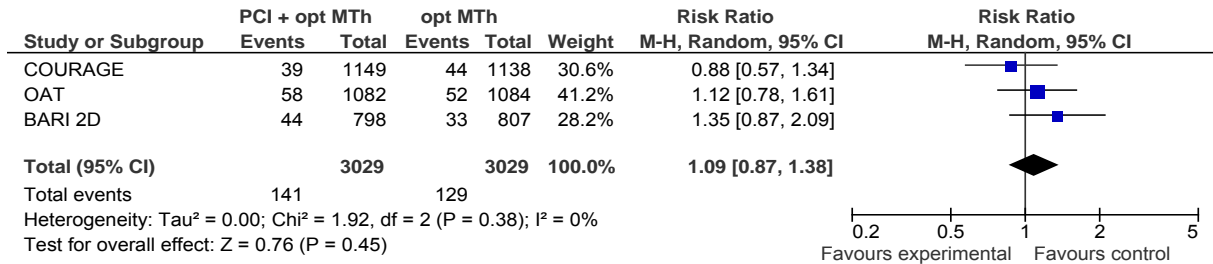


CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

Abbildung 1: Metaanalyse für den Endpunkt Tod bis fünf Jahre

Tod kardialer Ursache

Auch für den Endpunkt Tod kardialer Ursache sind die Studienergebnisse in der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen bis zu vier bzw. fünf Jahren. Die Metaanalyse weist keine statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien auf ($p = 0,38$, $I^2 = 0$; Abbildung 2). Das ermittelte RR beträgt 1,09 (95 % CI: 0,87 bis 1,38).

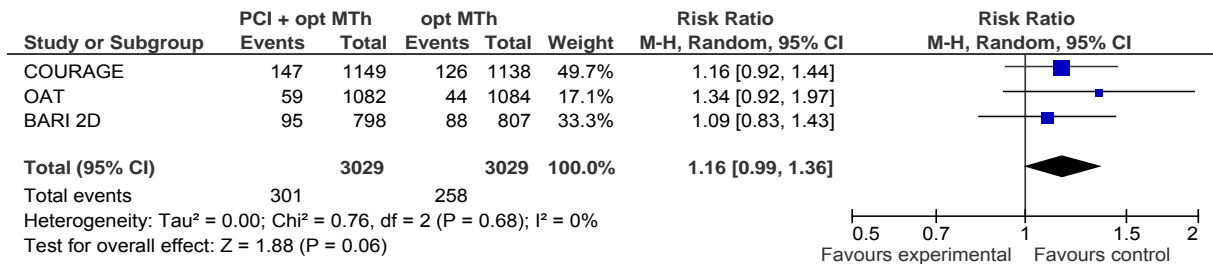


CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

Abbildung 2: Metaanalyse für den Endpunkt Tod kardialer Ursache bis fünf Jahre

Herzinfarkt

Der Endpunkt Herzinfarkt schließt sowohl tödliche als auch nicht tödliche Herzinfarkte ein. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen in der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse der Studien bis zu jeweils fünf Jahren. Es zeigt sich keine statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien ($p = 0,68$, $I^2 = 0$; Abbildung 3). Das RR beträgt in der Metaanalyse 1,16 (95 % CI: 0,99 bis 1,36).

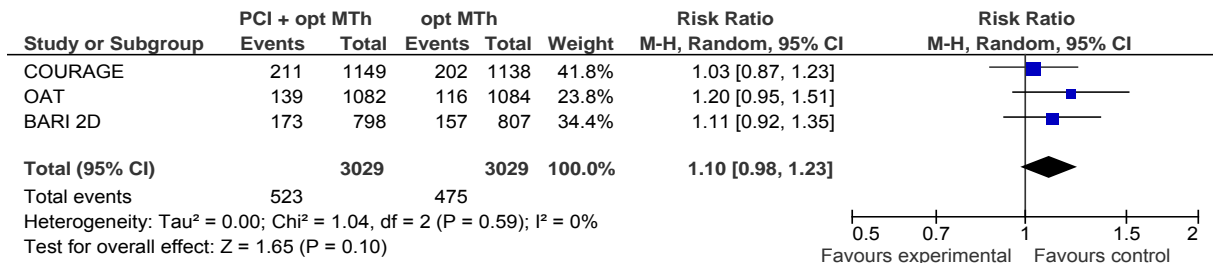


CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

Abbildung 3: Metaanalyse für den Endpunkt Herzinfarkt bis fünf Jahre

Kombinierter Endpunkt Tod oder Herzinfarkt

Auch für den kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt sind die Studienergebnisse in der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen bis zu vier bzw. fünf Jahre. Die Metaanalyse weist keine statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien auf ($p = 0,59$, $I^2 = 0$; Abbildung 4). Das ermittelte RR beträgt 1,10 (95 % CI: 0,98 bis 1,23).

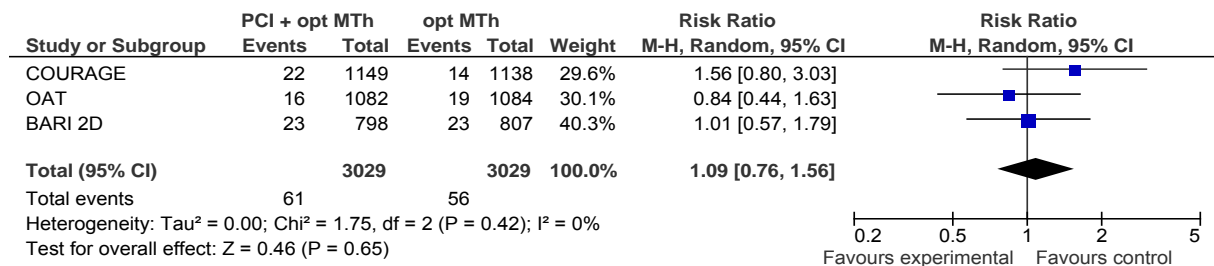


CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

Abbildung 4: Metaanalyse für den kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt bis fünf Jahre

Schlaganfall

Die Ergebnisse für den Endpunkt Schlaganfall sind nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen in den Studien bei Nachbeobachtungszeiten von vier bis fünf Jahren. Die Metaanalyse zeigt keine statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien ($p = 0,42$, $I^2 = 0$; Abbildung 5). Das errechnete RR beträgt 1,09 (95 % CI: 0,76 bis 1,56).

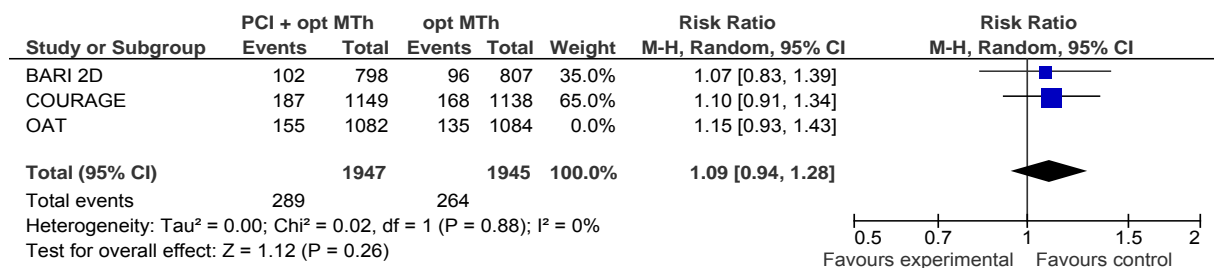


CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

Abbildung 5: Metaanalyse für den Endpunkt Schlaganfall bis fünf Jahre

Kombinierter Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder Schlaganfall zeigen zwei Studien (COURAGE und BARI-2D) statistisch nicht signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen den Studiengruppen in der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse nach jeweils fünf Jahren. Die Ereignisraten der Metaanalyse sind statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Studiengruppen. Die statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien liegt nicht vor ($p = 0,88$, $I^2 = 0$). Das RR beträgt 1,09 (95 % CI: 0,94 bis 1,28; Abbildung 6). Die geschätzten kombinierten Ereignisraten in der OAT-Studie nach fünf Jahren sind ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Studiengruppen (Schätzung aus kombiniertem Endpunkt Tod oder Herzinfarkt und Endpunkt Schlaganfall). In der Metaanalyse aller Studien zeigt sich keine statistische Heterogenität der Ergebnisse ($p = 0,92$, $I^2 = 0$); das RR beträgt 1,11 (95 % CI: 0,98 bis 1,26).



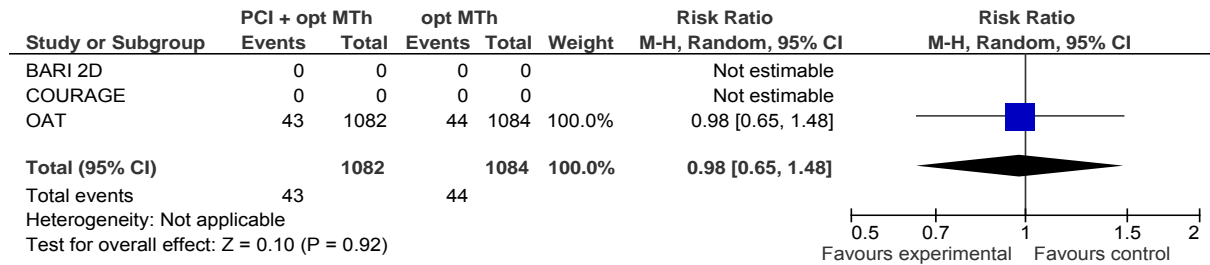
CI= Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

Abbildung 6: Metaanalyse für den kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder Schlaganfall bis fünf Jahre

Schwere Herzinsuffizienz

Der Endpunkt schwere Herzinsuffizienz wird nur in der OAT-Studie untersucht. Die Ergebnisse sind nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen in der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse bis fünf Jahre ($p = 0,92$); das RR in der Kaplan-Meier-Analyse liegt bei 0,98 (95 % CI: 0,64 bis 1,49), nach Berechnungen aus Studiendaten bei 0,98 (95 % CI: 0,65 bis 1,48; Abbildung 7).

Perkutane Koronarinterventionen zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler Angina Pectoris

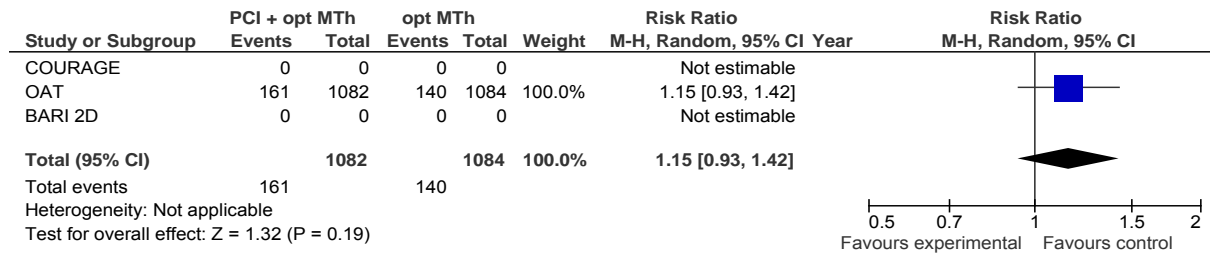


CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

Abbildung 7: Ergebnisse für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienz bis fünf Jahre

Kombinierter Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder schwere Herzinsuffizienz

Auch für den kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder schwere Herzinsuffizienz, der nur in der OAT-Studie ermittelt wird, sind die Ergebnisse nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen bis fünf Jahre in der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse ($p = 0,20$). Das RR in der Kaplan-Meier-Analyse liegt bei 1,16 (95 % CI: 0,92 bis 1,45), nach Berechnungen aus Studiendaten bei 1,15 (95 % CI: 0,93 bis 1,42; Abbildung 8).



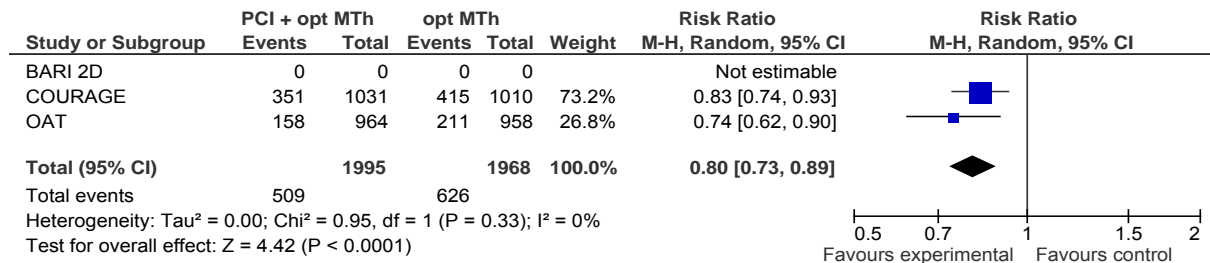
CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

Abbildung 8: Ergebnisse für den Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder schwere Herzinsuffizienz bis fünf Jahre

Angina Pectoris

Die AP tritt signifikant seltener in der PCI- im Vergleich zur Kontrollgruppe in der OAT-Studie bei der Nachbeobachtung bis einschließlich zwei Jahre auf, in der COURAGE-Studie bis einschließlich drei Jahre.

Die Metaanalyse für die Nachbeobachtungszeit von einem Jahr zeigt keine statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien ($p = 0,33$, $I^2 = 0$; Abbildung 9). Das errechnete RR ist signifikant zugunsten PCI ($p < 0,0001$). Das RR beträgt 0,80 (95 % CI: 0,73 bis 0,89). Die errechnete Datenvollständigkeit für zwei Studien beläuft sich auf 89 %.

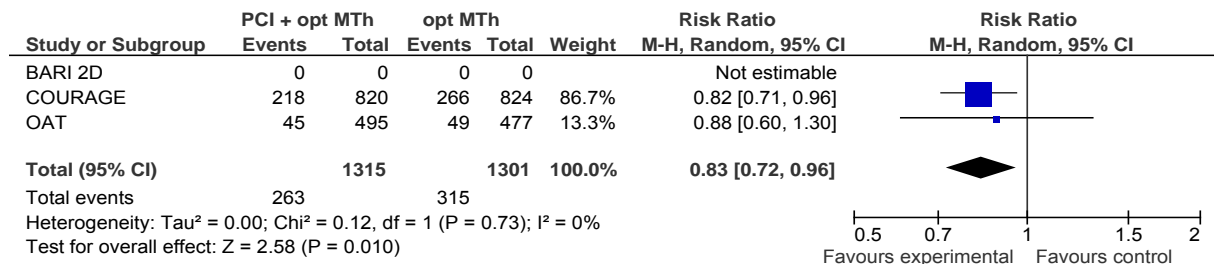


CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

Abbildung 9: Metaanalyse für den Endpunkt Angina Pectoris nach einem Jahr

Auch die Metaanalyse für die Nachbeobachtungszeit von drei Jahren weist keine statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien auf ($p = 0,73$, $I^2 = 0$; Abbildung 10). Das ermittelte RR ist

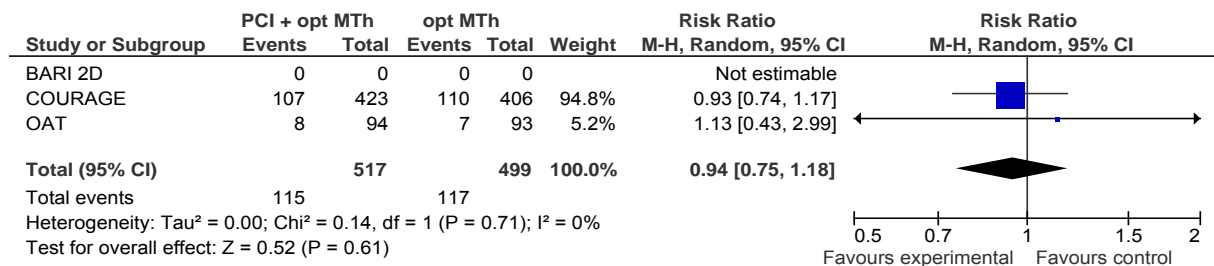
signifikant zugunsten der PCI ($p = 0,01$). Das RR beträgt 0,83 (95 % CI: 0,72 bis 0,96). Die Datenvollständigkeit für zwei Studien beläuft sich auf 59 %.



CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

Abbildung 10: Metaanalyse für den Endpunkt Angina Pectoris nach drei Jahren

Es zeigt sich keine statistische Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in der Metaanalyse für eine Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren ($p = 0,71$, $I^2 = 0$; Abbildung 11). Die Ergebnisse der Metaanalyse sind nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ($p = 0,61$). Das errechnete RR beträgt 0,94 (95 % CI: 0,75 bis 1,18). Die Datenvollständigkeit für zwei Studien liegt bei 22 %.



CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

Abbildung 11: Metaanalyse für den Endpunkt Angina Pectoris nach fünf Jahren

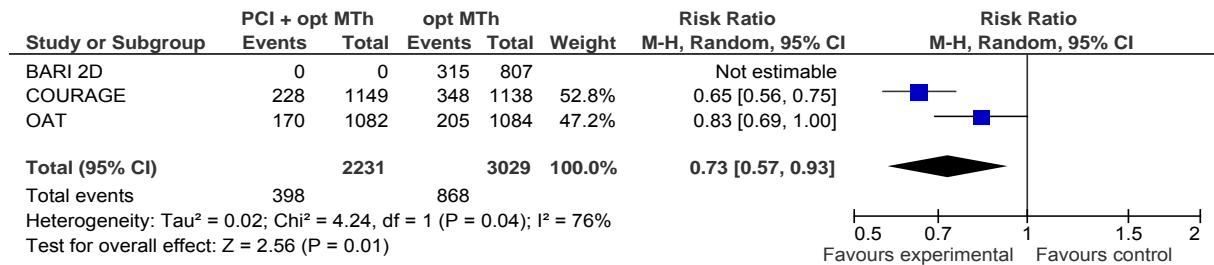
Der in der COURAGE-Studie bei ca. 50 % bis 85 % der randomisierten Patienten (je nach Item und Nachbeobachtungszeit) mit dem Seattle Angina Questionnaire Score gemessene Angina bezogene Gesundheitsstatus ergibt signifikant höhere (bessere) Werte in der PCI- im Vergleich zur Kontrollgruppe für physische Einschränkungen bis einschließlich sechs Monate (77 versus 72, $p < 0,001$), für die Behandlungszufriedenheit und die AP-bezogene Lebensqualität (bzw. Krankheitswahrnehmung) bis einschließlich ein Jahr (92 versus 90, $p = 0,002$ und 76 versus 73, $p = 0,008$), sowohl für die Angina-Stabilität als auch für die Angina-Häufigkeit bis einschließlich zwei Jahre (73 versus 69, $p = 0,003$ und 89 versus 86, $p = 0,002$).

Revaskularisationen

Zwei Studien (COURAGE und OAT) zeigen in der Kaplan-Meier-Analyse jeweils eine signifikant niedrigere Rate an Revaskularisationen (nach primärer Revaskularisation in der PCI-Gruppe) in der PCI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach vier bzw. fünf Jahren. Die angegebene Revaskularisationsrate in der PCI-Gruppe in der dritten Studie (BARI-2D) ist mit 43,3 % in der Kaplan-Meier-Analyse hoch (Rohdaten: $315/807 = 39\%$); Daten für die Kontrollgruppe fehlen.

Die Auswertung aus zwei Studien zeigt statistische Heterogenität der Ergebnisse ($p = 0,04$, $I^2 = 76\%$). Das errechnete RR in der Metaanalyse liegt bei 0,73 (95 % CI: 0,57 bis 0,93). In allen drei Studien werden insgesamt 868 von 3.029 für alleinige medikamentöse Therapie zugewiesenen Patienten bis zu fünf Jahre revaskularisiert, 29 % (95 % CI: 27 % bis 30 %).

Perkutane Koronarinterventionen zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler Angina Pectoris



CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention.

Abbildung 12: Metaanalyse für den Endpunkt Revaskularisationen bis fünf Jahre

Tabelle 17: Zusammenfassende Ergebnisse der Metaanalysen für alle Endpunkte

Endpunkt	N-St	N-Pt	RR (95%-CI)	% MTh	% PCI (95%-CI)	ARR (95%-CI)
Tod (4-5 J.)	3	6.058	1,00 (0,85 ; 1,17)	9%	9% (8% ; 11%)	0% (1% ; -2%)
Tod kardialer Ursache (4-5 J.)	3	6.058	1,09 (0,87 ; 1,38)	4%	5% (4% ; 6%)	0% (1% ; -2%)
MI (4-5 J.)	3	6.058	1,16 (0,99 ; 1,36)	9%	10% (8% ; 12%)	-1% (0% ; -3%)
Tod oder MI (4-5 J.)	3	6.058	1,10 (0,98 ; 1,23)	16%	17% (15% ; 19%)	-2% (0% ; -4%)
Schlaganfall (4-5 J.)	3	6.058	1,09 (0,76 ; 1,56)	2%	2% (1% ; 3%)	0% (0% ; -1%)
Tod oder MI oder Schlaganfall (4-5 J.)	2	3.892	1,09 (0,94 ; 1,28)	14%	15% (13% ; 17%)	-1% (1% ; -4%)
Schwere HI (4-5 J.)	1	2.166	0,98 (0,65 ; 1,48)	4%	4% (3% ; 6%)	0% (1% ; -2%)
Tod oder MI oder schwere HI (4-5 J.)	1	2.166	1,15 (0,93 ; 1,42)	13%	15% (12% ; 18%)	-2% (1% ; -5%)
Angina Pectoris (1 J)	2	3.963	0,80 (0,73 ; 0,89)	32%	25% (23% ; 28%)	6% (9% ; 3%)
Angina Pectoris (3 J)	2	2.616	0,83 (0,72 ; 0,96)	24%	20% (17% ; 23%)	4% (7% ; 1%)
Angina Pectoris (5 J)	2	1.016	0,94 (0,75 ; 1,18)	23%	22% (18% ; 28%)	1% (6% ; -4%)
Revaskularisationen	2	4.453	0,73 (0,57 ; 0,93)	25%	18% (14% ; 23%)	7% (11% ; 2%)

HI = Herzinsuffizienz. J. = Jahre. CI = Konfidenzintervall. MI = Myokardinfarkt. MTh = Medikamentöse Therapie. N-Pt = Anzahl Patienten. N-St = Anzahl Studien. PCI = Perkutane koronare Intervention. RR = Relatives Risiko.

Stärke und Anwendbarkeit der Evidenz aus den Studien

In Tabelle 18 werden die für die Stärke der Evidenz relevanten Parameter aus den Studien zusammengefasst.

Bei der Bewertung der Evidenzstärke der Informationssynthese aus den Studien für die einzelnen Endpunkte sind neben der Studienbasis der vorliegenden Evidenz das Verzerrungspotenzial der zugrunde liegenden Studien, die Heterogenität der Studienergebnisse, die Ungenauigkeit der ermittelten Effektschätzer, die Indirektheit der Evidenz in Bezug auf die im Bericht definierten kritischen Endpunkte sowie die Möglichkeit der Publikationsbias für den jeweiligen Endpunkt von Bedeutung.

Die Studienbasis der vorliegenden Evidenz sind RCT für alle Endpunkte (Tabelle 18). Die wichtigsten Aspekte zur Erhöhung des Verzerrungspotenzials von Studien sind die fehlende Verblindung der Ärzte und Patienten (insbesondere für den Endpunkt AP) sowie der fehlenden Vollständigkeit der Patientendaten bei der Nachuntersuchung. Statistische Heterogenität der Studienergebnisse wird in keiner der Metaanalysen beobachtet, obwohl zwei Endpunkte nur in einer Studie untersucht werden. Die Ungenauigkeit der Ergebnisse (entsprechend CI für RR und für absolute Risikoreduktion) wird nur für zwei Endpunkte als moderat angesehen. Alle kombinierten Endpunkte sind in Bezug auf einzelne Komponenten dieser Endpunkte als moderat indirekt einzustufen. Durch fehlende Daten zu einzelnen Endpunkten ist ein Publikationsbias nicht auszuschließen.

Die Anwendbarkeit der ermittelten Evidenz für die Endpunkte Tod, Tod kardialer Ursache, Herzinfarkt, Tod oder Herzinfarkt, Schlaganfall sowie Tod oder Herzinfarkt oder Schlaganfall, schwere Herzinsuffizienz, Tod oder Herzinfarkt oder schwere Herzinsuffizienz ist hoch. Für die Endpunkte AP und Revaskularisationen ist die Anwendbarkeit als moderat zu bewerten, da wegen fehlender Ergebnisse der BARI-2D-Studie zu diesen Endpunkten die Medikamente-freisetzen Stents in den beiden anderen Studien nur bei 3 % bzw. 7 % aller randomisierten Patienten eingesetzt werden. Dies ist ein deutlich geringerer Anteil als der, der aktuell für Deutschland erhoben wird (42 % der Patienten 2009). Ein relevanter Einfluss der Anwendungshäufigkeit von Medikamente-freisetzen Stents auf die beiden Endpunkte ist durchaus zu erwarten.

Tabelle 18: Stärke und Anwendbarkeit der Evidenz aus den Studien

Endpunkt (Follow-up)	Evidenz zugunsten	Studienbasis	Risk of Bias ^a	Heterogenität ^b	Ungenauigkeit ^b	Indirektheit ^b	Publikationsbias ^b	Stärke der Evidenz ^c	Anwendbarkeit ^a
Tod (4–5 J.)	–	RCT	Mod	Nein	Nein	Nein	Nein	Hoch	Hoch
Tod kardialer Ursache (4–5 J.)	–	RCT	Mod	Nein	Nein	Nein	Nein	Hoch	Hoch
MI (4–5 J.)	–	RCT	Mod	Nein	Nein	Nein	Nein	Hoch	Hoch
Tod/MI (4–5 J.)	–	RCT	Mod	Nein	Nein	Mod	Nein	Mod	Hoch
Schlaganfall (4–5 J.)	–	RCT	Mod	Nein	Nein	Nein	Nein	Hoch	Hoch
Tod/MI/Schlaganfall (4–5 J.)	–	RCT	Mod	Nein	Nein	Mod	Mod	Mod	Hoch
Schwere HI (4–5 J.)	–	RCT	Mod	?	Nein	Nein	Mod	Mod	Hoch
Tod/MI/schwere HI (4–5 J.)	–	RCT	Mod	?	Mod	Mod	Mod	Ndr	Hoch
Angina Pectoris (1 J.)	PCI	RCT	Mod	Nein	Nein	Nein	Nein	Mod	Mod
Angina Pectoris (3 J.)	PCI	RCT	Mod	Nein	Nein	Nein	Nein	Mod	Mod
Angina Pectoris (5 J.)	–	RCT	Hoch	Nein	Mod	Nein	Nein	Ndr	Mod
Revaskularisationen (4–5 J.)	PCI	RCT	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Ndr	Mod

HI = Herzinsuffizienz. J. = Jahr. MI = Myokardinfarkt. Mod = Moderat. Ndr = Niedrig. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. ? = Unklar. / = bzw.

a = Bewertung mit den Kategorien: Hoch, Mod und Ndr.

b = Bewertung mit den Kategorien: Hoch, Mod und Nein.

c = Bewertung mit den Kategorien: Hoch, Mod, Ndr und Ins.

Tod

Der Endpunkt Tod tritt in der Nachuntersuchung bis zu fünf Jahren bei den beiden Strategien ungefähr gleich oft auf. Der mögliche Unterschied in der Wirksamkeit ist nicht klinisch relevant. Es ist eher nicht zu erwarten, dass ein moderates Verzerrungspotenzial die Ergebnisse für diesen Endpunkt relevant beeinflusst. Die Stärke der Evidenz kann als hoch bezeichnet werden.

Tod kardialer Ursache

Der Endpunkt Tod kardialer Ursache steht direkt in Bezug zur entsprechenden Todesrate, repräsentiert aber nur die Hälfte aller Todesfälle und weist außerdem die Problematik der richtigen Zuordnung auf. Die Häufigkeit des Todes kardialer Ursache bis fünf Jahre soll als gleich hoch bei den beiden Strategien angesehen werden. Der errechnete Effektschätzer ist genau und schließt nur eine marginal relevante Risikozunahme bei PCI ein. Die Stärke der ermittelten Evidenz ist als hoch anzusehen.

Herzinfarkt

Es wird kein Unterschied zwischen den untersuchten Strategien in der Häufigkeit des Myokardinfarkts für bis zu fünf Jahren nachgewiesen. Der errechnete Effektschätzer ist genau. Das ermittelte Konfidenzintervall beinhaltet zwar auch Werte knapp unter der Grenze für Signifikanz, schließt jedoch nur eine marginal relevante Risikozunahme bei PCI ein. Die Stärke der Evidenz ist als hoch zu betrachten.

Kombinierter Endpunkt Tod oder Herzinfarkt

Der kombinierte Endpunkt Tod oder Herzinfarkt weist nur indirekt auf die Todes- und auf die Herzinfarktrate hin. Der Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden Strategien für diesen Endpunkt für bis zu fünf Jahre ist nicht belegt. Auch hier beinhaltet der Effektschätzer sowohl die Werte knapp unter der Signifikanzgrenze als auch eine marginal relevante Risikozunahme bei PCI. Die ermittelte Evidenz ist wegen der Indirektheit als moderat stark zu bezeichnen.

Schlaganfall

Der Endpunkt Schlaganfall tritt in der Nachuntersuchung bis zu fünf Jahre bei den beiden Strategien ungefähr gleich selten auf. Ein relevanter Unterschied im absoluten Risiko ist laut des errechneten Effektschätzers auszuschließen. Die Stärke der Evidenz für den Endpunkt Schlaganfall nach fünf Jahren ist hoch.

Kombinierter Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder Schlaganfall

Der kombinierte Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder Schlaganfall weist nur indirekt auf die einzelnen Komponenten hin. Außerdem werden die Ergebnisse für eine Studie nicht präsentiert. Der Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den untersuchten Strategien für diesen Endpunkt bis fünf Jahre ist durch die Metaanalyse nicht nachgewiesen. Der errechnete Effektschätzer ist genau und schließt nur eine marginal relevante Risikozunahme bei PCI ein. Die ermittelte Evidenz ist als moderat stark zu bezeichnen.

Schwere Herzinsuffizienz

Der Endpunkt schwere Herzinsuffizienz tritt in der Nachuntersuchung bis zu fünf Jahre bei den beiden Strategien ungefähr gleich selten auf. Ein relevanter Unterschied im absoluten Risiko ist laut des errechneten Effektschätzers auszuschließen. Die Heterogenität der Studienergebnisse kann nicht bewertet werden, da die Daten nur aus einer einzelnen Studie stammen. Die Stärke der Evidenz für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienz ist somit als moderat anzusehen.

Kombinierter Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder schwere Herzinsuffizienz

Der kombinierte Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder schwere Herzinsuffizienz ist indirekt in Bezug auf alle einzelnen Komponenten des Endpunkts. Außerdem stammen die Ergebnisse nur aus einer Studie. Für diesen Endpunkt wird kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den untersuchten Strategien bis zu fünf Jahren nachgewiesen. Der errechnete Effektschätzer schließt eine relevante Risikozunahme bei PCI ein und ist somit ungenau. Die Evidenzstärke für diesen Endpunkt ist als niedrig zu bezeichnen.

AP

Die Ergebnisse für AP stammen jeweils aus zwei Studien. Nach einem Jahr und nach drei Jahren wird ein Vorteil der PCI im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Therapie festgestellt. Nach fünf Jahren ist kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den Strategien belegt. Das Verzerrungspotenzial ist vor allem durch die fehlende Verblindung der Patienten (Subjektivität der Schmerzwahrnehmung) und die hohe Datenunvollständigkeit (insbesondere nach fünf Jahren) entsprechend erhöht. Der Effektschätzer ist jeweils für die Nachbeobachtungszeit von einem und drei Jahren als präzise zu betrachten, dagegen für die Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren als ungenau, da das 95 %ige CI auch eine relevante Risikoreduktion beinhaltet. Die Evidenzstärke ist für die Nachbeobachtungszeit nach einem Jahr und nach drei Jahren als moderat, nach fünf Jahren als niedrig zu bewerten.

Revaskularisationen

Der Endpunkt Revaskularisationen lässt nur indirekt auf die Endpunkte AP und Herzinfarkt schließen. Das Verzerrungspotenzial entspricht den beiden einzelnen Endpunkten. Die Ergebnisse werden für eine Studie nicht angegeben. Diese Ergebnisse zeigen einen Vorteil zugunsten PCI, sind aber heterogen hinsichtlich der Effektgröße (moderate Heterogenität und Ungenauigkeit). Somit ist die Stärke der Evidenz als niedrig zu bezeichnen.

5.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

5.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche mit 949 Treffern wird auch für die gesundheitsökonomische Bewertung verwendet. Nach der Durchsicht der Titel und der Zusammenfassungen werden 136 Treffer zur weiteren Durchsicht im Volltext ausgewählt. Nach dem Ausschluss von zwölf Mehrfachtreffern werden 124 Publikationen zum Einschluss in die Bewertung überprüft. Es werden vier Publikationen mit gesundheitsökonomischen Bewertungen^{30, 56, 154, 155} zu drei Studien identifiziert. Da die medikamentöse Therapie nur in zwei dieser Studien nach heutigem Standard entsprechend der medizinischen Bewertung des Berichts aktuell ist, werden in der gesundheitsökonomischen Bewertung ausschließlich die Publikationen zu diesen Studien berücksichtigt (Tabelle 19).

Tabelle 19: Ergebnisse der Literaturrecherche zur gesundheitsökonomischen Bewertung

	N Treffer
Ergebnisse der Literaturrecherche	949
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	949
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	268
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	136
Im Volltext bewertete Treffer	136
	N Publikationen
Im Volltext bewertete Publikationen	124
Publikationen mit gesundheitsökonomischer Bewertung	4
In die Bewertung einbezogene Publikationen	2

N = Anzahl.

* Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen.

5.2.2 Beschreibung der Einzelstudien

Die Fragestellung, Studienmethodik sowie die Ergebnisse zu den klinischen Ereignissen werden bei der medizinischen Bewertung der vorliegenden Berichts bereits dargestellt (5.1.4). Im Folgenden werden die Methodik und die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Bewertung beschrieben.

COURAGE^{153, 154}

Methodik

Bei der gesundheitsökonomischen Analyse werden ausschließlich die direkten medizinischen Kosten für die Krankenhausbehandlung, für die ambulante Versorgung und für die Medikation betrachtet. Der Ressourcenverbrauch wird prospektiv festgehalten.

Die Kosten der Krankenhausbehandlungen werden anhand der DRG des US-Medicare-Programms mit durchschnittlichen Kostengewichtsrelationen berechnet. Die Kosten der ambulanten Versorgung (Arztpraxis- und Hausbesuche, Krankenschwesterbetreuung, Rehabilitationsmaßnahmen, Ischämieuntersuchungen) werden aus der entsprechenden Gebührenordnung von Medicare abgeleitet. Die Kosten der Medikamente basieren auf den im Red Book (Verzeichnis von Arzneimitteln in den USA) aufgelisteten durchschnittlichen Großhandelspreisen. Für die Abschätzung der Lebenszeitkosten wird der Kostenunterschied zwischen den Gruppen der letzten zwei Studienjahre sowie die durchschnittlichen jährlichen Medicare-Ausgaben pro Patient (5.219 USD für 2004) verwendet. Es wird angenommen, dass der in der Studie beobachtete Trend für klinische Ereignisse noch zwei Jahre andauert und dann verloren geht. Alle Kosten nach dem ersten Jahr werden mit 3 % jährlich diskontiert. Die Kosten werden in USD berechnet. Als Basisjahr der Kostenbetrachtung wird 2004 angegeben.

Im Rahmen der Bewertung wird eine IKER für PCI mit optimaler medikamentöser Therapie versus alleinige optimale medikamentöse Therapie pro gewonnenem Lebensjahr sowie pro gewonnenem QALY errechnet. Die alters- und geschlechtsspezifisch verlorenen Lebensjahre werden aus den Kaplan-Meier-Kurven der Studie mithilfe der Daten aus der Framingham Heart Study ermittelt, der Gesundheitsstatus wird aus dem Seattle Angina Questionnaire geschätzt. Zur Abschätzung der 95 %igen Konfidenzintervalle wird bei den Berechnungen die Bootstrapping-Methode mit 5.000 Wiederholungsziehungen eingesetzt.

Sensitivitätsanalysen werden zur Untersuchung des Einflusses auf die Ergebnisse von Änderungen in gewonnenen Lebensjahren und in gewonnenen QALY durchgeführt. Die Änderungen in allen bei der Berechnung der IKER eingesetzten Parameter werden in einer Wahrscheinlichkeitsanalyse getestet. Die Unterschiede zwischen den Gruppen in Kosten und in QALY werden mithilfe einer Monte-Carlo-Simulation abgebildet. Es wird außerdem eine IKER pro Patient mit relevanter Verbesserung in der Häufigkeit der AP bzw. in der Funktionsfähigkeit oder in der Lebensqualität berechnet.

Ergebnisse

Für die gesundheitsökonomische Bewertung können die Daten zum Ressourcenverbrauch für alle randomisierten Patienten einbezogen werden.

Die kumulativen Kosten pro Patient bis zum Studienablauf (Median 4,6 Jahre) liegen signifikant höher in der PCI- als in der Kontrollgruppe (34.843 USD versus 24.718 USD), die Kostendifferenz beträgt 10.125 USD (95 % CI: 8.082 USD bis 12.167 USD). Bei der Betrachtung von Einzelposten sind die Kosten der Krankenhausbehandlung wegen Revaskularisationen in der PCI-Gruppe ebenfalls signifikant höher (14.901 USD versus 4.368 USD; $p < 0,05$), die Medikamentenkosten dagegen signifikant niedriger (3.418 USD versus 3.573 USD, $p < 0,05$). Die Kosten der ambulanten Versorgung und die Kosten nicht-kardiovaskulärer Krankenhausbehandlung unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Alternativen (7.025 USD versus 6.933 USD und 9.499 USD versus 9.844 USD; jeweils $p > 0,05$). Die geschätzten kumulativen Lebenszeitkosten pro Patient sind bei PCI ebenfalls etwas höher (99.820 USD versus 90.370 USD), die Kostendifferenz beträgt 9.450 USD (95 % CI: 6.729 USD bis 12.173 USD).

Die errechnete IKER für PCI mit optimaler medikamentöser Therapie versus alleinige optimale medikamentöse Therapie beträgt 299.518 USD pro gewonnenem Lebensjahr im Studienverlauf und 206.229 USD pro gewonnenem QALY (angenommener Unterschied zugunsten der PCI entsprechend 0,0338 und 0,0491; keine Angaben zur Signifikanz). Die entsprechende IKER in der Lebenszeit beträgt 262.116 USD pro gewonnenem Lebensjahr und 168.019 USD pro gewonnenem QALY (angenommener Unterschied zugunsten der PCI entsprechend 0,036 und 0,056; ebenfalls keine Angaben zur Signifikanz). In der Bootstrapping-Methode mit einem Schwellenwert von 50.000 USD pro gewonnenem Lebensjahr bzw. pro gewonnenem QALY wird die PCI im Studienverlauf bei keiner der Wiederholungsziehungen dominiert.

In der Sensitivitätsanalyse mit Änderungen in gewonnenen Lebensjahren und in gewonnenen QALY wird geschätzt, dass zum Erreichen des Schwellenwerts von 50.000 USD für diese Parameter die Verbesserung durch PCI 0,38 gewonnene Lebensjahre oder 0,60 gewonnene QALY betragen sollte. Bei der Modellierung des Einsatzes der Medikamente-freisetzenden Stents wird die PCI in der Bootstrapping-Methode mit einem Schwellenwert von 50.000 USD pro gewonnenem Lebensjahr im Studienverlauf nur bei 1 % der Wiederholungsziehungen dominiert. In der Wahrscheinlichkeitsanalyse wird das durch PCI gewonnene QALY in Höhe von 0,5 bis -0,5 und die Zusatzkosten von 4.000 USD bis 16.000 USD geschätzt. Die IKER pro Patient mit relevanter Verbesserung in der Häufigkeit der Angina- bzw. in der Funktionsfähigkeit oder in der Lebensqualität beträgt entsprechend 154.580 USD, 112.876 USD und 124.233 USD.

BARI-2D⁵⁶

Methodik

Die Daten zu ökonomischen Endpunkten stammen aus 46 von 49 der beteiligten Zentren, an denen 2.246 (95 %) von insgesamt 2.368 Patienten randomisiert werden. Bei den Patienten wird sich alle drei Monate nach der Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen (Krankenhauseinweisungen, ambulante Arztbesuche und Untersuchungen, Medikamentenanwendung) erkundigt.

Die Kosten der medizinischen Behandlung für jeden Patienten werden entsprechend den standardisierten Kostengewichtsrelationen für die in Anspruch genommenen Leistungen gemessen. Für die Krankenhausbehandlungen werden die DRG von 2007 verwendet (ggf. mit nationalem Konvertierungsfaktor). Für die Kosten der ambulanten Arztbesuche und Untersuchungen wird die Liste von Medicare von 2007 eingesetzt. Die Kosten der Medikamentenanwendung werden mithilfe der durchschnittlichen Großhandelspreise für 2007 errechnet. Indirekte Kosten werden nicht berücksichtigt. Außerdem werden der Ressourcenverbrauch und die kumulativen Kosten für die Zeit nach dem

Studienabschluss geschätzt. Die Kosten werden in USD von 2007 ausgedrückt und mit 3 % jährlich diskontiert.

Mithilfe der ermittelten Kosten und Studienergebnisse für die klinischen Endpunkte wird eine IKER für Revaskularisation mit optimaler medikamentöser Therapie versus alleinige optimale medikamentöse Therapie (getrennte Daten für PCI-Strata liegen vor) pro gewonnenem Lebensjahr nach dem Intention-to-treat Prinzip errechnet. Für die Abschätzung der Sterberate nach der Studienperiode werden die Kaplan-Meier-Kurven für die Studienperiode sowie die alters-, geschlechts- und nationalitäts-spezifische Sterbetafel für die USA von 2007 verwendet. Es wird dabei angenommen, dass sich die in der Studie beobachtete Sterberate nach dem Studienabschluss fortsetzt. Bei den Berechnungen wird die Bootstrapping-Methode mit 1.000 Wiederholungsziehungen angewendet.

In der Sensitivitätsanalyse werden die Krankenhausabrechnungen für Krankenhausaufenthaltskosten sowie die im Internet gelisteten Preise (drugstore.com) für Medikamentenkosten eingesetzt. Zusätzlich wird eine IKER pro gewonnenem QALY berechnet, wobei ein QALY mithilfe mehrerer indirekter Parameter der Studie (Parameter in der Publikation aufgelistet; die Zahlen werden nicht präsentiert) geschätzt wird. Darüber hinaus werden weitere verschiedene klinische und gesundheitsökonomische Annahmen in der Sensitivitätsanalyse getestet.

Ergebnisse

Die Daten für mehrere Patienten stehen aus verschiedenen Gründen (Rücktritt, Loss-to-follow-up) in den Nachuntersuchungen, insbesondere nach zwei Jahren, nicht zur Verfügung (genaue Angaben in der Publikation fehlen).

Die kumulativen Kosten pro Patient bis zum Studienablauf nach vier Jahren liegen signifikant höher in der PCI- als in der Kontrollgruppe (73.400 USD versus 67.800 USD; $p < 0,001$), die Kostendifferenz beträgt 5.700 USD. Bei der Betrachtung von verschiedenen Einzelposten sind die Kosten der Krankenhausbehandlung ebenfalls in der PCI-Gruppe signifikant höher (35.400 USD versus 28.600 USD; $p < 0,001$). Die Medikamentenkosten (28.800 USD versus 30.100 USD, $p = 0,06$), die Kosten der ambulanten Versorgung, einschließlich der Arztbesuche (5.200 USD versus 5.000 USD, $p = 0,49$), der Krankenschwesterbetreuung/Rehabilitationsmaßnahmen (900 USD versus 300 USD, $p = 0,10$) und der Untersuchungen (3.200 USD versus 3.700 USD, $p = 0,12$) unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Alternativen. Die Kosten jeder Strategie und der Kostenunterschied zwischen den Strategien (jeweils pro Patient) fallen in der Sensitivitätsanalyse noch höher aus, wenn Krankenhausabrechnungen für die Krankenhausaufenthaltskosten eingesetzt werden.

Beim angenommenen Unterschied in Lebensjahren zugunsten der alleinigen optimalen medikamentösen Therapie (3,58 versus 3,65; keine Angaben zur Signifikanz) zeigt sich nach den Berechnungen der IKER eine Dominanz der alleinigen optimalen medikamentösen Therapie. Die ermittelte Dominanz wird bei 99,9 % der Wiederholungsziehungen mit einem Schwellenwert von 50.000 USD pro gewonnenem Lebensjahr in der Bootstrapping-Methode beobachtet.

Die geschätzten kumulativen Lebenszeitkosten pro Patient sind bei PCI etwas niedriger (237.900 USD versus 238.100 USD), ebenso die geschätzten Überlebensjahre (13,70 versus 14,03). Die Auswertung zeigt eine IKER von 600 USD pro gewonnenem Lebensjahr und eine Dominanz der alleinigen optimalen medikamentösen Therapie bei 95 % der Wiederholungsprobenahmen. Die Ergebnisse der Bewertung ändern ihre Richtung auch bei Auswertungen für QALY nicht (3,221 in der PCI- versus 3,248 in der Kontrollgruppe im Studienverlauf) sowie in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für verschiedene klinische und gesundheitsökonomische Annahmen.

5.2.3 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die gesundheitsökonomische Analyse schließt Ergebnisse von zwei Studien überwiegend mit den Daten aus klinischen Zentren in den USA ein. In beiden Fällen stützen sich die Kostenrechnungen auf die Kostengewichtsrelationen aus den DRG, den Medicare-Preisen für die ambulante Versorgung und den durchschnittlichen Großhandelspreisen der Medikamente. Die Bezugsjahre für die Kostennahmen sind unterschiedlich (2004 bzw. 2007). Die kumulativen Kosten bis zum Studienverlauf pro Patient sind in der BARI-2D-Studie im Vergleich zur COURAGE-Studie mehr als zweimal so hoch. Diese Tendenz zwischen den Studien bleibt bei der genauen Betrachtung der Kostenaufteilung für die Krankenhausbehandlung, die ambulante Versorgung und die Medikamentenversorgung erhalten.

Somit sind die Kostenschätzungen aus den Studien inkonsistent und nicht direkt auf die Kosten in Deutschland übertragbar. Auch die kumulativen Lebenszeitkosten pro Patient sind in der BARI-2D-

Studie im Vergleich zur COURAGE-Studie mehr als zweimal so hoch. Es werden für diese Berechnungen mehrere in klinischen Studien nicht-geprüfte Annahmen verwendet. Die angenommenen Unterschiede in gewonnenen Lebensjahren und in gewonnenen QALY pro Patient sind nicht durch die Studiendaten belegt (nicht signifikant). Außerdem wird ein QALY mithilfe indirekter Parameter und darüber hinaus für ein unvollständiges Patientenkollektiv ausgerechnet. Das macht eine eigene gesundheitsökonomische Modellierung ausschließlich mit den in den Studien geprüften Annahmen (signifikanter Unterschied) und mit Kostendaten aus Deutschland notwendig.

Tabelle 20: Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Studien

Studie (FU)	Kosten bis zum Studienverlauf, USD (PCI vs. MTh)	Lebensjahre im Studienverlauf (PCI vs. MTh)	IKER USD/J.	QALY im Studienverlauf (PCI vs. MTh)	IKER USD/QALY
COURAGE (4,6 J.)	34.843 vs. 24.718	4,15 vs. 4,12	299.518	3,56 vs. 3,51	206.229
BARI 2D (4 J.)	73.400 vs. 67.800	3,58 vs. 3,65	Domin	3,221 vs. 3,248	Domin
Studie (FU)	Kumulative Lebenszeitkosten, USD (PCI vs. MTh)	Lebenserwartung (PCI vs. MTh)	IKER USD/J.	QALY-adjustierte Lebenserwartung (PCI vs. MTh)	IKER USD/QALY
COURAGE (4,6 J.)	99.820 vs. 90.370	12,26 vs. 12,22	262.116	9,95 vs. 9,89	168.019
BARI 2D (4 J.)	237.900 vs. 238.100	13,70 vs. 14,03	600	Keine Angaben	–

Alle Angaben pro Patient. Das Durchschnittsalter der Patienten in den beiden Studien beträgt jeweils 62 Jahre. Domin = Dominiert (PCI wird von MTh dominiert). FU = Follow-up. IKER = Inkrementelle Kostenwirksamkeitsrelation. J. = Jahr. MTh = Medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention bei optimaler medikamentöser Therapie. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr. USD = US-Dollar.

5.2.4 Gesundheitsökonomische Modellierung

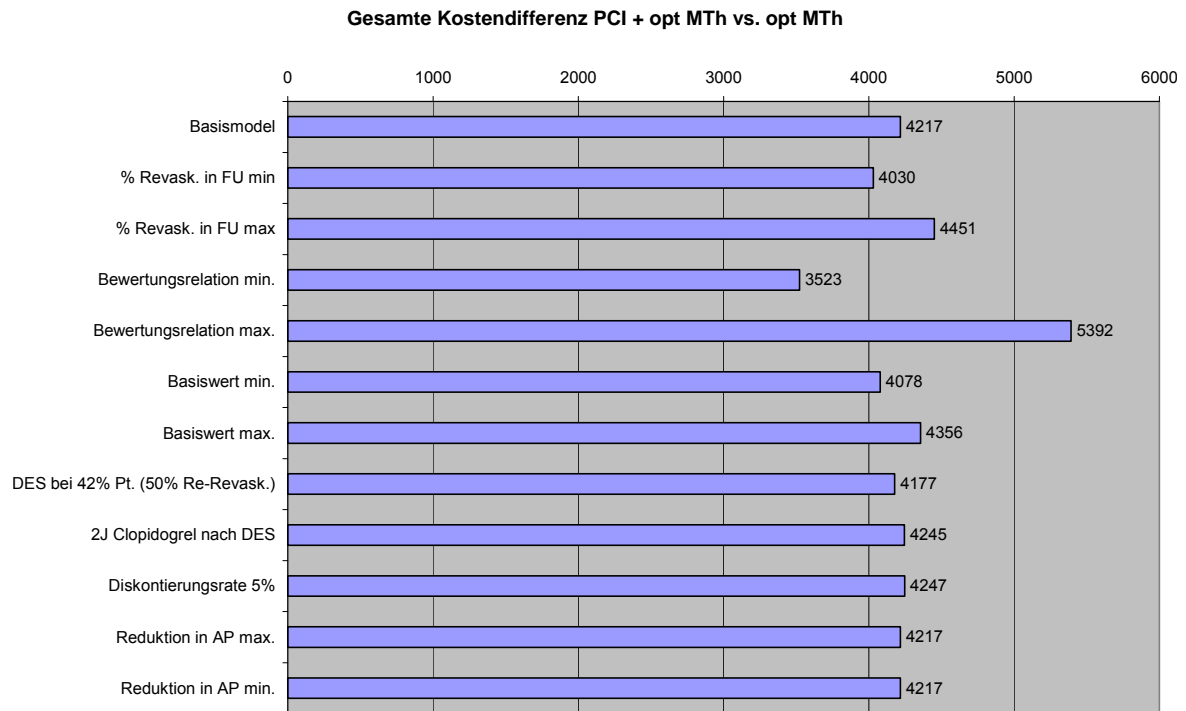
Es werden in der PCI-Gruppe laut Angaben aus den in die Metaanalyse einbezogenen Studien anfänglich insgesamt ca. 96 % der randomisierten Patienten revaskularisiert; davon erhalten ca. 91 % (bzw. 87 % aller randomisierten Patienten) zumindest einen Stent. Medikamente-freisetzende Stents werden in den Studien bei ca. 5 % eingesetzt. Im Studienverlauf werden 18 % der Patienten in der PCI-Gruppe wiederholt revaskularisiert. In der Kontrollgruppe erhalten insgesamt ca. 25 % der Patienten im Laufe der Studie eine Revaskularisation. Die gesamte Differenz in der Revaskularisationsrate beträgt somit 89 %.

Bei einem Basisfallwert von 3.000 Euro mit einer durchschnittlichen Bewertungsrelation von 1,56 liegen die Kosten für eine PCI bei 4.680 Euro. Die durchschnittlichen mit einer PCI ohne Einsatz von Medikamente-freisetzenden Stents durch den Unterschied in der Revaskularisationsrate hervorgerufenen Zusatzkosten betragen 4.165 Euro pro Patient. Bei Zusatzkosten für einen Medikamente-freisetzenden Stent in Höhe von 470 Euro und den darauffolgenden durchschnittlichen Jahrestherapiekosten für Clopidogrel in Höhe von 562 Euro werden die entsprechenden jährlichen Kosten pro Intervention auf 1.032 Euro geschätzt. Bei der Berücksichtigung einer 5 %igen Anwendungshäufigkeit von Medikamente-freisetzenden Stents werden die durchschnittlichen Zusatzkosten auf 52 Euro pro Patient geschätzt.

Der durchschnittliche Unterschied in den Gesamtkosten pro Patient beträgt somit 4.217 Euro. Im Laufe von fünf Jahren werden im Durchschnitt in der PCI-Gruppe zusätzlich ca. 0,17 Jahre pro Patient frei von AP-Anfällen sein. Das führt zu einem IKER-Wert von 24.805 Euro pro Lebensjahr eines Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen.

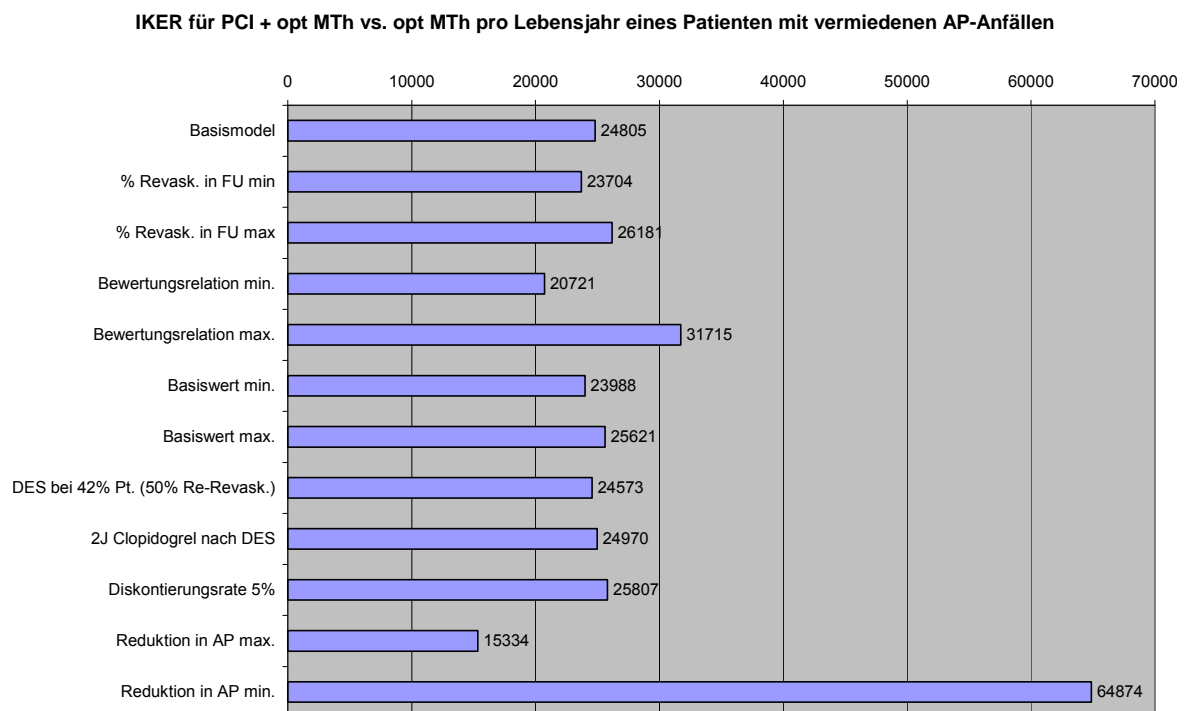
In der Sensitivitätsanalyse zeigen die Variationen in den Bewertungsrelationen den größten Einfluss auf die durchschnittliche Kostendifferenz pro Patient zwischen den Behandlungsalternativen: 5.392 Euro bei einer Bewertungsrelation von 2,0 Punkten und 3.523 Euro bei einer Bewertungsrelation von 1,3 Punkten. Bei der Sensitivitätsanalyse für die IKER wird der größte Einfluss auf diesen Parameter durch Änderungen in der Rate von Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen anhand der 95 % CI der Metaanalyse festgestellt. Der entsprechende Wert für die IKER variiert zwischen 15.334 Euro und 64.874 Euro für einen Patienten mit innerhalb eines Jahres vermiedenen AP-Anfällen.

Die Evidenzstärke für die errechnete IKER pro Lebensjahr eines Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen ist aufgrund des erhöhten Verzerrungspotenzials und der Ungenauigkeit des Effektschätzers für den Endpunkt AP vermindert und wird als moderat eingestuft.



AP = Angina Pectoris. DES = Medikamente-freisetzende Stents. FU = Follow-up. J = Jahre. Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention. Pt = Patienten. Revask. = Revaskularisationen.

Abbildung 13: Gesamte Kostendifferenz zwischen PCI vs. alleinige optimale medikamentöse Therapie nach vier Jahren, Sensitivitätsanalyse



AP = Angina Pectoris. DES = Medikamente-freisetzende Stents. FU = Follow-up. J. = Jahr. Opt MTh = Optimale medikamentöse Therapie. PCI = Perkutane koronare Intervention. Pt = Patienten. Revask. = Revaskularisation.

Abbildung 14: Inkrementelle Kostenwirksamkeitsrelation zwischen PCI und alleiniger medikamentöser Therapie nach vier Jahren, Sensitivitätsanalyse

5.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Die 949 Treffer der Literaturrecherche werden auch für die Bewertung der ethischen, sozialen und juristischen Aspekte verwendet. Nach der Durchsicht der Titel und der Zusammenfassungen sowie nach dem Ausschluss von Mehrfachtreffern werden 124 Publikationen zum Einschluss in die Bewertung überprüft. Es wird durch die Literaturrecherche sowie durch die anschließende Handsuche keine Publikation zu ethischen, sozialen oder juristischen Aspekten im Rahmen der Anwendung der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler AP identifiziert (Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse der Literaturrecherche zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten

	N Treffer
Ergebnisse der Literaturrecherche	949
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	949
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	268
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	136
Im Volltext bewertete Treffer	136
	N Publikationen
Im Volltext bewertete Publikationen	124
In die Bewertung einbezogene Publikationen	0

N = Anzahl.

* Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen.

6 Diskussion

6.1 Medizinische Bewertung

6.1.1 Methodische Aspekte

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

Literaturrecherche

Für den vorliegenden HTA-Bericht werden eine systematische Recherche in den wichtigsten medizinischen Datenbanken sowie eine Handsuche durchgeführt, dabei wird die Suchstrategie sehr breit angelegt. Durch die doppelte Studienidentifikation, zum einen durch die eigene Recherche und zum anderen durch die identifizierten systematischen Übersichten, kann mit recht großer Sicherheit vom Finden aller publizierten Studien ausgegangen werden. Ein systematischer Fehler, der durch fehlende Berücksichtigung von nicht publizierten Studien entstanden sein könnte (sogenannte Publikationsbias), ist allerdings nicht auszuschließen.

Außerdem wäre ein Publikationsbias durch das Sponsoring der Studien oder die unterschiedliche Fach- und Institutszugehörigkeit der jeweiligen Autoren denkbar. Obwohl die Finanzierung der Studien zum Teil mit Unterstützung der Hersteller erfolgt, werden in allen Studien Maßnahmen zur Vermeidung des Einflusses der Industrie eingesetzt und beschrieben, so dass das entsprechende Risiko als eher gering einzuschätzen ist.

Systematische Übersichten

Die für die Technologiebewertung einbezogenen systematischen Übersichten sollen alle relevanten Studien identifizieren, das Verzerrungspotenzial dieser Studien abschätzen und eine Informationssynthese mit adäquaten Methoden durchführen. Zur Abschätzung des Verzerrungspotenzials der systematischen Übersichten wird im vorliegenden Bericht ein Bewertungsinstrument in Anlehnung an Oxman-Guyatt eingesetzt.

Was die Identifikation aller relevanten Studien betrifft, kann insgesamt von einem relativ sicheren Studienpool ausgegangen werden. Dies kann folgenderweise begründet werden: eine gute Recherche-strategie in den meisten systematischen Übersichten, eine Überlappung des identifizierten Studienpools und eine fehlende Identifikation von in diesen Übersichten nicht berücksichtigten Studien durch die Recherche des vorliegenden Berichts (Recherchezeitraum ab 2004).

Mangelhaft ist in allen, bis auf zwei, systematischen Übersichten die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien. Es bleibt somit unklar, ob in die mit adäquaten Methoden in allen systematischen Übersichten durchgeführten Informationssynthesen auch verzerrte Ergebnisse der methodisch schwachen Studien eingeflossen sind.

Die Problematik der Qualität von in die vorliegende Bewertung einbezogenen systematischen Übersichten fällt allerdings durch die eingeschränkte Anwendbarkeit der Ergebnisse aus diesen Übersichten auf die heutige Situation in Deutschland (vorhandene Änderungen in PCI-Prozeduren und in Kriterien der optimalen medikamentösen Therapie) nicht so stark ins Gewicht.

Primäre Studien

Alle drei eingeschlossenen Studien werden von den Autoren als RCT angegeben. Genaue Angaben zum Prozess der Patienteneinteilung in die Studiengruppen finden sich allerdings nur in einer Studienpublikation. In allen Studien wird die Randomisierung im Block-Design je nach klinischem Zentrum durchgeführt, was einerseits die Gruppenvergleichbarkeit erhöht, andererseits, insbesondere in kleinen Zentren, die Freiheitsgrade der Patientenzuteilung in die Gruppen und somit ihre Zufälligkeit mindert.

Die Höhe der zu erwartenden Effekte in den Studien ist ziemlich klein, dafür ist die rekrutierte Patientenzahl relativ groß. Die Angaben zur Kalkulation der Teilnehmerzahl in den Studien sind jedoch

nicht ausreichend, um die Angemessenheit der einbezogenen Patientenzahl zum Nachweis der Primärhypothese genau abzuschätzen. Die statistische Power aller Studien wird lediglich entsprechend der tatsächlich rekrutierten Patientenzahl zurückgerechnet. Es ist zu erwähnen, dass die Studienpublikationen Schwierigkeiten bei der Rekrutierung der Patienten angeben.

Die RCT vermindern durch die zufällige Patientenzuordnung für die eine oder andere Intervention unterschiedliche Patientencharakteristika der Studiengruppen. In den Studien sind die beiden Therapiegruppen hinsichtlich der angegebenen Ausgangscharakteristika der Patienten ausgeglichen (in der BARI-2D-Studie fehlen getrennte Angaben für die PCI-Strata). In jeder Studie wird jedoch zumindest ein signifikant unterschiedlicher Parameter zwischen den Studiengruppen genannt, d. h. einige Studienergebnisse können diesen Unterschieden zugeschrieben werden (Selektionsbias). Eine Ergebnisverzerrung durch Selektionsbias kann allerdings durch nicht beschriebene Parameter der Ausgangscharakteristika verursacht werden.

Ein sehr wichtiges methodisches Problem der Studien ist eine fehlende Verblindung der Patienten. Durch die eigenen Präferenzen (Wirksamkeitsüberschätzung und/oder Unterschätzung der Nebenwirkungen einer erfolgsversprechenden Therapie) können Patienten die durchzuführende Intervention zumindest zum Teil beeinflussen. In der BARI-2D-Studie werden einerseits z. B. trotz der geplanten Durchführung zugeteilter Revaskularisationen innerhalb von vier Wochen nach der Randomisierung innerhalb dieses Zeitraums nur 75 % der Patienten revaskularisiert. Andererseits werden in diesem Zeitraum bereits 3 % der Patienten in der Kontrollgruppe revaskularisiert und innerhalb der ersten sechs Monate bereits 13 % der Patienten. Dies kann dazu führen, dass selektiv eher Patienten mit niedrigerem Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse in der PCI-Gruppe eine Revaskularisation im geplanten Zeitraum ablehnen, dagegen eher Patienten mit höherem Risiko in der Kontrollgruppe revaskularisiert werden. Der beschriebene Effekt mildert den tatsächlichen Unterschied zwischen den Interventionen.

Außerdem kann das Wissen über die Intervention entweder zu einem höheren Sicherheits- oder Unsicherheitsgefühl führen und folglich die Schmerzwahrnehmung und ggf. die Reinterventionschwelle beeinflussen, was besonders für den subjektiven Endpunkt AP relevant ist. Der beschriebene Effekt kann durch die in den Studien vorgenommene verblindete Datenerhebung und -auswertung nicht beseitigt werden.

Die Unvollständigkeit des Follow-up (d. h. einige Patienten treten aus der Studie aus) kann 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 (sogenannter Attrition Bias). In allen Studien werden die klinischen Endpunkte in der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse mit zum Teil erheblicher Datenunvollständigkeit bei langfristiger Nachbeobachtung oder für einen durchschnittlichen Zeitraum der Nachbeobachtung präsentiert (d. h. Patienten mit verschiedenen Nachbeobachtungszeiten). Solche Ergebnisse sind weniger aussagekräftig als die Ergebnisse für alle Patienten für eine bestimmte Nachbeobachtungszeit. Resultate für bestimmte Nachbeobachtungszeiten werden ausschließlich für den Endpunkt AP präsentiert. Es wird dabei eine erhebliche Unvollständigkeit der Patientenbeteiligung sogar bei relativ kurzfristigen Nachbeobachtungszeiten dokumentiert.

Die durchgeführten Studien sind nicht gleich in Bezug auf das untersuchte Patientenkollektiv (ausschließlich Patienten nach Herzinfarkt in der OAT-Studie, Diabetiker in der BARI-2D-Studie) und die durchgeführten Interventionen (z. B. der Anteil der Interventionen mit dem Einsatz Medikamentefreisetzender Stents oder die Anwendungshäufigkeit von verschiedenen Medikamenten). Deswegen sind die aus diesen Studien ermittelten Effekte nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Die festgestellte signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der OAT- und denen der COURAGE-Studie für den Endpunkt Revaskularisation in der Nachuntersuchung kann durch solche Differenzen erklärt werden. Fehlende Daten zu diesem Endpunkt für die PCI-Gruppe der PCI-Strata aus der BARI-2D-Studie erschweren die Interpretation der Ergebnisse.

Informationssynthese

Die Validität der in vorliegender Analyse durchgeführten Informationssynthese hängt in erster Linie von der Validität der einzelnen Studien ab. Außerdem kann die Kombination von Ergebnissen der Studien mit etwas unterschiedlichen Studienpopulationen und Technologiemodifikationen trotz angewendetem Random-effect-Modell der Metaanalyse die kombinierten Effektschätzer geringfügig beeinflussen.

6.1.2 Interpretation der Ergebnisse

Die vorliegende Bewertung ergibt, dass beim routinemäßigen zusätzlichen Einsatz der PCI bei optimaler medikamentöser Therapie im Vergleich zur alleinigen optimalen medikamentösen Therapie der Anteil von Patienten mit AP-Anfällen nach einem und nach drei Jahren reduziert wird. Dabei ist eine Risikoreduktion für diese Ereignisse von bis zu 27 % bzw. 28 % möglich, was in absoluten Zahlen eine Vermeidung von AP-Anfällen bei bis zu 9 % bzw. 7 % der Patienten ausmacht. Zusätzlich verbessert PCI bis einschließlich für zwei Jahre die Stabilität der AP und reduziert ihre Häufigkeit. Nach fünf Jahren ist dieser Effekt nicht mehr belegt, obwohl eine Risikoreduktion von bis zu 25 % und damit eine Vermeidung von AP-Anfällen in absoluten Zahlen bei bis zu 6 % der Patienten (nach Angaben der ermittelten CI) nicht auszuschließen ist.

Die fehlende Verblindung der Patienten in den Studien kann, wie bei der Diskussion der methodischen Aspekte beschrieben, einerseits durch die Ablehnung der zugewiesenen Intervention zur Minderung des Effekts, andererseits durch die Subjektivität der Schmerzwahrnehmung zur Steigerung des Effekts für den Endpunkt AP führen. Darüber hinaus lässt sich durch die dokumentierte hohe Datenunvollständigkeit, insbesondere nach fünf Jahren sowie durch die Ungenauigkeit des ermittelten Effekts nach fünf Jahren, die Stärke der Evidenz für den Endpunkt AP nach einem Jahr und nach drei Jahren als moderat, nach fünf Jahren nur als niedrig einstufen.

Ergebnisse für AP-Anfälle in der COURAGE- und der OAT-Studie sind ähnlich trotz der unterschiedlichen Patientengruppen. Die Risikoreduktion der AP-Anfälle bei Diabetikern kann sich von der Risikoreduktion bei anderen Patientengruppen unterscheiden, da Diabetiker keine oder eine verringerte Wahrnehmung einer AP aufweisen. Entsprechende Daten zu Diabetikern aus der BARI-2D-Studie fehlen jedoch.

Für keinen der weiteren untersuchten klinischen Endpunkte kann im Rahmen der vorliegenden Bewertung ein Effekt des zusätzlichen Einsatzes von PCI bei optimaler medikamentöser Therapie nachgewiesen werden, obwohl dies zum Teil theoretisch durch die Abweichungen von den zugewiesenen Interventionen erklärt werden könnte. Die ermittelten Effekte sind ziemlich genau und kaum durch die Vermeidung des genannten Verzerrungspotenzials relevant beeinflussbar. Damit kann die Stärke der Evidenz für die Endpunkte Tod, Tod kardialer Ursache, Herzinfarkt und Schlaganfall als hoch bezeichnet werden. Die Evidenz aus dem kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt sowie aus dem kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder Schlaganfall ist indirekt in Bezug auf alle einzelnen Komponenten und ist somit nur als moderat stark anzusehen. Da die Daten für schwere Herzinsuffizienz nur aus einer Studie stammen, wird die Stärke der Evidenz für diesen Endpunkt als moderat und für den kombinierten Endpunkt Tod oder Herzinfarkt oder schwere Herzinsuffizienz als niedrig betrachtet. Für alle diese Endpunkte kann die Anwendbarkeit der ermittelten Evidenz als hoch bezeichnet werden.

Der beschriebene Effekt des routinemäßigen zusätzlichen Einsatzes von PCI bei optimaler medikamentöser Therapie auf die Rate der AP-Anfälle spiegelt sich in der Reduktion der kumulativen Revaskularisationsrate in der Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren nach der zugewiesenen Intervention wieder. Im Durchschnitt werden im Laufe von fünf Jahren ca. 27 % bis 30 % der Patienten auch bei geplanter alleiniger medikamentöser Therapie aufgrund anhaltender bzw. sich verschlechterter AP-Symptomatik und weiterer in den Studien definierten Kriterien doch revaskularisiert, was bei der entsprechenden Entscheidung ebenfalls im Auge behalten werden sollte. Der revaskularisierte Patientenanteil kann sich – wie aus den Studiendaten hervorgeht – bei verschiedenen Patientengruppen (unselektierte Patienten, Diabetiker, Patienten nach Herzinfarkt) etwas unterscheiden.

Trotz der Anwendung von optimaler medikamentöser Therapie nach den aktuell geltenden Leitlinien in den berücksichtigten Studien, kann die Anwendbarkeit der ermittelten Evidenz für die Endpunkte AP

und Revaskularisationen nur als moderat bezeichnet werden. Ein Grund dafür ist ein niedriger Anteil von PCI mit dem Einsatz von Medikamente-freisetzenden Stents in zwei zur Bewertung dieser Endpunkte einbezogenen Studien (3 % und 7 %). Bei diesem Anteil von Medikamente-freisetzenden Stents in den Studien leiden trotz optimaler medikamentöser Therapie ca. 20 % bis 25 % der Patienten weiter an AP und eine wiederholte Revaskularisation wird bei ca. 18 % der Patienten notwendig. Der Einsatz von Medikamente-freisetzenden Stents kann im Vergleich zu unbeschichteten Stents die AP-Symptomatik verbessern und dadurch die Ischämie bedingte Revaskularisationsrate deutlich reduzieren^{49, 51}. Lediglich die BARI-2D-Studie verwendet einen zur heutigen Situation in Deutschland annähernd ähnlichen Anteil von Medikamente-freisetzenden Stents in Höhe von 35 % (42 % in Deutschland 2009¹⁹). Die vorliegenden Ergebnisse für alle untersuchten Endpunkte dieser Studie zeigen keine deutliche Tendenz im Vergleich zu den beiden anderen Studien. Zwar fehlen Daten für AP-Anfälle und für Revaskularisationsrate in der PCI-Gruppe der BARI-2D-Studie, diese wären jedoch aufgrund fehlender bzw. verringerter Wahrnehmung einer AP bei Diabetikern auf unselektierte KHK-Patienten auch kaum übertragbar.

Die ermittelten Ergebnisse sind nur auf Patienten mit stabiler AP übertragbar, für die PCI in Frage kommt. Bei Patienten mit stabiler AP mit starker ausgeprägter KHK (z. B. Dreifäßkrankheit) sollte über den Nutzen einer Bypass-Operation nachgedacht werden. Die Bewertung dieses Verfahrens ist allerdings keine Fragestellung des vorliegenden Berichts.

6.2 Ökonomische Bewertung

6.2.1 Methodische Aspekte

Literaturrecherche

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

Ein Publikationsbias kann durch die Beteiligung der Hersteller bei der Finanzierung der Studien oder durch die unterschiedliche Fach- und Institutzugehörigkeit der jeweiligen Autoren entstehen. Es werden allerdings in allen Studien Maßnahmen zur Vermeidung der Einflussnahme der Industrie eingesetzt, so dass das entsprechende Risiko minimal scheint.

Gesundheitsökonomische Studien

Es werden zwei gesundheitsökonomische Studien identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieser Studien ist in der medizinischen Bewertung des Berichts beschrieben. Anhand dieser Bewertung weisen die beiden RCT einige methodische Limitationen auf.

Einer der wichtigsten Punkte ist, dass die Patienten in den beiden RCT nicht verblindet sind. Das kann zur Überschätzung der erfolgsversprechenderen bzw. zur Unterschätzung der nebenwirkungsreicheren Therapie und entsprechend zur Ablehnung der zugewiesenen Intervention führen. Ebenso kann das Wissen über die durchgeführte Intervention entweder ein höheres Sicherheitsgefühl oder ein höheres Unsicherheitsgefühl beim Patienten verursachen und folglich die Schmerzwahrnehmung sowie die Schwelle für eine erneute Intervention beeinflussen.

Die Studien bilden ein in den USA 2004 und 2007 geltendes Kostengeschehen ab. Diese Tatsache schränkt sowohl die Übertragbarkeit als auch die Aktualität der Ergebnisse aus den Studien stark ein. Außerdem sind die Kostenschätzungen der Studien inkonsistent, da unter anderem für diese Berechnungen mehrere in klinischen Studien nicht geprüfte Annahmen verwendet werden.

Gesundheitsökonomische Modellierung

Die Vorteile von Modellierungen liegen in der Möglichkeit der Zusammenführung klinischer Evidenz aus verschiedenen Quellen sowie in der Anwendung von aktuellen auf das jeweilige Gesundheitssystem bezogenen Ressourcenverbräuchen 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 Modellaussagen zumindest für das entsprechende Gesundheitssystem.

Die eigene gesundheitsökonomische Modellierung wird ausschließlich mit in den Studien geprüften Annahmen (signifikanter Unterschied) und mit aktuellen Kostendaten aus Deutschland durchgeführt. Damit lassen sich zum großen Teil die Probleme der einzelnen gesundheitsökonomischen Studien vermeiden, wie die fragliche Übertragbarkeit. Die Durchführung einer eigenen Modellierung entsprechend dem Ressourcenverbrauch wird auch von der GRADE-Arbeitsgruppe empfohlen. Teilaspekte des Versorgungsgeschehens, wie z. B. klinische Parameter oder der Anteil der Stents an PCI, lassen sich mit großer Sicherheit aus internationalen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die klinischen Annahmen, die bei der Modellierung angewendet werden, basieren auf den Metaanalysen primärer RCT und sind deshalb von der Validität dieser Studien abhängig. Die methodischen Aspekte zu den eingeschlossenen RCT und entsprechende methodische Limitationen sind bereits bei der Diskussion der medizinischen Bewertung beschrieben worden.

Zur Kostenermittlung werden die G-DRG zu Grunde gelegt. Die Kostenparameter in den G-DRG werden insgesamt aus ca. 200 repräsentativen Krankenhäusern erhoben, die an der Kalkulation zur Weiterentwicklung des G-DRG-Systems teilnehmen. Diese Kosten repräsentieren nur eine Annäherung an die in der Realität anfallenden Kosten, die von Klinik zu Klinik und von Fall zu Fall unterschiedlich ausfallen können.

Die Anwendung klinischer Annahmen aus der aktuellen Metaanalyse der RCT ermöglicht bei der gesundheitsökonomischen Modellierung den höchsten Evidenzgrad (höchste Zuverlässigkeit) aus medizinischer Sicht für die ermittelten Ergebnisse. Außerdem lässt die Verwendung von aktuellen Kostenannahmen für Deutschland von 2011 über die entsprechenden G-DRG eine gute Annäherung an das reale, kontextbezogene kostenseitige Versorgungsgeschehen zum Einsatz der PCI als Zusatzintervention zur optimalen medizinischen Therapie bei Patienten mit stabiler KHK zu.

Da die Kostenentwicklung der Interventionen von mehreren Faktoren, u. a. 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.).

6.2.2 Interpretation der Ergebnisse

Die vorliegende gesundheitsökonomische Analyse ergibt, dass der routinemäßige Einsatz von PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie im Durchschnitt mit 4.217 Euro höheren Kosten pro Patient im Vergleich zur alleinigen optimalen medikamentösen Therapie verbunden ist.

Da pro Patient durch den zusätzlichen Einsatz einer PCI im Laufe von fünf Jahren im Durchschnitt ca. 0,17 Jahre lang AP-Anfälle vermieden werden, führt dies zu einer IKER in Höhe von 24.805 Euro pro Lebensjahr eines Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen.

Schließlich werden in Modellen unsichere Parameter mittels Sensitivitätsanalysen identifiziert und ihr Einfluss auf den Ausgang der Entscheidung zugunsten der unterschiedlichen Alternativen abgeschätzt. Die im Rahmen der Sensitivitätsanalyse überprüften Bewertungsrelationen für PCI beeinflussen den Kostenunterschied erheblich, Änderungen weiterer Parameter zeigen einen geringeren Effekt auf die Differenz der Gesamtkosten. Den größten Einfluss auf die IKER verursachen Änderungen in der Rate von Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen anhand der 95 % CI der Metaanalyse. Der entsprechende Wert variiert zwischen 15.334 Euro und 64.874 Euro pro Lebensjahr eines Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen.

Die Durchschnittsfallkosten für eine PCI werden im Bericht aus den G-DRG für den gesamten stationären Bereich berechnet (sowohl Haupt- als auch Belegabteilungen). Eine getrennte Auswertung für das Belegarztsystem würde das gesamte Kostengeschehen nur marginal beeinflussen. Wegen fehlender Daten werden in der vorliegenden Arbeit die Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen, des Produktivitätsverlusts durch Arbeitsausfall sowie die intangiblen Kosten nicht berücksichtigt, was die gesamtwirtschaftliche Betrachtung des Kostengeschehens einschränkt.

Die alleinige Betrachtung des Patientenanteils mit bzw. ohne AP-Anfälle ist für die gesamte Abschätzung des Ausmaßes der anginösen Symptomatik nicht ausreichend, da andere Dimensionen, z. B. die Häufigkeit und die Stärke dieser Anfälle, nicht berücksichtigt werden. Außerdem kann die ermittelte Evidenz für diesen Endpunkt aufgrund des moderaten (nach einem und nach drei Jahren) und hohen (nach fünf Jahren) Verzerrungspotenzials sowie aufgrund der Ungenauigkeit des Effektschätzers (insbesondere nach fünf Jahren) nach einem und nach drei Jahren als moderat stark und nach fünf Jahren als niedrig stark bezeichnet werden. Somit wird die Evidenzstärke für die errechnete IKER vermindert, obwohl die errechnete Kostendifferenz gegenüber möglichen Änderungen in den Modellannahmen ziemlich robust ist.

Obwohl keine anerkannten Werte für eine Kostenwirksamkeit einer Intervention in Bezug auf vermiedene AP-Anfälle vorliegen, kann die ermittelte IKER (in Höhe von 24.805 Euro) pro Lebensjahr eines Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen auf Basis indirekter Daten nicht als kostenwirksam angesehen werden. Die am häufigsten diskutierten Grenzwerte für gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft beziehen sich auf gewonnene Lebensjahre oder gewonnene QALY und zeigen eine Schwankungsbreite von 17.000 bis 91.000 Euro (2004) pro gewonnenem Lebensjahr¹⁶⁰. Die Vermeidung einer wiederholten Revaskularisation, oft Spiegelung der AP-Symptomatik, wird erst bei zusätzlichen Kosten von unter 8.000 USD kostenwirksam⁵², was deutlich unter dem durch die vorliegende Analyse ermitteltem Wert für vermiedene AP-Anfälle liegt.

6.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Es wird bei der Literaturrecherche sowie durch die Handsuche keine relevante Publikation primär zu ethischen Aspekten beim Einsatz von PCI zusätzlich zu einer optimalen medikamentösen Therapie identifiziert. Deswegen kann über die ethischen Aspekte dieser Intervention nur diskutiert werden.

In Deutschland scheint der Zugang zu verschiedenen PCI-Modifikationen in den letzten Jahren unproblematisch gewesen zu sein, auch wenn ein Ost-West-Gefälle laut Versorgungsdaten zu vermuten ist¹⁸. Bei einem großen Teil der Interventionen kann es sich sogar um Technologiomodifikationen und Indikationen handeln, für die bislang keine Daten aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit vorliegen. Aktuell werden z. B. die Medikamente-freisetzenden Stents aufgrund von Daten über ein erhöhtes Risiko für späte Stentthrombosen vorsichtiger als früher eingesetzt.

Wichtig ist beim Einsatz von verschiedenen Modifikationen der PCI, die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten so wenig wie möglich einzuschränken. Aus dieser Sicht ist die partizipative Entscheidungsfindung in der Patient-Arzt-Beziehung bei der Entscheidung für oder gegen eine PCI von besonderer Bedeutung. Eine informierte Einwilligung der Patienten und eine Dokumentation sind sehr wichtige Aspekte bei der Anwendung von verschiedenen PCI-Modifikationen.

Juristische Implikationen bei vorhandenem oder fehlendem Einsatz der PCI zusätzlich zu einer optimalen medikamentösen Therapie in Deutschland sind nicht zu erwarten. In einigen Ländern laufen allerdings Gerichtsverfahren zu einzelnen Behandlungsfällen mit Einsatz von Medikamente-freisetzenden Stents.

7 Beantwortung der Fragestellung

7.1 Medizinische Bewertung

Der Einsatz der PCI bei optimaler medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler AP hat keinen Zusatzeffekt im Vergleich zur alleinigen optimalen medikamentösen Therapie hinsichtlich untersuchter kritischer Endpunkte: Tod, Tod kardialer Ursache, Herzinfarkt, Schlaganfall (für alle Evidenzstärke hoch), schwere Herzinsuffizienz (Evidenzstärke moderat). Dies gilt ebenfalls hinsichtlich der kombinierten Endpunkte Tod oder Herzinfarkt, Tod oder Herzinfarkt oder Schlaganfall (für beide ist die Evidenzstärke moderat) und Tod oder Herzinfarkt oder schwere Herzinsuffizienz (Evidenzstärke ist niedrig). Die Anwendbarkeit der ermittelten Evidenz ist hoch für alle genannten Endpunkte.

Der Einsatz der PCI bei optimaler medikamentöser Therapie reduziert im Vergleich zur alleinigen optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP den Anteil von Patienten mit AP-Anfällen nach einem und nach drei Jahren (Evidenzstärke moderat). Nach fünf Jahren ist nicht von einer Verminderung der AP-Anfälle auszugehen (Evidenzstärke niedrig). Die Anwendbarkeit der ermittelten Evidenz für diese Endpunkte ist als moderat anzusehen.

Insgesamt werden im Laufe von fünf Jahren ca. 27 % bis 30 % der Patienten bei geplanter alleiniger optimaler medikamentöser Therapie wegen anhaltender oder sich verschlechternder Symptomatik der AP dennoch revaskularisiert.

7.2 Ökonomische Bewertung

Der routinemäßige Einsatz von PCI zusätzlich zu einer optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP liegt im Durchschnitt um 4.217 Euro pro Patient höher im Vergleich zu alleiniger optimaler medikamentöser Therapie. Diese Kostendifferenz ist gegenüber möglichen Änderungen in Modellannahmen ziemlich robust. Nur erhebliche Änderungen der Bewertungsrelationen für PCI beeinflussen den Kostenunterschied wesentlich.

Der routinemäßige Einsatz von PCI zusätzlich zu einer optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP ist mit einer IKER in Höhe von 24.805 Euro pro Lebensjahr eines Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen nicht kostenwirksam im Vergleich zu der alleinigen optimalen medikamentösen Therapie (Evidenzstärke moderat).

7.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Es liegen aktuell keine Hinweise vor, dass der PCI-Einsatz zusätzlich zu der optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP mit ethischen, sozialen bzw. juristischen Konsequenzen verbunden ist.

8 Schlussfolgerungen

Der routinemäßige Einsatz von PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP kann aus medizinischer Sicht zur Reduktion des Anteils von Patienten mit AP-Anfällen nach einem und nach drei Jahren empfohlen werden. Der Empfehlungsgrad ist schwach, da die Evidenzstärke und die Anwendbarkeit der Ergebnisse moderat sind. Eine Reduktion der Raten von Todesfällen, Herzinfarkten, Schlaganfällen und schwerer Herzinsuffizienz ist nicht zu erwarten. Ansonsten sind die PCI bei Patienten mit anhaltender oder sich verschlechternder Symptomatik der AP trotz des Einsatzes optimaler medikamentöser Therapie durchzuführen, dies dürfte im Laufe von fünf Jahren ca. 27 % bis 30 % der Patienten betreffen.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht kann keine Empfehlung für einen routinemäßigen Einsatz von PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP aufgrund fehlender Kostenwirksamkeit gegeben werden.

Aus der vorliegenden Bewertung ergeben sich keine Hinweise auf spezielle ethische, soziale oder juristische Besonderheiten beim routinemäßigen Einsatz von PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei Patienten mit stabiler AP.

9 Literaturverzeichnis

1. Achenbach S. Die Rolle der Kardio-CT im klinischen Alltag – Update 2010 [Role of cardiac CT-angiography in clinical routine – an update 2010]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 2010; 135(39): 1918-1922.
2. Achenbach S, Möhlenkamp S. Erhebliches Potenzial (Leserbrief). *Deutsches Ärzteblatt* 2010; 107(48): A2395.
3. Amann F.W. Koronare Stents. *Therapeutische Umschau* 2003; 60(4): 179-182.
4. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2008; 71(1): 1-40.
5. Angehrn W. Die chronische koronare Herzkrankheit. *Schweiz Med Forum* 2010; 48: 1187-1191.
6. Austin D, Pell JP, Oldroyd KG. Drug-eluting stents: A review of current evidence on clinical effectiveness and late complications. *Scottish Medical Journal* 2008; 53(1): 16-24.
7. BÄK KA. Nationale VersorgungsLeitlinie "Chronische KHK". www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl_khk_lang.pdf (Zugriff: 13.09.2010).
8. Bari 2D Study Group. Baseline characteristics of patients with diabetes and coronary artery disease enrolled in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *American Heart Journal* 2008; 156(3): 528-536.
9. Bari 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *New England journal of medicine* 2009; 360(N24): 2503-2515.
10. Bhatt DL. Interpreting the COURAGE trial. Is medical therapy as good as PCI in stable angina? Two views. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2007; 74(9): 618.
11. Boden WE, Jacobs AK, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Chaitman BR, Mancini J, Dacia M, Bates E, Booth DC, Weintraub WS, O'Rourke RA. Clinical outcomes in women with stable coronary artery disease randomized to optimal medical therapy with or without PCI: Pre-specified subset analysis of the COURAGE trial. *Circulation* 2007; 116([16, Suppl. S]): 538.
12. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk W, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Spertus JA, Shaw L, Chaitman BR, Mancini GB, Berman DS, Gau G, Weintraub WS, COURAGE Trial Co-Principal Investigators and Study Coordinators. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *The American journal of cardiology* 2007; 99(2): 208-212.
13. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk W, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Spertus JA, Shaw L, Chaitman BR, Mancini GBJ, Berman DS, Weintraub WS. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424. American Heart Journal* 2006; 151(6): 1173-1179.
14. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS, COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine* 2007; 356(15): 1503-1516.
15. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Maron DJ, Hartigan PM, Sedlis SP, Dada M, Labedi M, Spertus JA, Kostuk WJ, Berman DS, Shaw LJ, Chaitman BR, Mancini GB, Weintraub WS, COURAGE T, I. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *The American journal of cardiology* 2009; 104(1): 1-4.

16. Boden WE, Teo KK, Hartigan PM, Weintraub WS, Maron DJ, Kostuk WJ, Chaitman BR, Mancini J, Spertus JA, Dada MR, Booth DC, O'Rourke RA. Impact of optimal medical therapy with or without PCI on long-term cardiovascular endpoints in patients with stable coronary artery disease: Tertiary outcomes from the COURAGE trial. *Circulation* 2007; 116([16, Suppl. S]): 538.
17. Bonetti PO, Kaiser C, Zellweger MJ, Grize L, Erne P, Schoenenberger RA, Pfisterer ME, Investigators TIME. Long-term benefits and limitations of combined antianginal drug therapy in elderly patients with symptomatic chronic coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2005; 10(N1): 29-37.
18. Brooks MM, Frye RL, Genuth S, Detre KM, Nesto R, Sobel BE, Kelsey SF, Orchard TJ. Hypotheses, Design and Methods for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *American Journal of Cardiology* 2006; 97(12 Suppl.): 9-19.
19. Bruckenberg E. 22. Herzbericht 2009. www.bruckenberg.de (Zugriff: 14.09.2010).
20. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321(7253): 73-77.
21. Cecil WT, Kasteridis P, Barnes JW, Mathis RS, Patric K, Martin S. A meta-analysis update: percutaneous coronary interventions. *The American journal of managed care* 2008; 14(8): 521-528.
22. Centre for Reviews and Dissemination. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2005; ([2010 Issue 2]): 12005000645.
23. Centre for Reviews and Dissemination. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2007; ([2010 Issue 2]): 12008008025.
24. Centre for Reviews and Dissemination. A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2008; ([2010 Issue 2]): 12008005425.
25. Centre for Reviews and Dissemination. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2008; ([2010 Issue 2]): 12008106285.
26. Centre for Reviews and Dissemination. The effect of drug-eluting stents on intermediate angiographic and clinical outcomes in diabetic patients: insights from randomized clinical trials (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2008; ([2010 Issue 2]).
27. Centre for Reviews and Dissemination. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2009; ([2010 Issue 2]).
28. Centre for Reviews and Dissemination. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2009; (2010 Issue 2).
29. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL, Bypass AR, I. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120(25): 2529-2540.
30. Claude J, Schindler C, Kuster GM, Schwenkglens M, Szucs T, Buser P, Osswald S, Kaiser C, Graedel C, Estlinbaum W, Rickenbacher P, Pfisterer M, Trial of Invasive versus Medical therapy in the Elderly (TIME) Investigators. Cost-effectiveness of invasive versus medical management of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease. Findings of the randomized trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic angina (TIME). *European Heart Journal* 2004; 25(24): 2195-2203.

31. Colombo A, Chieffo A. Drug-eluting stent update 2007: part III: Technique and unapproved/unsettled indications (left main, bifurcations, chronic total occlusions, small vessels and long lesions, saphenous vein grafts, acute myocardial infarctions, and multivessel disease). *Circulation* 2007; 116(12): 1424-1432.
32. Conti CR. Expanding the understanding of the treatment of chronic angina: a 21st century approach-part II. *Clinical cardiology* 2008; 31([7]): 295-296. United States.
33. Courtis J, Rodes-Cabau J, Larose E, Dery JP, Nguyen CM, Proulx G, Gleeton O, Roy L, Barbeau G, Noel B, DeLarochelliere R, Bertrand OF. Comparison of medical treatment and coronary revascularization in patients with moderate coronary lesions and borderline fractional flow reserve measurements. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2008; 71(4): 541-548.
34. Coylewright M, Blumenthal RS, Post W. Placing COURAGE in context: review of the recent literature on managing stable coronary artery disease. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* 2008; 83(7): 799-805.
35. Cribier A, Jolly N, Eltchaninoff H, Koning R, Baala B, Kothari M, Chan C, Letac B. Angioscopic evaluation of prolonged vs standard balloon inflations during coronary angioplasty. A randomized study. *Eur.Heart J.* 1995; 16(7): 930-936.
36. DAHTA@DIMDI: Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten. Köln, Deutschland, 2006.
37. Daly CA, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM, Clemens F, Sendon JLL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Euro HS, I. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey – A description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. *European Heart Journal* 2005; 26(N10): 1011-1022.
38. Deedwania PC, Carbajal EV, Bobba VR. Trials and tribulations associated with angina and traditional therapeutic approaches. *Clinical cardiology* 2007; 30(2 Suppl.1): 16-24.
39. Diamond GA, Kaul S. COURAGE under fire: on the management of stable coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(16): 1604-1609.
40. DIMDI. ICD-10-GM; International Classification of Diseases, 10. Version; German Modification. www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/ls-icdhtml.htm (Zugriff: 14.07.2010).
41. Dobesh PP. Stable angina: Current state of disease management. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2006; 12(8 Suppl.): 4-9.
42. Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, Rankin JM, Mancini GB, Cantor WJ, Carere RJ, Ross JR, Atchison D, Forman S, Thomas B, Buszman P, Vozzi C, Glanz A, Cohen EA, Meciari P, Devlin G, Mascette A, Sopko G, Knatterud GL, Hochman JS, TOSCA-2 Investigators. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial. *Circulation* 2006; 114(23): 2449-2457.
43. Elsner D. Therapy of chronic coronary artery disease. Medical treatment vs. bypass surgery vs. coronary intervention. *Internist* 2006; 47(N12): 1251-1257.
44. Faucheron N, Reimer P. [Coronary heart-CT]. *Radiologe* 2008; 48(7): 681-693.
45. Favarato ME, Hueb W, Boden WE, Lopes N, Nogueira CR, Takiuti M, Gois AF, Borges JC, Favarato D, Aldrighi JM, Oliveira SA, Ramires JA. Quality of life in patients with symptomatic multivessel coronary artery disease: a comparative post hoc analyses of medical, angioplasty or surgical strategies-MASS II trial. *International Journal of Cardiology* 2007; 116(3): 364-370.
46. Fox KA. COURAGE to change practice? Revascularisation in patients with stable coronary artery disease. *Heart (British Cardiac Society)* 2009; 95([9]): 689-692. England.
47. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England Journal of Medicine* 1987; 316(22): 1371-1375.

48. Gois AF, Borges JC, Lopes NH, Soares PR, Cesar LA, Luz PL, Oliveira SA, Ramires JA, Hueb W. Five-year angiographic follow-up in diabetic and nondiabetic patients associated with progression of coronary disease: Medical, angioplasty or surgery study (MASS II). *Circulation* 2006; 114([18, Suppl. S]): 434.
49. Gorenai V, Dintsios CM, Hagen A: Senkung der Restenoserate durch Einsatz beschichteter Stents bei koronarer Herzkrankheit, Schriftenreihe HTA des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Band 27. ed. 2005.
50. Gorenai V, Dintsios CM, Perleth M. Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit, Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität. In: Gorenai V, Siebert U (Hrsg.). Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Band 31. Asgard Sankt Augustin, 2003.
51. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 12(5).
52. 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.
53. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 395-400.
54. Hill RA, Boland A, Dickson R, Duendar Y, Haycox A, McLeod C, Mota RM, Walley T, Bagust A. Drug-eluting stents: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2007; 11(46): 144.
55. Hink U, Münzel T. Medikamentöse Therapie beim Patienten mit stabiler Angina pectoris. *HÄB* 2004; 9: 386-391.
56. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Kennedy L, Rihal C, Rogers WJ, Venkitachalam L, Brooks MM, Bypass AR, I. Economic outcomes of treatment strategies for type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial. *Circulation* 2009; 120(25): 2550-2558.
57. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355(23): 2395-2407.
58. Hochman JS, Lamas GA, Knatterud GL, Buller CE, Dzavik V, Mark DB, Reynolds HR, White HD. Design and methodology of the Occluded Artery Trial (OAT). *Am Heart J* 2005; 150(4): 627-642.
59. Holmes DR J, Gersh BJ, Whitlow P, King SB, III, Dove JT. Percutaneous coronary intervention for chronic stable angina: a reassessment. *JACC. Cardiovascular interventions* 2008; 1(1): 34-43.
60. Hueb W, Lopes N, Soares P, Favarato D, Pereira AC, Cesar LA, Hueb AC, Vieira RD, Lima EG, Garzillo CL, Ramires JA. Ten-Year Follow-up Survival of the Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS-II): A Randomized Controlled Clinical Trial of 3 Therapeutic Strategies for Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation* 2009; 120([18, Suppl. 2]): 984.
61. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115(9): 1082-1089.
62. Hueb W, Oliveira SA, Ramires JAF, Gersh BJ, Costa F, Lopes N, Soares PR, Dutra P, Jatene F, Pereira AC, Gois AFT. Impact of diabetes on five-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease. *Annals of thoracic surgery* 2007; 83(N1): 93-99.

63. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43(10): 1743-1751.
64. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cosar LAM, Luz PL, Puig LB, Martinez EGM, Oliveira SA, Ramires JAF. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: One-year results. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43(10): 1743-1751.
65. InEK, Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH. G-DRG-2010. www.g-drg.de (Zugriff: 15.07.2010).
66. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J* 2007; 154(6): 1065-1071.
67. Jeger RV, Boonetti PO, Zellweger MJ, Tobler D, Kaiser CA, Osswald S, Buser PT, Pfisterer ME, Inv TIME. Influence of revascularization on long-term outcome in patients ≥ 75 years of age with diabetes mellitus and angina pectoris. *American Journal of Cardiology* 2005; 96(N2): 193-198.
68. Jeger RV, Pfisterer ME. Revascularization in patients 75 years or older with diabetes mellitus and angina pectoris. *Cardiology Review* 2006; 23(1): 19-23.
69. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *The American journal of medicine* 2009; 122(2): 152-161.
70. Kaiser C, Kuster GM, Erne P, Amann W, Naegeli B, Osswald S, Buser P, Schlaepfer H, Brett W, Zerkowski HR, Schindler C, Pfisterer M, Investigators TIME. Risks and benefits of optimised medical and revascularisation therapy in elderly patients with angina – on-treatment analysis of the TIME trial. *European Heart Journal* 2004; 25(12): 1036-1042.
71. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111(22): 2906-2912.
72. Katritsis DG, Meier B. Percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(11): 889-893.
73. Kaul S, Das JR, Shah PK, Diamond GA. Percutaneous coronary intervention for management of CAD: Evidence-based or enthusiasm-bound? *Circulation* 2007; 116([16, Suppl. S]): 668.
74. Kereiakes DJ. Interpreting the COURAGE trial. PCI is no better than medical therapy for stable angina? Seeing is not believing. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2007; 74(9): 637-638.
75. Kereiakes DJ. Medical and catheter-based therapies for managing stable coronary disease: Lessons from the courage trial. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2009; 11(1): 45-53.
76. Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ, Holmes DR J, Krucoff MW, O'Neill WW, Waksman R, Williams DO, Popma JJ, Buchbinder M, Mehran R, Meredith IT, Moses JW, Stone GW. The truth and consequences of the COURAGE trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(16): 1598-1603.
77. Kiernan TJ, Prasad A, Gersh BJ. Current indications for percutaneous coronary intervention for chronic stable angina: implications of the COURAGE Trial. *Reviews in cardiovascular medicine* 2007; 8(4): 234-239.
78. Kolm P, Boden WE, Spertus JA, Maron DJ, O'Rourke R, Teo KK, Zhao L, Hartigan PM, Weintraub WS. Age-related quality of life and health status outcomes of COURAGE trial patients during long-term follow-up. *Circulation* 2007; 116([16, Suppl. S]): 667.
79. Kolm P, Boden WE, Spertus JA, Maron DJ, Teo KK, Diamond GA, Mancini GBJ, Dada M, Kaul S, O'Rourke RA, Weintraub WS. Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention Versus Medical Therapy: A Meta-Analysis of Post Myocardial Infarction Versus Chronic Coronary Disease Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53([10, Suppl. 1]): 401.

80. Kuukasjaervi P, Malmivaara A, Halinen M, Hartikainen J, Keto PE, Talvensaari T, Tierala I, Maekelae 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.
81. Latib A, Chieffo A, Colombo A. Impact of optimal medical therapy and percutaneous coronary intervention on patients with stable angina. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine* 2009; 6(2): 92-93.
82. Lehmkuhl L, Grothoff M, Nitzsche S, Thiele H, Schuler G, Mohr FW, Gutberlet M. [Cardiac computed tomography]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009; 134(19): 993-997.
83. Lepor NE. Key findings from the 2007 European Society of Cardiology Congress. *Reviews in cardiovascular medicine* 2007; 8(4): 220-227.
84. Lopes N, Gois A, Pereira AC, Gagliardi AS, Hajjar LA, Soares PR, Cesar LAS, Hueb WAS, Oliveira SAS, Ramires JAS. Association of the metabolic syndrome with worse outcome of patients with stable coronary disease in MASS II trial. *Circulation* 2004; 110([17, Suppl. S]): 469.
85. Lopes NH, da Silva Paulitsch F, Pereira A, Garzillo CL, Ferreira JF, Stolf N, Hueb W. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009; 137(6): 1443-1449.
86. Lopes NH, Gois AF, Soares PR, Borges JC, Cesar LA, Oliveira SA, Ramires JA, Hueb W. Long-term outcome of older patients with stable multivessel disease treated medically versus with revascularization: results from the medical, angioplasty or surgery study (MASS II). *Circulation* 2006; 114([18, Suppl. S]): 362.
87. Lopes NH, Paulitsch Fda S, Gois AF, Pereira AC, Stolf NA, Dallan LO, Ramires JA, Hueb WA. Impact of number of vessels disease on outcome of patients with stable coronary artery disease: 5-year follow-up of the Medical, Angioplasty, and bypass Surgery study (MASS). *European journal of cardio-thoracic surgery* 2008; 33(3): 349-354.
88. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2): 183-193.
89. Maeder MT, Zellweger MJ. Diagnostik der koronaren Herzkrankheit – Teil 1: Generelles Testprinzip [Diagnosis of coronary artery disease – Part 1: General approach]. *Schweizerische Rundschau für Medizin – Praxis* 2009; 98(19): 1059-1066.
90. Mancini GB, Bates ER, Maron DJ, Hartigan P, Dada M, Gosselin G, Kostuk W, Sedlis SP, Shaw LJ, Berman DS, Berger PB, Spertus J, Mavromatis K, Knudtson M, Chaitman BR, O'Rourke RA, Weintraub WS, Teo K, Boden WE, COURAGE Trial Investigators and Coordinators. Quantitative results of baseline angiography and percutaneous coronary intervention in the COURAGE trial. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 2009; 2(4): 320-327.
91. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, Spertus JA, Dada M, Kostuk WJ, Knudtson M, Harris CL, Sedlis SP, Zoble RG, Title LM, Gosselin G, Nawaz S, Gau GT, Blaustein AS, Bates ER, Shaw LJ, Berman DS, Chaitman BR, Weintraub WS, Teo KK, COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(13): 1348-1358.
92. Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Hartigan PM, Sedlis SP, Bates ER, Kostuk WJ, Dada M, Berman DS, Shaw LJ, Chaitman BR, Teo KK, O'Rourke RA, Weintraub WS, Boden WE, COURAGE Trial Research Group. Impact of an initial strategy of medical therapy without percutaneous coronary intervention in high-risk patients from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *The American journal of cardiology* 2009; 104(8): 1055-1062.
93. Marzilli M, Affinito S, Focardi M. Changing scenario in chronic ischemic heart disease: Therapeutic implications. *American Journal of Cardiology* 2006; 98(N5A,S): 3.
94. 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.

95. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, Marino PN, Katritsis DG, Caramori P, Lasevitch R, Lobo-Grudzien K, Zurakowski A, Lamas GA, Hochman JS. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *European Heart Journal* 2009; 30(2): 183-191.
96. Moebius-Winkler S, Walther C, Erbs S, Walther T, Schuler G, Thiele H. Revaskularisation versus konservative Therapie der stabilen koronaren Herzerkrankung: Neue Betrachtungen nach COURAGE und BARI 2D [Revascularization versus conservative therapy of stable conservative coronary artery disease – New aspects after the COURAGE and BARI 2D randomized trials]. *Kliniker* 2009; 38(12): 534-539.
97. Morrison D. PCI versus CABG versus medical therapy in 2006. *Minerva cardioangiologica* 2006; 54(5): 643-672.
98. Morrison DA. Multivessel percutaneous coronary intervention: a new paradigm for a new century. *Minerva cardioangiologica* 2005; 53(5): 361-377.
99. Murphy SA. Clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE). *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49([22]): 7-8.
100. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H, Japanese Stable Angina Pectoris Study Investigators. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovascular interventions* 2008; 1(5): 469-479.
101. Nissen SE. Courage under fire: what is the optimal approach to initial treatment of stable angina? *Current cardiology reports* 2008; 10(2): 79-80.
102. Nutescu EA. Economic considerations in managing patients with chronic stable angina. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2006; 12(8 Suppl.): 17-21.
103. O'Rourke RA. Optimal medical therapy is a proven option for chronic stable angina. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52([11]): 905-907. United States.
104. O. N. Does PCI added to drug therapy improve outcomes in stable CAD? *Journal of Family Practice* 2007; 56(7).
105. O. N. Stabile koronare Herzkrankheit – Lehren aus der COURAGE-Studie. Mit intensiver Pharmakotherapie auf Erfolgskurs [Stable coronary heart disease – lessons from the COURAGE Study. With intensive drug therapy on the success track]. *MMW Fortschritte der Medizin* 2008; 150(23): 38-39.
106. O. N. Little benefit to revascularization over intensive medical treatment in diabetes mellitus with coronary artery disease. *Journal of the National Medical Association* 2009; 101(9): 975-976.
107. O. N. WEBAPO@ LAUER-Taxe Online. www2.lauer-fischer.de/home (Zugriff: 12.04.2011).
108. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ. Controversies in Cardiology 1 – Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet* 2006; 367(N9504): 69-78.
109. Owens DK, Lohr KN, Atkins D, Treadwell JR, Reston JT, Bass EB, Chang S, Helfand M. AHRQ series paper 5: grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions – agency for healthcare research and quality and the effective health-care program. *J Clin Epidemiol* 2010; 63(5): 513-523.
110. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
111. Page BJ, Kireyev D, Boden WE. The role of revascularization versus medical therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Current diabetes reports* 2010; 10(1): 10-15.

112. Pereira AC, Lopes NH, Soares PR, Krieger JE, de Oliveira SA, Cesar LA, Ramires JA, Hueb W. Clinical judgment and treatment options in stable multivessel coronary artery disease: results from the one-year follow-up of the MASS II (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II). *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(5): 948-953.
113. Perleth M. Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität. In: Perleth M, Kochs G (Hrsg.). *Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information, Band 10.* Nomos, Baden-Baden, 1999.
114. Pfisterer M, Investigators TIME. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy – Four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical Therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004; 110(N10): 1213-1218.
115. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet* 2010; 375(9716): 763-772.
116. Pichler M. Symptomatische stabile Angina pectoris: Epidemiologie, therapeutische Option und innovative Therapieansätze. *Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology* 2006; 13 (Suppl. A): 4-5.
117. Pitt B. Medical Therapy versus Percutaneous Coronary Interventions for Patients with Stable and Unstable Coronary Artery Disease. *Current atherosclerosis reports* 2008; 10(N4): 288-294.
118. Prasad A, Gersh BJ. Should Percutaneous Revascularization for Stable Coronary Artery Disease Be Performed Sooner or Later? *JACC: Cardiovascular Interventions* 2008; 1(5): 480-482.
119. Prasad A, Rihal C, Holmes DR, Jr. The COURAGE trial in perspective. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2008; 72(1): 54-59.
120. Priestley KA, Clague JR, Buller NP, Sigwart U. First clinical experience with a new flexible low profile metallic stent and delivery system. *Eur Heart J* 1996; 17: 438-444.
121. Rodes-Cabau J, Landcop MC, Boudreault JR, Rouleau J, Roy L, Gleeton O, Barbeau G, Noel B, Courtis J, Dagenais GR, Despres JP, Bertrand OF, DeLarochelliere R, Larose E, Dery JP, Rinfret S, Bagur R, Proulx G, Nguyen CM, Cote M. Comparison of Plaque Sealing With Paclitaxel-Eluting Stents Versus Medical Therapy for the Treatment of Moderate Nonsignificant Saphenous Vein Graft Lesions The Moderate VEIn Graft LEsion Stenting With the Taxus Stent and Intravascular Ultrasound (VELETI) Pilot Trial. *Circulation* 2009; 120(N20): 1978-1986.
122. Russ M, Cremer J, Krian A, Meinertz T, Werdan K, Zerkowski HR. Differenzialtherapie der chronischen koronaren Herzkrankheit: Wann medikamentöse Therapie, wann perkutane Koronarintervention, wann aortokoronare Bypass-Operation? *Deutsches Aerzteblatt* 2009; 106(15): 253.
123. Russ M, Werdan K, Cremer J, Krian A, Meinertz T, Zerkowski HR. Different treatment options in chronic coronary artery disease: when is it the time for medical treatment, percutaneous coronary intervention or aortocoronary bypass surgery? *Deutsches Aerzteblatt international* 2009; 106(15): 253-261.
124. Scheidt S. Treatment of stable angina: medical and invasive therapy – implications for the elderly. *The American journal of geriatric cardiology* 2005; 14(4): 183-192.
125. Schoemig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(11): 894-904.
126. Schwartz L. Therapeutic options in coronary artery disease: focusing on the guidelines. *The Canadian journal of cardiology* 2009; 25(1): 19-24.
127. Schwartz L, Kip KE, Alderman E, Lu J, Bates ER, Srinivas V, Bach RG, Mighton LD, Feit F, King S, Frye RL, Group DS. Baseline coronary angiographic findings in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial (BARI 2D). *The American journal of cardiology* 2009; 103(5): 632-638.
128. Sechtem U. Therapy of chronic stable angina. *Internist* 2008; 49(N1): 57-66.

129. Sedlis SP, Jurkovitz CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Teo KK, O'Rourke RA, Boden WE, Weintraub WS, COURAGE S, I. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *The American journal of cardiology* 2009; 104(12): 1647-1653.
130. Sharma K, Eisenberg MJ. Putting the benefits of percutaneous coronary revascularization into perspective: from trials to guidelines. *Current cardiology reports* 2008; 10(5): 393-401.
131. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE, COURAGE I. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117(10): 1283-1291.
132. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, Weintraub WS, Spertus JA, Sedlis SP, Hayes S, Hartigan PM, O'Rourke RA, Dada M, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Kostuk W, Schwartz R, Bates ER, Teo KK, Boden WE. Correlation between angina and reduced myocardial ischemia: Results from the courage trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117([21]): 429.
133. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *The New England Journal of Medicine* 1987; 316: 701-706.
134. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W, Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. 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.
135. Silber S, Richartz BM, Brilmayer M, European Society of Cardiology (ESC). Die ESC-Leitlinien zur perkutanen Koronarintervention (PCI): Drei Fallbeispiele [The European Society of Cardiology (ESC) guidelines for percutaneous coronary interventions (PCI). Three case reports]. *Herz* 2006; 31(9): 836-846.
136. Simoons ML, Windecker S. Chronic stable coronary artery disease: drugs vs. revascularization. *European Heart Journal* 2010; 31(N5): 530-25.
137. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, Lopes N, Martinez EE, Cesar LA, Oliveira SA, Ramires JA. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 2006; 114(1 Suppl.): 420-424.
138. Spargias KS, Cokkinos DV. Medical versus interventional management of stable angina. *Coronary Artery Disease* 2004; 15(Suppl. 1): 5-10.
139. Stankovic G. Percutaneous coronary intervention for stable patients: is there any benefit beyond symptom relief? *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2009; 93(2): 196-199.
140. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung für Deutschland. www.destatis.de (Zugriff: 13.07.2010).
141. Stone GW, Murphy SA, Gibson CM. Spirit III. *ACC Cardiosource Review Journal* 2007; 16(5).
142. Takiuti ME, Girardi P, Nogueira CR, Nakano T, Paulitsch FS, Garzillo CL, Lopes N, Stolf NA, Hueb W. Five-Year Follow-Up of Quality of Life in Randomized Patients to Receive Coronary Bypass Surgery, Percutaneous Coronary Intervention or Medical Treatment: The Medicine Angioplasty or Surgery Study (MASS-II) Trial. *Circulation* 2008; 118([18, Suppl. 2]): 666.

143. Takiuti ME, Nogueira CR, Girardi P, Nakano T, Palomo J, Lopes N, Hueb W, Ramires JAF. A comparison of quality of life scores in patients with stable angina pectoris after medical treatment compared with angioplasty or coronary bypass surgery: 48-months of follow-up outcomes of a randomized clinical trial (MASS II). *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47([4]): 262.
144. Tandar A, Boden WE. Evolving concepts in selecting optimal strategies for the management of patients with stable coronary disease: pharmacologic or revascularization therapy. *Current opinion in cardiology* 2009; 24(N6): 591-595.
145. Teo KK, Sedlis SP, Boden WE, O'Rourke RA, Maron DJ, Hartigan PM, Dada M, Gupta V, Spertus JA, Kostuk WJ, Berman DS, Shaw LJ, Chaitman BR, Mancini GB, Weintraub WS, COURAGE T, I. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in older patients with stable coronary disease: a pre-specified subset analysis of the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54(14): 1303-1308.
146. Thadani U. Current medical management of chronic stable angina. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2004; 9 (Suppl. 1): 11-29.
147. Tillmanns H, Erdogan A, Sedding D. Treatment of chronic CAD – do the guidelines (ESC, AHA) reflect daily practice? *Herz* 2009; 34(1): 39-54.
148. TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *The Lancet* 2001; 358(9286): 951-957.
149. Tommaso CL. One year perspective on COURAGE. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2008; 72([3]): 426-429. United States.
150. Toutouzas K, Synetos A, Karanasos A, Drakopoulou M, Tsiamis E, Lerakis S, Stefanadis C. Percutaneous Coronary Intervention in Chronic Stable Angina. *American Journal of the Medical Sciences* 2010; 339(N6): 568-572.
151. Trikalinos TA, Sheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9667): 911-918.
152. Trujillo TC, Dobesh PR. Traditional management of chronic stable angina. *Pharmakotherapy* 2007; 27(N12): 1677-1692.
153. Weintraub WS, Barnett P, Chen S, Hartigan P, Casperson P, O'Rourke R, Boden WE, Lewis C, Veledar E, Becker E, Culler S, Kolm P, Mahoney EM, Dunbar SB, Deaton C, O'Brien B, Goeree R, Blackhouse G, Nease R, Spertus J, Kaufman S, Teo K. Economics methods in the Clinical Outcomes Utilizing percutaneous coronary Revascularization and Aggressive Guideline-driven drug Evaluation (COURAGE) trial. *American Heart Journal* 2006; 151(6): 1180-1185.
154. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, Kolm P, Zhang Z, Spertus JA, Hartigan P, Veledar E, Jurkowitz C, Bowen J, Maron DJ, O'Rourke R, Dada M, Teo KK, Goeree R, Barnett PG, Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program No. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 2008; 1(1): 12-20.
155. Weintraub WS, Goeree R, Zhang Z, Teo K, Kolm P, Spertus JA, Maron D, O'Rourke R, Hartigan P, Culler S, Becker E, Boden WE, Barnett PG, COURAGE I. Cost effectiveness of adding PCI to optimal medical therapy in patients with stable coronary artery disease: Economic outcomes from the COURAGE trial. *Circulation* 2007; 116([16, Suppl. S]): 794.
156. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkowitz C, Zhang W, Hartigan PM, Lewis C, Veledar E, Bowen J, Dunbar SB, Deaton C, Kaufman S, O'Rourke RA, Goeree R, Barnett PG, Teo KK, Boden WE, COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *The New England journal of medicine* 2008; 359(7): 677-687.

157. Weintraub WS, Zhang Z, Kolm P, Jurkovitz C, Hartigan P, Culler S, Becker E, Lewis C, Veledar E, Bowen J, Dunbar SB, Deaton C, Kaufman S, Maron D, Teo K, O'Rourke R, Goeree R, Barnett P, Spertus J, Boden WE. Quality-of-life and economic outcomes in the Clinical Outcomes Utilizing Percutaneous coronary Revascularization and Aggressive Guideline-driven Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Circulation* 2007; 115([21]): 551.
158. Widimsky P. PRAGUE-8. *ACC Cardiosource Review Journal* 2007; 16(10).
159. Wijeyesundera HC, Nallamotheu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Annals of internal medicine* 2010; 152(6): 370-379.
160. Zechmeister I, Wild C: Einsatz von Statinen zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen. Ein systematischer Review gesundheitsökonomischer Analysen. Institut für Technikfolgen-Abschätzung. Projektbericht 30. Wien, 2006.
161. Zhang Z, Kolm P, Weintraub W. Subgroup analysis in economic outcome from the COURAGE trial. *Circulation* 2008; 117([21]): 440.

Anhang

Ergebnisse der Suchstrategie

	No	Hits	Search expression
C=	1	–	ZT00; CC00; CDSR93; DAHTA; AR96; GA03; GM03; HN69; HG05; KR03; KP05; MK77; CDAR94; INAHTA; SM78; TVPP; TV01; CCTR93; ED93; ME60; NHSEED; CV72; CB85; AZ72; IA70; EM47; BA26; DH64; EA08; DD83; I178; IS74
C=	2	–	CC00; CDAR94; CDSR93; DAHTA; AR96; GA03; GM03; HG05; KR03; KP05; INAHTA; SM78; TVPP; TV01; CCTR93; ME90; MK77; ED93; HN69; CV72; CB85; NHSEED; IA70; BA26; EM90; DH64; EA08; DD83; I198; IS90
	3	26277204	PY=2004 TO 2010
	4	71825449	LA=GERMAN OR LA=ENGLISH OR LA=DEUTSCH OR LA=ENGLISCH
	5	61421	CT=ANGINA PECTORIS
	6	11515	CTG=ANGINA PECTORIS
	7	110979	FT=ANGINA PECTORIS
	8	229784	CT=CORONARY DISEASE
	9	59989	CTG=KORONARE HERZKRANKHEIT
	10	524919	FT=CORONARY # DISEASE
	11	593008	5 TO 10
	12	1365951	FT=STABLE OR FT=STABILE
	13	143077	FT=ELECTIVE# OR FT=ELEKTIVE
	14	2872	FT=NONACUTE OR FT=NON-ACUTE
	15	929103	FT=MODERATE#
	16	2453030	FT=CHRONIC?
	17	4716322	12 TO 16
	18	103214	11 AND 17
	19	19581	CT=ANGIOPLASTY
	20	183384	FT=ANGIOPLASTY
	21	3719	CTG=ANGIOPLASTIE
	22	0	CTG=KORONARANGIOPLASTIE
	23	394	FT=KORONAR?ANGIOPLASTIE#
	24	19761	CT=PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION
	25	59691	FT=PERCUTANEOUS # INTERVENTION#
	26	1442	CT=PCI
	27	38002	FT=PCI
	28	68984	CT=STENT
	29	221441	FT=STENT?
	30	2774	CT=ATHERECTOMY
	31	434	CTG=ATHEREKTOMIE
	32	11428	FT=ATHERECTOM###
	33	1821	FT=ATHEREKTOMIE#
	34	389717	19 TO 33
	35	519419	CT=DRUG THERAPY
	36	8007930	FT=MEDICAL?
	37	75186	FT=MEDICAMENT? OR FT=MEDIKAMENT?
	38	11968182	FT=DRUG# OR FT=ARZNEIMITTEL?
	39	400045	FT=MEDICAT###
	40	7385697	FT=MEDICIN?
	41	20505829	35 TO 40
	42	180721	34 AND 41
	43	9785	18 AND 42
	44	62	43 AND FT=RCT
	45	2799	43 AND FT=RANDOM?
	46	545	43 AND DT=RANDOM?

Ergebnisse der Suchstrategie – Fortsetzung

	No	Hits	Search expression
	47	2800	44 OR 45 OR 46
	48	2800	43 AND 47
	49	2707	48 AND 4
	50	1660	49 AND 3
	51	30376307	FT=HUMAN# OR FT=HOMINID## OR FT=PATIENT# OR FT=MEN OR FT=WOMEN
	52	1639	50 AND 51
	53	949	check duplicates: unique in s=52

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) 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.