

Senkung der Restenoserate durch Einsatz beschichteter Stents bei koronarer Herzkrankheit

Coated stents to prevent restenosis in coronary heart disease

Abstract

Background

In-stent-restenosis (ISR) is considered to be an essential limiting factor of stenting in coronary heart disease (CHD). The development of coated stents has raised expectations on substantial lowering restenosis after stenting with decreasing the rate of restenosis and a reduction in the rate of clinical events.

Objectives

The present analysis addresses the questions on medical effectiveness and cost-effectiveness of the use of various coated stent types in CHD.

Methods

The literature was searched in December 2004 in the most relevant medical and economic databases. The medical evaluation was conducted on the basis of published RCT. The data from the studies regarding various angiographic, sonographic and clinical endpoints were checked for methodical quality and summarised in meta-analyses.

Within the scope of economic evaluation the primary studies were analysed and modelling was performed, applying clinical effect estimates from the meta-analyses of the medical evaluation and current estimates of German costs.

Results

Medical evaluation

Ten different stenttypes were used in the included 26 RCT. The results for heparin, silicon-carbide, carbon and PTFE coated stenttypes could not reveal any significant differences between the medical effectiveness of coated and uncoated stents. The application of sirolimus, paclitaxel, everolimus and 7-hexanoyltaxol eluting stents showed a significant lower restenosis at 6-9 months with decrease in the rate of restenosis for polymer-based sirolimus, paclitaxel and 7-hexanoyltaxol eluting stents. In contrast, the use of gold-coated and actinomycin-D eluting stents was associated with a significantly higher restenosis. The polymer-based sirolimus and paclitaxel eluting stents also showed a significant and considerable reduction in the rate of repeated percutaneous revascularisations at 6-12 months (3.5% vs. 19.7%; $p < 0.0001$, $RR = 0.19$ [95%CI: 0.11; 0.33] and 3.5% vs. 12.2%; $p < 0.0001$, $RR = 0.30$ [95%CI: 0.20; 0.43]) and an equivalent reduction in the rate of combined events. The 7-hexanoyltaxol-eluting stents caused, however, a significant increase of stent thrombosis as well as of myocardial infarctions.

Vitali Gorenoi¹
Charalabos-Markos
Dintsios¹
Anja Hagen¹

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

Economic evaluation

The allocation to polymer-based sirolimus and paclitaxel eluting stents resulted in incremental costs (compared with uncoated stents) of approximately 1,421 € and 1,234 € per patient, taking in account expected revascularisations during the first year after implantation. The mean incremental cost-effectiveness-ratios per avoided revascularisation was 8,881 € and 13,711 €, respectively. The "break-even"-prices for these stenttypes in the used model were 707 € and 551 €, and the "break-even"-risks for ISR after stenting with uncoated stent, was 76% and 65%, respectively. The use of the other evaluated coated stents seems not to be cost-effective.

Discussion

The absolute effects and cost savings for patient groups with a higher risk of restenosis could be considerably higher than for patient groups with a lower risk of restenosis. The transferability of the results from the present analysis to other (sub)-populations and technology modifications is limited. The direct comparability of the results for sirolimus and paclitaxel eluting stents is also restricted.

Conclusions

From a medical point of view the use of polymer-based sirolimus or paclitaxel eluting stents can be recommended. The use of gold coated, 7-hexanoyltaxol and actinomycin-D eluting stents is in contrast not recommendable.

From an economical point of view and on the basis of current stent prices the polymer-based eluting sirolimus and paclitaxel stents should primarily be recommended for patients with a higher risk of restenosis.

Zusammenfassung

Einleitung

Die In-Stent-Restenose (ISR) gilt als wesentlicher limitierender Faktor des Stentings bei koronarer Herzkrankheit (KHK). Die Entwicklung von beschichteten Stents hat die Hoffnung auf eine deutlich geringere Restenosierung nach Stenting mit Senkung der Restenoserate und mit Reduktion der Rate klinischer Ereignisse geweckt.

Fragestellung

Die vorliegende Analyse stellte sich den Fragen nach der medizinischen Wirksamkeit und Kosteneffektivität des Einsatzes von verschiedenen beschichteten Stenttypen bei KHK.

Methodik

Die Literaturrecherche fand im Dezember 2004 in den wichtigsten medizinischen und gesundheitsökonomischen Datenbanken statt. Die medizinische Bewertung wurde auf Basis von publizierten randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) durchgeführt. Studiendaten für verschiedene angiographische, sonographische und klinische Endpunkte wurden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität überprüft und in Metaanalysen ausgewertet.

Im Rahmen der gesundheitsökonomischen Bewertung wurden primäre Studien analysiert sowie Modellierungen mit klinischen Annahmen aus

den Metaanalysen der medizinischen Bewertung und mit aktuellen Annahmen zu den Kosten für Deutschland durchgeführt.

Ergebnisse

Medizinische Bewertung

Zehn Beschichtungstypen wurden in den 26 berücksichtigten RCT angewendet. Die Ergebnisse zu Heparin-, Silicon-Carbid-, Carbon- und Polytetrafluoroethylen(PTFE)-Stentbeschichtungstypen konnten keine signifikanten Unterschiede in der medizinischen Wirksamkeit von beschichteten und unbeschichteten Stents nachweisen. Beim Einsatz von Sirolimus-, Paclitaxel-, Everolimus- und 7-Hexanoyltaxol-freisetzenden Stents war eine signifikant geringere Restenosierung nach 6-9 Monaten mit Senkung der Restenoserate für Sirolimus-, Paclitaxel- und 7-Hexanoyltaxol-freisetzenden Stents auf Polymerbasis (2,6% vs. 36,2%; RR=0,08 [95%CI: 0,05; 0,13], 4,3% vs. 21,1%; RR=0,21 [95%CI: 0,14; 0,32] und 7,4% vs. 32,7%; RR=0,23 [95%CI: 0,11; 0,49]) zu verzeichnen, dagegen war beim Einsatz von goldbeschichteten und von Actinomycin-D-freisetzenden Stents die Restenosierung signifikant größer. Sirolimus- und Paclitaxel-freisetzende Stents auf Polymerbasis zeigten außerdem eine signifikante und erhebliche Reduktion der Raten perkutaner Revaskularisationen nach 6-12 Monaten (3,5% vs. 19,7%; RR=0,19 [95%CI: 0,11; 0,33] und 3,5% vs. 12,2%; RR=0,30 [95%CI: 0,20; 0,43]) und eine entsprechende Senkung der Rate kombinierter Ereignisse (7,6% vs. 23,0%; RR=0,34 [95%CI: 0,26; 0,44] und 10,4% vs. 20,2%; RR=0,52 [95%CI: 0,41; 0,65]). Die 7-Hexanoyltaxol-freisetzenden Stents verursachten allerdings eine signifikante Zunahme von Stentthrombosen und Myokardinfarkten.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Der Einsatz von aus einer Polymerbasis Sirolimus- und Paclitaxel-freisetzenden Stents führt zu inkrementellen Kosten im Vergleich zu unbeschichteten Stents in Höhe von jeweils 1.421 € und 1.234 € pro Patient unter Berücksichtigung der im ersten Jahr zu erwartenden Revaskularisationen. Die durchschnittliche inkrementelle Kosteneffektivitätsratio pro vermiedene Revaskularisation betrug jeweils 8.881 € bzw. 13.711 €. Der "Break-Even"-Preis für diese Stenttypen im angewandten Modell betrug jeweils 707 € und 551 € und das "Break-Even"-Risiko für eine ISR bei einem Patient nach Stenting mit unbeschichtetem Stent jeweils 76% bzw. 65%. Die Anwendung der restlichen untersuchten beschichteten Stents scheint nicht kosteneffektiv zu sein.

Diskussion

Ein absoluter Effekt und Kosteneinsparungen bei Patientengruppen mit einem höheren Risiko für Restenose können deutlich größer ausfallen als bei den Patientengruppen mit einem niedrigeren Restenoserisiko. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der vorliegenden Analyse auf andere Populationen und Technologiemodifikationen ist begrenzt. Die Ergebnisse für Sirolimus- und Paclitaxel-freisetzende Stents sind nur eingeschränkt direkt untereinander vergleichbar.

Schlussfolgerung

Der Einsatz von aus Polymerbasis Sirolimus- sowie Paclitaxel-freisetzenden Stents kann aus medizinischer Sicht empfohlen werden. Die Anwen-

dung von goldbeschichteten, 7-Hexanoyltaxol- und Actinomycin-D-freisetzenden Stents ist dagegen nicht zu empfehlen.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht sind auf Polymerbasis beschichtete Sirolimus- und Paclitaxelstents bei den geltenden Stentpreisen vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Restenosierungsrisiko zu befürworten.

Schlüsselwörter: Technikfolgenabschätzung, biomedizinische, Koronarstenose, Koronare Restenose, Stents, Koronarkrankheit

Executive Summary

1. Background

Coronary heart disease (CHD) is a disease of enormous epidemiological and economic importance. CHD is one of the most common causes of death in Germany and leads to a substantial reduction of life expectancy.

The most important methods of CHD treatment in stenotic vessels are bypass operations and percutaneous transluminal coronary angioplasties (PTCA), which also include the implantation of vessel prostheses, known as stenting. Stent implantation prevents the narrowing of the expanded vessels due to elastic recoil as well as vessel closure due to fragments of the injured vessel wall.

The In-Stent-Restenosis (ISR) as a repeated narrowing of the vessel segment after stent implantation is considered to be an essential limiting factor of stenting in CHD. A primary factor in the pathomechanism of the ISR is suspected to be the neointima hyperplasia due to vessel injuries through stent implantation.

The development of covered stents has raised expectations on substantially lowering restenosis after stenting resulting in a decrease in the rate of restenosis and a reduction in the rate of clinical events. Firstly stents with chemical inert *passive coatings* were developed. The latest achievements are covered stents, which slowly release anti-restenotic agents from their *active coatings* into the local tissue (Drug Eluting Stents, DES). These agents are immunosuppressive, antibiotic or cytostatic substances, which are thought to prevent the development of neointima hyperplasia and so the formation of restenosis. The usage of drug eluting stents is more expensive compared to uncovered stents of the same type.

2. Objectives

The present analysis addresses the questions of medical effectiveness and cost-effectiveness of the application of various coated stent types in CHD.

3. Medical evaluation

3.1 Methods

The analysis of medical effectiveness was performed on the basis of randomised controlled trials (RCT). The literature search was conducted in December 2004 in the most relevant medical databases. The medical evaluation was conducted exclusively on the basis of published RCT. The data from studies were extracted independently by two reviewers; differences were solved by consensus.

The data from the included RCT regarding various angiographic, sonographic and clinical endpoints were checked for methodical quality, heterogeneity and then summarised in meta-analyses. To combine the results from different studies weighted mean differences for metric variables and relative risks for dichotomous variables were employed on 95% level of significance. From the data

combined in the meta-analyses estimated values of avoided or additional events were calculated per 1000 to the therapy allocated patients on basis of a 95% confidence interval.

3.2 Results

1. In the course of literature search the evidence of medical efficacy regarding the application of covered stents was generated on the basis of a total of 26 identified randomised studies for 10 different covered stent types.

2. The combined results for heparin, silicon-carbide, carbon and PTFE coated stents types could neither reveal any significant differences regarding angiographic parameters of vessel stretching nor clinical endpoints between covered and uncovered stent types.

The application of gold covered and actinomycin-D eluting stents compared with uncovered stents is related to higher restenosis (restenosis-rates: 42.7% vs. 30.3%; RR=1.40 [95%CI: 1.12; 1.76] and 27.8% vs. 13.8%; RR=2.01 [95%CI: 1.02; 3.94]) as well as to an increase in the rate of restenosis.

The results for sirolimus eluting and for paclitaxel eluting stents showed considerably lower restenosis at 6-9 months after intervention as compared to uncovered stents of the same type, including a considerable relative reduction in the rate of restenosis using stents with polymer-based coatings (2.6% vs. 36.2%; RR=0.08 [95%CI: 0.05; 0.13] and 4.3% vs. 21.1%; RR=0.21 [95%CI: 0.14; 0.32]). In the covered groups the restenosis in the lesion segment was higher compared to restenosis in the stented zone. Stent thromboses, incomplete stent-appositions or aneurism formations were very rare in the studies and seemed to have no relevant clinical importance.

The application of sirolimus covered (140 µg/cm²) and paclitaxel covered (1 µg/mm²) polymer-based eluting stents caused a considerable relative reduction in the PCI-rates (3.5% vs. 19.7%; RR=0.19 [95%CI: 0.11; 0.33] and 3.5% vs. 12.2%; RR=0.30 [95%CI: 0.20; 0.43]), TLR-rates (4.1% vs. 20.6%; RR=0.20 [95%CI: 0.12; 0.33] and 4.3% vs. 14.8%; RR=0.29 [95%CI: 0.21; 0.41]) as well as a considerable relative reduction in the rate of combined endpoints (7.6% vs. 23.0%; RR=0.34 [95%CI: 0.26; 0.44] and 10.4% vs. 20.2%; RR=0.52 [95%CI: 0.41; 0.65]) at follow-up 6-12 months as compared to uncovered stents. However, there were no significant results for death, myocardial infarction and CABG rates. These were probably achieved due to in-time conducted repeated percutaneous revascularisations.

The medical effects by application of polymer-based sirolimus and paclitaxel covered stents were similar in patients with or without diabetes mellitus, in patients with different vessels sizes and those with different lesion lengths. The absolute effects of stent application were considerably higher in patient groups with a high risk than in patient groups with a lower risk of restenosis.

Although, the 7-hexanoyltaxol covered stents achieved a significantly lower restenosis at 6 months as compared to uncovered stents (restenosis-rates: 7.4% vs. 32.7%;

RR=0.23 [95%CI: 0.11; 0.49]), this stent type caused a significant increase in the rates of stent thrombosis and myocardial infarction (19.0% vs. 2.1%; RR=8.9 [95%CI: 2.7; 28.8]).

In a small study the everolimus-eluting stents showed a significantly lower restenosis at 6 months without stent thromboses and incomplete stent-appositions.

3.3 Discussion

Despite a number of possible biases, the influence of these factors on the results of the studies was not evident, therefore all results of the studies were considered to be valid for the correspondent populations and therapy modifications. The transferability of the results from the present analysis to other (sub)-populations and technology modifications is limited. The direct comparability of the effect estimates from the meta-analyses for sirolimus and paclitaxel eluting stents is also restricted seen from a methodical point of view.

4. Economic evaluation

4.1 Methods

The literature search was conducted in the most relevant economic databases. For every publication it was checked, whether the used assumptions corresponded to the current standard of knowledge in Germany (taking into account all published RCTs to the corresponding stent type as well as current stent prices and treatment costs in Germany).

Within the scope of economic evaluation specific simulation models were developed on the basis of differences in resource use between the interventions. In these models only significantly different and for the cost difference relevant resource use of the interventions was considered. Modelling was performed, applying clinical estimates from the meta-analyses of the medical evaluation and current estimates of German costs. The incremental costs, the incremental cost-effectiveness-ratios, the "break-even"-prices (prices to achieve cost neutrality) for DES and the patients "break-even"-risks (risks to achieve cost neutrality) for in-stent-restenosis to suggest the application of the corresponding DES were calculated. The uncertainties of the calculations were evaluated in sensitivity analyses.

4.2 Results

1. The systematic literature search revealed eight studies on the cost-efficacy of DES, precisely concerning sirolimus and paclitaxel covered stents. However no evidence could be generated from these studies, because they did not either take into account the clinical results of all up-to-date published RCT on covered stents, or did not use current (corresponding to German context) stent prices and revascularisation costs in their economic assumptions.

2. The application of heparin, silicon-carbide, carbon, PTFE as well as paclitaxel (non-polymer-based) and everolimus stents causes higher costs with lacking effectiveness than uncovered stents of the same stent type. Gold covered as well as 7-hexanoyltaxol and actinomycin-D eluting stents being more expensive showed moreover worse clinical results, so that the application of these stent types is not considered to be cost-effective. The evidence for everolimus eluting stents is still uncertain. The application of polymer-based sirolimus eluting (140 µg/cm²) and of polymer-based paclitaxel eluting (1 µg/mm²) stents is clinically efficient and leads to additional incremental costs of approximately 1,421 € and 1,234 € per patient as compared to uncovered stents one year after intervention, and 1,181 € and 1,099 € per patient taking into account all further expected additional revascularisations (long-time perspective) in the model of the main scenario (balloon dilatation by all Re-PTCAs). The mean incremental cost-effectiveness-ratio per avoided revascularisation was 8,881 € for sirolimus covered and 13,711 € for paclitaxel covered stents in the model for the first year and 7,379 € or 12,209 €, respectively, when taking into account all further expected additional revascularisations.

The mean "break-even"-price for sirolimus eluting stent in the model was 707 € regarding events in the first year after intervention and 892 € when taking into account all further expected additional revascularisations. The "break-even"-price for polymer-based paclitaxel eluting stent was 551 € and 655 €, respectively, and therefore was considerably (2-3 times) lower than current prices of these stent types.

The "break-even"-risk for ISR for a patient after stenting with uncovered bare-metal stent, which achieves cost neutrality by the application of DES, was 76% in main scenario regarding events in the first year after intervention and 50% taking into account all further expected additional revascularisations for sirolimus stent and 65% and 43%, respectively, for paclitaxel stent.

In the scenario with routine use of DES in all primary Re-PTCA (instead of balloon dilatation without stenting as in the main scenario), the routine application of DES in primary interventions was more favourable as in the main scenario.

4.3 Discussion

As cost development of the interventions is affected by numerous factors, such as (among others) product acceptance, market dynamics and the predominate reimbursement principles of the health system, the results of economic modelling have to be considered only as a regional and temporal snap-shot. The advantage of the resource-based simulation models used in this report is the possibility to adapt the calculations rapidly with current data. The application of polymer-based sirolimus and polymer-based paclitaxel eluting stents in patients with a higher risk for restenosis (for example in patients with diabetes mellitus) seems to be more cost-efficient than in patients

with a lower risk of restenosis. In the course of a price decline for these stent types the cost-effectiveness of the application of DES ought to increase and the borderline for the "break-even"-risk ought to move toward a lower risk for ISR.

5. Summarising discussion of all results

The transferability of the results from the present analysis to other (sub)-populations and technology modifications is limited. The direct comparability of the results for sirolimus and paclitaxel eluting stents is also restricted.

6. Conclusions

According to the evidence of the present evaluation the analyzed heparin, silicon-carbide, carbon and PTFE stent covered stent types as well as the non-polymer-based paclitaxel eluting stents can be applied. However, their application yield neither advantages in regard to the decline of restenosis after stenting (here, however, with the exception of non-polymer-based paclitaxel stents), nor in regard to the reduction in the rate of restenosis, revascularisations and in the rate of combined endpoints. The use of these covered stent types also causes higher costs as compared to uncovered stents of the same stent type and therefore is not cost-efficient.

The use of gold-covered and of actinomycin-D eluting stents is not recommendable due to an increase in restenosis after stenting. Likewise, on the basis of present results, the application of 7-hexanoyltaxol covered stents should be avoided because of the increase in stent thrombosis and therefore an increased rate of myocardial infarction. The use of these stents furthermore causes higher costs as compared to uncovered stents of the same stent type.

From a medical point of view the application of polymer-based sirolimus eluting stents ($140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) as well as of polymer-based paclitaxel eluting ($1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) stents can be recommended to decrease restenosis and to reduce the rate of restenosis and the rate of repeated percutaneous revascularisations at 6-12 months after stenting and therefore (even if only temporary) improve quality of life. The decision above corresponding borderline of cost-effectiveness (as a requirement for the application of these covered stent types in the target population) on the basis of determined incremental cost-effectiveness-ratios is located by the appropriate decision-makers themselves. Especially by application of these interventions in patients with a high individual risk for ISR higher rates of avoided restenosis and revascularisations than in the whole target population can be expected and for this reason the use in these patient groups can be more cost-efficient. The broad application of these stent types in the whole target population can also be intended by a sufficient price reduction.

From a medical as well as from an economic point of view the evidence for an appropriate evaluation of the everoli-

mus covered stent types is not sufficient. The use of these stents has to be evaluated in future clinical trials. The long-term results from the previous RCT and the results from clinical studies to other coatings remain to be awaited. In addition to this the application of diverse new agents in stent coatings should be evaluated in further clinical studies. The number of studies on the efficacy of DES is rapidly increasing and new results are being published permanently, so that an update of the HTA report is recommended for 2007.

Wissenschaftliche Kurzfassung

1. Einleitung/wissenschaftlicher Hintergrund

KHK

Unter koronarer Herzkrankheit (KHK, ICD-10: I20-I25 "Ischämische Herzkrankheiten") versteht man Herzerkrankungen unterschiedlicher Genese mit dem gemeinsamen Pathomechanismus der Koronarinsuffizienz, d. h. einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel (unzureichende Sauerstoffzufuhr, Ischämie). Häufigste Ursache der ischämischen Herzerkrankung ist eine Arteriosklerose der Herzkrankgefäße mit Verengung einer oder mehrerer das Myokard versorgenden Arterien (Koronarstenose).

Bei KHK handelt es sich um Krankheitsbilder mit enormer epidemiologischer Bedeutung, gehört zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland und führt zu einer erheblichen Verringerung der Lebenserwartung. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts starben in Deutschland im Jahr 2002 insgesamt 164.801 Menschen an ischämischen Herzkrankheiten (ICD: I20-I25). Die nicht altersstandardisierte Mortalitätsrate betrug 2002 entsprechend 77,9 bzw. 6,1 pro 100.000 Einwohner für ICD-10 I21 und I22.

Auch aus volkswirtschaftlicher Perspektive ist die Krankheitsgruppe der ischämischen Herzkrankheiten von äußerster Wichtigkeit. Die Krankheitskosten für diese Erkrankungsgruppe beliefen sich in der Bundesrepublik 2002 auf 7 Mrd. €.

Die wichtigsten Methoden zur KHK-Behandlung bei stenotierten Gefäßen sind Bypassoperationen und Perkutane Transluminale Koronare Angioplastien (PTCA). Allerdings lag die erneute Wiederverengung des Gefäßes (Restenose) nach PTCA mittels Ballondilatation in den Studien je nach Risikogruppe im Durchschnitt bei 30%-70% des Gefäßdurchmessers und eine ausgeprägte Restenose von über 50% des Gefäßdurchmessers trat in 20%-70% der Fälle auf.

Stenting bei KHK

Ein Stent ist eine kleine Gefäßstütze, die eingesetzt wird, um das Gefäßlumen offen zu halten und einen entsprechenden Blutdurchfluss zu ermöglichen. Durch den Stent wird verhindert, dass sich ein aufgeweitetes Gefäß aufgrund der elastischen Rückstellkräfte (recoil) wieder verengt oder dass Gefäßwandfragmente das Herzkranzgefäß verschließen. In Europa befinden sich zahlreiche verschiedene Stentmodelle auf dem Markt.

Die Zahl der Stentanwendungen (kurz Stenting) pro PTCA betrug 2003 bundesweit 179.732, das sind im Bundesdurchschnitt rund 81%. Die Stentpreise unterschieden sich je nach Hersteller, Art sowie anwendenden Institution und liegen bei den konventionellen Edelstahlstents derzeit

in der Größenordnung zwischen 200 € und 500 € pro Stent.

Prinzipiell können bei und nach Stentimplantation mehrere Komplikationen auftreten: Stentthrombose, Koronarspasmen, Koronarembolien, Seitenastverschlüsse, Dissektionen und Wandperforationen, vom Ballon abgestreifte Stents und inkomplette Stentapposition. Weitere akute Komplikationsmöglichkeiten sind Apoplex, Kontrastmittelallergien, Herzrhythmusstörungen und Verletzungen der punktierten Arterie.

Seit den ersten Implantationen von Stents konnte die Restenoserate zwar reduziert werden, trotzdem kommt es auch nach Stentimplantationen weiterhin zu einer Wiederverengung der betroffenen Gefäße (In-Stent-Restenose) je nach Risikogruppe im Durchschnitt um 30%-50% des Gefäßdurchmessers und in 10%-50% der Fälle zu einer ausgeprägten Restenose von über 50% des Gefäßdurchmessers.

In-Stent-Restenose

Unter In-Stent-Restenose (ISR) versteht man die erneute Verengung eines Gefäßabschnitts an dem zuvor ein Stent eingesetzt wurde.

Beim Pathomechanismus der ISR sieht man als vorrangigen Faktor eine Neointimahyperplasie aufgrund von Gefäßverletzungen durch eine Stentimplantation an. Mit einem höheren Risiko der Restenosierung ist besonders bei kleinen Koronargefäßen, bei langen und komplizierten Gefäßläsionen sowie bei Diabetikern zu rechnen.

Die Klassifikation unterscheidet vier Typen von ISR: fokale, diffuse, proliferative und okklusive. Klinisch kann sich die ISR durch Angina pectoris- oder eine Herzinfarktsymptomatik äußern. Die klinische ISR ist allerdings weniger häufig anzutreffen als die angiographisch definierte ISR.

Die ISR gilt als wesentlicher limitierender Faktor des Stenting. Bei einer groben Schätzung sollte man mit etwa 18.000 klinisch relevanten ISR mit wiederholten Revaskularisationen nach Stenting pro Jahr rechnen. Dies führt wiederum zu jährlichen zusätzlichen Stentkosten von mindestens ca. 5,4 Mio €.

Bei asymptomatischen Patienten mit geringer ISR kann eine medikamentöse Therapie ausreichend sein. Eine klinisch relevante ISR wird je nach Grad und Morphologie der Stenose meist mit erneuter PTCA behandelt.

Die Entwicklung von beschichteten Stents hat wiederum die Hoffnung auf eine deutliche Verminderung der ISR und damit verbunden eine mögliche Senkung der bisher erforderlichen Revaskularisationen nach Stenting geweckt.

Beschichtete Stents (mit/ohne Medikamentenfreisetzung)

Es wurden zunächst Stents mit chemisch inerten *Passivbeschichtungen* entwickelt. Ihre primäre Zielsetzung war die Verminderung der akuten Thromboembolie. Die neueste Entwicklung sind beschichtete Stents, die aus

ihrer *Aktivbeschichtung* langsam antirestenotisch wirkenden Substanzen in das lokale Gewebe freisetzen (engl. "Drug Eluting Stents"). Letztere sind immunsuppressiv, antibiotisch und/oder zytostatisch wirkende Substanzen, die die Entwicklung einer Neointimahyperplasie und damit das Auftreten einer Restenose verhindern sollen.

Es werden in den Publikationen Wirkmechanismen von folgenden Beschichtungen beschrieben: Heparin, Gold, Silicon-Carbid, Carbon, Polytetrafluoroethylen (PTFE), Sirolimus, Paclitaxel, Everolimus, 7-Hexanoyltaxol und Actinomycin D.

2003 waren in Deutschland vier Stenttypen mit wirkstoff-freisetzenden Stents verfügbar: Sirolimus-freisetzender Cypher™-, Paclitaxel-freisetzender TAXUS™-, Paclitaxel-freisetzender V-Flex Plus PTX™- und Dexamethason-freisetzender Dexamet™-Stent.

Im Allgemeinen können beim Einsatz von beschichteten Stents die gleichen Komplikationen wie beim Einsatz von unbeschichteten Stents auftreten. Zusätzlich können bei der Anwendung von antirestenotische Wirkstoffe freisetzenden Stents eine gehäufte Stentthrombose, der so genannte "Randeffekt" (ein vermehrtes Neointimawachstum an den Rändern der implantierten Stents) und inkomplette späte Stentapposition eine Rolle spielen.

Die Verwendung von medikamentefreisetzenden Stents ist gegenüber den unbeschichteten Stents des gleichen Typs weitaus teurer. Es müssten also Kosten in ähnlicher Höhe durch geringere Folgekosten (z.B. durch weniger notwendige Nachbehandlungen aufgrund von Restenose) eingespart werden, um im Vergleich zum Einsatz von unbeschichteten Stents zumindest eine Kostenneutralität zu gewährleisten.

2. Fragestellung

Medizinische Bewertung

Die medizinische Bewertung soll folgende Fragen beantworten:

1. Wie ist die Informationslage zur medizinischen Wirksamkeit des Einsatzes von beschichteten Stents im Vergleich zu konventionellen Stents?
2. Wie gestaltet sich die medizinische Wirksamkeit des Einsatzes von beschichteten Stents und deren Komplikationen im Vergleich zu unbeschichteten Stents (Effekt auf die Restenosierung einschließlich der Restenoserate, auf verschiedene klinische Ereignisse, auf Komplikationen und Nebenwirkungen sowie Effektivitätsunterschiede zwischen den verschiedenen Patientengruppen)?

Ökonomische Bewertung

Im ökonomischen Teil werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie ist die Informationslage (Studienanzahl und Aktualität der in den Studien angewendeten Annahmen)

zur Kosteneffektivität des Einsatzes von beschichteten Stents im Vergleich zu unbeschichteten Stents?

2. Wie gestalten sich die ökonomischen Parameter des Einsatzes beschichteter Stents im Vergleich zu konventionellen Stents (inkrementelle Kosten, Kosteneffektivitätsverhältnisse, "Break-Even"-Preis, patientenbezogenes "Break-Even"-Risiko)?

3. Medizinische Bewertung

3.1 Methodik

Die Analyse der Wirksamkeit wurde auf Basis von RCT (Randomised Controlled Trials, d.h. randomisierte kontrollierte Studien) durchgeführt.

Informationsquellen und Recherchen

Die Literaturrecherche wurde in medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE, MEDLINE Alert, EMBASE, EMBASE Alert, SciSearch ab 1990, BIOSIS, INAHTA-Datenbank, DARE-Datenbank, NHS EED-Datenbank, CATfile plus, ETHmed, IPA, Elsevier BIOBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews sowie Trials Register of the Cochrane Heart Group von der DAHTA@DIMDI nach Absprache der Suchstrategie mit den Autoren ausgeführt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Um eine Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten, wurden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA@DIMDI ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen. Die Evaluation der Literaturrecherche erfolgte in drei Schritten. In der ersten Sichtung wurden ausschließlich Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten Sichtung die Zusammenfassungen und in der dritten Sichtung die vollständigen Publikationen.

Bei den ersten beiden Sichtungen wurden Literaturstellen zu klinischen Studien nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn sicher zumindest eines der folgenden Merkmale in der Publikation festgestellt werden konnte: a) es handelt sich in einer Studie nicht um einen Vergleich von beschichteten versus unbeschichteten Stents bei perkutanen koronaren Interventionen an Menschen, b) das Studiendesign war nicht randomisiert und c) es gab kein klinisches bzw. angiographisches Follow-Up in der Studie oder der Zeitraum bis zur Durchführung des Follow-Ups betrug nicht mindestens vier Monate. Es wurden bei der dritten Sichtung in die Analyse ausschließlich RCT mit unterschiedlichen Stentbeschichtungen in den Studienarmen eingeschlossen, wovon ein Stent mit einer Substanz zur Senkung der Restenose beschichtet war. Der Follow-Up in den eingeschlossenen Studien sollte mehr als vier Monate betragen.

Für den Einschluss in die Analyse sollten in den RCT "Intention-To-Treat"-Daten zumindest für einen der folgenden Endpunkte explizit dargestellt werden: Durchmesserstenose (DS%) oder die Restenoserate (RR%) in den jeweiligen Studienarmen.

Erhobene Parameter aus den Studien

Die Daten aus den Studien wurden unabhängig von zwei Wissenschaftlern in Tabellen zusammengefasst. Unterschiede bei den Angaben wurden durch einen Konsensprozess ausgeräumt. Erhoben wurden allgemeine Daten (Name der Studie, Anzahl der Patienten etc.), Angaben zum Studiendesign sowie zu den untersuchten Technologien, Einschluss- und Ausschlusskriterien bei der Auswahl von Patienten und Läsionen der Zielgefäße sowie zu den Ausgangscharakteristika der eingeschlossenen Patienten und Läsionen. Das Protokoll zur Einschätzung der Studienqualität schloss die Angaben zur Berichtsqualität der Publikationen ein sowie Qualität der Beschreibung des Rekrutierungsprozesses und der Teilnahme der Patienten an der Studie ein. Ferner wurde die Verdeckung der Allokation in die einzelnen Studiengruppen beurteilt.

Ergebnisparameter

Die wichtigsten untersuchten angiographischen Ergebnisse waren Lumendurchmesser (MLD), Lumenverlust (lumen loss, LL), % Diameterstenose (DS%) sowie Restenoserate (RR%). Die wichtigsten Ergebnisgrößen der Ultraschalluntersuchungen waren der Stentumfang (Stent-Volume, St-Vol), Lumen-Umfang (Lumen-Volume, L-Vol), Umfang der In-Stent-Hyperplasie (Neointima-Volume, NI-Vol) und der relative Anteil dieser Hyperplasie zum gesamten Umfang des Stents ("% Volume Obstruction", St-VO%). Es wurden ebenfalls die klinischen Endpunkte "Tod", "Myokardinfarkt", "koronare Vena-Bypass-Graft-Operationen" ("Coronary Artery Bypass Graft", CABG), "wiederholte perkutane koronare Interventionen" (Re-PCI) sowie die kombinierten Endpunkte "alle Revaskularisationen" (CABG oder Re-PCI), darunter Revaskularisationen der Zielgefäße ("target vessel revascularisations", TVR) bzw. der Zielläsionen ("target lesion revascularisations", TLR), und ein kombinierter Endpunkt "schwere kardiovaskuläre Ereignisse" ("Major Adverse Clinical Events", MACE: Tod oder Myokardinfarkt oder Revaskularisationen) berücksichtigt sowie Angaben zum Anteil der Patienten mit thrombotischen Ereignissen, incompletter Stentapposition und Aneurismenbildungen.

Auswertung und Bewertung der Studien

Die Studien wurden nach den verschiedenen Indikationsbereichen aufgeteilt und hinsichtlich ihrer Effekte ausgewertet. Für alle Endpunkte wurden Relative Risiken (RR) auf dem 95%-Signifikanzniveau (95%CI) berechnet. Die einzelnen Studien wurden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und Validität getestet.

Die Ergebnisse von mehreren Arbeiten wurden hinsichtlich ihrer Heterogenität überprüft und in Metaanalysen zusammengefasst. Zur Kombination der Studienergebnisse kamen gewichtete Mittelwertdifferenzen (WMD, engl. Weighted Mean Difference) für metrische und RR für dichotome Parameter im sogenannten Random-Effekt-Modell zur Anwendung. Für die Metaanalysen wurden

ebenfalls Konfidenzintervalle auf dem 95%CI berechnet. Es wurden in die Metaanalyse ausschließlich Studiengruppen mit den höchsten Medikamentendosierungen und Ergebnisse mit dem längsten Follow-up-Zeiten einbezogen.

Aus den in den Metaanalysen kombinierten Daten wurden Schätzwerte vermiedener bzw. zusätzlicher Ereignisse pro 1.000 einer Therapie zugewiesenen Patienten auf dem 95% Vertrauensbereich berechnet.

3.2 Ergebnisse

Informationsquellen und Recherchen

Die Literaturrecherche fand im Dezember 2004 statt und ergab 2.285 Treffer. Es wurden insgesamt 1.872 Titel und 259 Zusammenfassungen durchgesehen. 111 Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt. Aus den 111 im Volltext vorhandenen Publikationen zu RCT wurden 36 Publikationen zu 26 RCT in die Analyse eingeschlossen. Weitere 75 Datenquellen wurden aus folgenden Gründen aus der Analyse ausgeschlossen: 35 - Übersichtsarbeiten, 19 - kein RCT zum Thema des Berichts, 1 - Zusammenfassung präsentiert nur Zwischenergebnisse und 20 Publikationen/Zusammenfassungen zu eingeschlossenen Studien ohne zusätzliche relevante Daten im Sinn des Berichts.

Studienübersicht

Die Anzahl der randomisierten Patienten in den Studien lag zwischen 40 und 1.326 Personen. Alle außer drei Arbeiten schlossen Patienten nach akutem Myokardinfarkt aus, berücksichtigen nur einzelne, nicht komplizierte 'de novo' Läsionen in relativ großen nativen Gefäßen. Zwei Untersuchungen widmeten sich ausschließlich Interventionen in Vena-Saphena-Bypässen. Eine Arbeit berücksichtigte ausschließlich Patienten mit und drei Arbeiten solche ohne instabile Angina pectoris.

Die meisten Studien schlossen explizit Patienten mit Gefäßdurchmessern unter 2,5-3,0 mm aus, und der Mittelwert des Referenzdurchmessers lag zwischen 2,3 mm und 3,4 mm. Die durchschnittliche Läsionslänge betrug zwischen 7,6 mm und 15,0 mm. Ostial-, LMCA- und Bifurkationsstenosen sowie Arterien mit schweren kalzifizierten, geschlängelten und diffusen Läsionen wurden aus vielen Studien explizit ausgeschlossen.

In den 26 berücksichtigten RCT wurden zehn verschiedene Beschichtungstypen angewandt. Jeweils zwei Studien widmeten sich Heparin-, PTFE- und Silicon-Carbid-Beschichtungen, drei Carbon, vier Gold, vier Sirolimus, sechs Paclitaxel und jeweils eine Arbeit Everolimus, 7-Hexanoyltaxol und Actinomycin-D. Die meisten Arbeiten verwendeten im Kontrollarm den gleichen Stenttypen wie in der beschichteten Gruppe. Als begleitende medikamentöse Therapie wurde in den Untersuchungen eine Kombination von ASS mit Ticlopidin bzw. Clopidogrel angewendet.

Die Berichtsqualität war unterschiedlich und die Beschreibung des Rekrutierungsprozesses entsprach in keiner

Studie vollständig dem Schema des CONSORT-Statements. In elf Untersuchungen wurde über signifikante Unterschiede in den Ausgangscharakteristika der Patienten zwischen den Studiengruppen berichtet. In sechs Arbeiten wurden unterschiedliche Stenttypen in den Studienarmen angewendet und in drei Studien gab es signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen in den angewendeten durchschnittlichen Dilatationsdrücken.

Die Vollständigkeit des angiographischen und des sonographischen Follow-Up war relativ ähnlich zwischen den Studienarmen, wobei die untere Grenze entsprechend 43% und 24% betrug. Die Vollständigkeit des klinischen Follow-Up lag dagegen in den meisten Arbeiten mit insgesamt über 90% der Patienten sehr hoch und war ebenfalls relativ ähnlich in den Studiengruppen. Die Resultate wurden nicht in allen Studien verblindet ausgewertet.

Die angiographischen Ergebnisse wurden in zehn Studien sowohl für die In-Stent-Zone als auch für die gesamte Läsion angegeben bzw. für den proximalen und distalen 5 mm langen Läsionsrand. Die Ergebnisgrößen der Ultraschalluntersuchungen wurden nur in neun Arbeiten präsentiert. Die meisten Autoren beschrieben in ihren Ergebnissen die Gesamtmortalität, einige hingegen nur Todesfälle kardialer Ursache. Die Myokardinfarkte wurden oft in Q-wave und non-Q-wave eingeteilt. Die Revaskularisationen bezogen sich auf alle durchgeführten Revaskularisationen von Koronargefäßen oder nur auf die der Zielgefäße (TVR) oder Zielläsion (TLR). Hierbei werden in manchen Studien die ischämiegeführten Revaskularisationen angegeben.

Informationssynthese

Trotz mehrerer möglicher Verzerrungen der Resultate konnte ein Einfluss der einzelnen Faktoren nicht eindeutig nachgewiesen werden und alle Studienergebnisse wurden als valide für die jeweiligen Populationen und Therapiemodifikationen angesehen (interne Validität).

- Heparinbeschichtete Stents

In der vorliegenden Analyse wurden insgesamt Resultate aus zwei Studien für 433 zugeordnete Patienten berücksichtigt: 217 für heparinbeschichtete Stents und 216 für die gleichen Stenttypen ohne Beschichtung.

Es wurde in keiner der zwei Studien ein signifikanter Unterschied in der angiographischen Restenosierung zwischen heparinbeschichteten und unbeschichteten Stents im Follow-Up nach 6 Monaten nachgewiesen (Endpunkte MLD, LL, DS%, RR%). Die beiden Studien zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in den re-PCI-, TLR-Raten sowie in den Raten kombinierter Ereignisse (D/AMI/TLR) im Follow-Up nach 8-12 Monaten.

Es konnte keine statistische Heterogenität der Risikoreduktion zwischen den Ergebnissen aus den einzelnen Studien nachgewiesen werden (χ^2 -Test: $p > 0,05$).

Die Metaanalyse der beiden Studien konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen heparinbeschichteten und unbeschichteten Stents sowohl für an-

giographische Parameter: DS% (WMD=-1,8%, NS); RR% (28,1% vs. 25,6%; NS) als auch für die klinischen Endpunkte: PCI-Rate (11,5% vs. 12,0%; NS), TLR-Rate (12,0% vs. 13,0%; NS), Rate der kombinierten Ereignisse (12,4% vs. 14,8%; NS) sowie Sterbe- (1,4% vs. 0,9%; NS), Myokardinfarkt- (0,9% vs. 0,5%; NS) und CABG- (0,5% vs. 0,9%; NS) -Raten nachweisen.

- Goldbeschichtete Stents

Bei vorliegender Analyse wurden insgesamt Resultate aus vier Studien für 1.754 zugeordnete Patienten erhoben: 885 für goldbeschichtete Stents (Inflow oder NIR) und 869 für die gleichen Stenttypen ohne Beschichtung. Die Ergebnisse aller Studien zeigten eine signifikant größere angiographische Restenosierung (Endpunkte MLD, LL, DS%, RR%) und eine signifikant größere sonographische Restenosierung (L-Vol, NI-Vol, St-VO%) bei goldbeschichteten Stents im Follow-Up nach 6-9 Monaten. Eine Studie zeigte ebenfalls eine signifikante Zunahme der ischämiebedingten TLR-Rate und eine signifikante Reduktion des "Ereignisfreien Überlebens" im Goldarm im Vergleich zur unbeschichteten Gruppe im Follow-Up nach 12 Monaten und eine weitere Studie eine signifikante Zunahme TLR-Raten im Follow-Up nach 6 Monaten.

Es wurde keine statistische Heterogenität der Risikoreduktion zwischen den Ergebnissen aus den einzelnen Studien nachgewiesen (χ^2 -Test: $p > 0,05$).

Die Metaanalyse aller Studien zeigte eine signifikant größere angiographische Restenosierung bei goldbeschichteten im Vergleich zu unbeschichteten Stents: Δ DS% (WMD=7,9% [95%CI: 5,7%; 10,2%]); RR% (42,7% vs. 30,3%; $p < 0,01$, RR=1,40 [95%CI: 1,12; 1,76]), eine signifikant größere sonographische Restenosierung: Δ St-VO% (WMD=7,2% [95%CI: 1,7%; 12,7%]) sowie eine signifikante Zunahme der untersuchten klinischen Ereignisse: PCI-Rate (7,3% vs. 3,2%; $p < 0,05$, RR=2,13 [95%CI: 1,06; 4,28]), TLR-Rate (16,8% vs. 10,5%; $p < 0,001$, RR=1,57 [95%CI: 1,24; 2,00]), Rate der kombinierten Ereignisse (22,4% vs. 15,5%; $p < 0,001$, RR=1,44 [95%CI: 1,19; 1,74]), aber keine signifikanten Ergebnisse für Sterbe- (3,1% vs. 2,4%; NS), Myokardinfarkt- (2,4% vs. 1,9%; NS) und CABG- (0,2% vs. 1,2%; NS) -Raten.

- Silicon-Carbid-beschichtete Stents

In vorliegender Analyse wurden insgesamt Resultate aus 2 Studien für 979 zugeordnete Patienten eingeschlossen: 488 für Silicon-Carbid-beschichtete Stents und 491 für verschiedene Stenttypen ohne Beschichtung.

Es wurde in keiner Studie ein signifikanter Unterschied in der angiographischen Restenosierung zwischen Silicon-Carbid-beschichteten und unbeschichteten Stents im Follow-up nach 5-6 Monaten nachgewiesen (Endpunkte MLD, LL, DS%, RR%). Die beiden Studien zeigten keinen signifikanten Unterschied in den re-PTCA-, TLR-Raten sowie in den Raten der kombinierten Ereignisse (D/AMI/TLR) im Follow-up nach 6-20 Monaten, aber eine

Studie eine signifikante Reduktion der Myokardinfarktrate in der beschichteten Gruppe (1,3% vs. 5,1%, $p < 0,05$).

Es konnte keine statistische Heterogenität der Risikoreduktion zwischen den Ergebnissen aus den einzelnen Studien nachgewiesen werden (χ^2 -Test: $p > 0,05$).

Die Metaanalyse war wegen fehlender Daten nur für zwei Endpunkte möglich und konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Silicon-Carbid-beschichteten und unbeschichteten Stents sowohl bei den angiographischen Parametern: RR% (26,9% vs. 25,1%; NS) als auch in den Raten der kombinierten Ereignisse (14,7% vs. 17,0%; NS) nachweisen.

- Carbonbeschichtete Stents

Bei vorliegender Analyse wurden insgesamt Resultate aus drei Studien für 1.051 zugeordnete Patienten einbezogen: 525 für carbonbeschichtete Stents und 526 für verschiedene Stenttypen ohne Beschichtung.

Es konnte in keiner der drei Arbeiten ein signifikanter Unterschied in der angiographischen Restenosierung zwischen carbonbeschichteten und unbeschichteten Stents im Follow-Up nach 6 Monaten nachgewiesen werden (Endpunkte MLD, LL, DS%, RR%). Alle drei Untersuchungen zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in den TLR-Raten sowie in den Raten der kombinierten Ereignisse (D/AMI/TLR) im Follow-Up nach 6 Monaten.

Es wurde keine statistische Heterogenität der Risikoreduktion zwischen den Ergebnissen aus den einzelnen Studien nachgewiesen (χ^2 -Test: $p > 0,05$).

Auch bei der Metaanalyse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen carbonbeschichteten und unbeschichteten Stents sowohl für angiographische Parameter: DDS% (WMD=0,78%, NS); RR% (24,1% vs. 23,2%; NS) als auch für die klinischen Endpunkte: re-PCI-Rate (16,1% vs. 13,9%; NS), TLR-Rate (20,0% vs. 19,6%; NS), Rate der kombinierten Ereignisse (22,5% vs. 22,4%; NS) sowie Sterbe-(0,8% vs. 1,0%; NS), Myokardinfarkt-(2,7% vs. 2,7%; NS) und CABG-(1,1% vs. 2,3%; NS)-Raten nachgewiesen werden.

- PTFE-beschichtete Stents

In die vorliegende Analyse wurden insgesamt Resultate aus zwei Studien für 507 zugeordnete Patienten eingeschlossen: 258 für PTFE-beschichtete Stents und 249 für verschiedene Stenttypen ohne Beschichtung.

Es wurde in keiner Studie ein signifikanter Unterschied in der angiographischen Restenosierung zwischen PTFE-beschichteten und unbeschichteten Stents im Follow-Up nach 6 Monaten nachgewiesen (Endpunkte MLD, LL, DS%, RR%). Die beiden Studien zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in den PCI-, TLR-Raten sowie in den Raten der kombinierten Ereignisse (D/AMI/TLR) im Follow-up nach 6-14 Monaten, aber eine Studie eine signifikante Zunahme der Myokardinfarktrate in der beschichteten Gruppe (14,1% vs. 5,5%, $p < 0,05$).

Es konnte keine statistische Heterogenität der Risikoreduktion zwischen den Ergebnissen aus den einzelnen Studien nachgewiesen werden (χ^2 -Test: $p > 0,05$).

Die Metaanalyse der beiden Studien konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen PTFE-beschichteten und unbeschichteten Stents sowohl für angiographische Parameter: DS% (WMD=-0,31%, NS); RR% (26,2% vs. 22,7%; NS) als auch für die klinischen Endpunkte: PCI-Rate (9,7% vs. 12,4%), TLR-Rate (12,4% vs. 13,7%; NS), Rate der kombinierten Ereignisse (26,4% vs. 22,1%; NS) sowie Sterbe- (5,0% vs. 4,0%; NS), Myokardinfarkt- (12,4% vs. 6,4%; NS) und CABG- (2,7% vs. 1,2%; NS) -Raten nachweisen.

- Sirolimusbeschichtete Stents

Bei vorliegender Analyse wurden insgesamt Resultate aus vier Studien für 1.748 zugeordnete Patienten erhoben: 878 für sirolimusbeschichtete (140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) BxVelocity Stents und 870 für den gleichen Stenttyp ohne Beschichtung.

Die Ergebnisse aller Studien zeigten eine signifikant geringere angiographische Restenosierung in der gestenteten Zone sowie in der ganzen Läsion (Endpunkte MLD, LL, DS%) und eine signifikant geringere sonographische Restenosierung (L-Vol, NI-Vol, St-VO%) bei sirolimusbeschichteten Stents im Follow-Up nach 6-8 Monaten. Alle Studien wiesen ebenfalls eine signifikante Reduktion der in-Stent- und der in-Läsion-Restenoseraten auf (Endpunkt RR%). In dem ganzen Segment war der Effekt in der Sirolimusgruppe etwas weniger ausgeprägt als in der gestenteten Zone im Vergleich zu den unbeschichteten Stents. Alle Studien zeigten ebenfalls eine signifikante Reduktion der PCI- bzw. aller TLR-Raten sowie eine signifikante Reduktion der Raten der kombinierten Ereignisse (D/AMI/CABG/PCI) im Sirolimusarm im Vergleich zur unbeschichteten Gruppe im Follow-up nach 9-12 Monaten. Die Stent-Thrombose-Rate war in allen Studien niedrig und ähnlich in den Studiengruppen. In einer Studie wies die Sirolimus-Gruppe eine signifikante Zunahme der Rate der inkompletten Stentapposition auf (21% vs. 4%, $p < 0,01$). Die Ergebnisse bei Patienten mit bzw. ohne Diabetes Mellitus, unterschiedlich großen Gefäßen und unterschiedlich langen Läsionen waren ähnlich mit den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation in Bezug auf alle untersuchten Endpunkte.

Zwar waren die Nachverfolgungsergebnisse für mehrere angiographische Endpunkte (DS%-in-Stent und DS%-in-Läsion, RR%-in-Läsion) zwischen den einzelnen Studien statistisch heterogen (χ^2 -Test: $p < 0,05$), es konnte jedoch weder für alle klinischen Endpunkte noch für einen angiographischen Endpunkt (RR%-in-Stent) eine statistische Heterogenität der Risikoreduktion zwischen den Ergebnissen aus den einzelnen Studien nachgewiesen werden (χ^2 -Test: $p > 0,05$).

Die Metaanalyse zeigte eine signifikant geringere angiographische Restenosierung bei sirolimusbeschichteten im Vergleich zu unbeschichteten Stents in der gestenteten Zone: $\Delta\text{DS\%}$ (WMD=-29,1% [95%CI: -34,4%; -23,8%]);

RR% (2,6% vs. 36,2%; $p < 0,0001$, $RR = 0,08$ [95%CI: 0,05; 0,13]), in der ganzen Läsion: $\Delta DS\%$ (WMD=-21,4% [95%CI: -23,7%; -19,1%]); RR% (6,3% vs. 37,2%; $p < 0,0001$, $RR = 0,13$ [95%CI: 0,06; 0,30]), eine signifikant geringere sonographische Restenosierung: $\Delta St-VO\%$ (WMD=-28,0% [95%CI: -33,8%; -22,2%]) sowie eine signifikante Reduktion der untersuchten klinischen Ereignisse: PCI-Rate (3,5% vs. 19,7%; $p < 0,0001$, $RR = 0,19$ [95%CI: 0,11; 0,33]), TLR-Rate (4,1% vs. 20,6%; $p < 0,0001$, $RR = 0,20$ [95%CI: 0,12; 0,33]), Rate der kombinierten Ereignisse (7,6% vs. 23,0%; $p < 0,001$, $RR = 0,34$ [95%CI: 0,26; 0,44]), aber keine signifikanten Ergebnisse für Sterbe- (1,3% vs. 0,8%; NS), Myokardinfarkt- (3,0% vs. 3,0%; NS) und CABG- (0,8% vs. 1,5%; NS) -Raten.

Es könnten beim Einsatz von sirolimusbeschichteten Stents insgesamt bei 34 Patienten Restenosen mit $DS\% > 50\%$ in der Stent-Zone (95%CI: 28; 40), bei 33 Patienten Restenosen mit $DS\% > 50\%$ in der ganzen Läsion (95%CI: 25; 41) und klinisch bei 16 Patienten wiederholte PCI's (95%CI: 13; 20) pro 100 behandelten Patienten mit einem durchschnittlichen Risiko für MACE's von 23% vermieden werden. Insgesamt 15 zusätzliche Patienten (95%CI: 12; 19) würden keine großen kardiovaskulären Ereignissen erleiden (D, AMI, CABG, PCI).

- Paclitaxelbeschichtete Stents

In vorliegender Analyse wurden insgesamt Resultate aus sechs Studien für 3.320 zugeordnete Patienten einbezogen: 1.752 für paclitaxelbeschichtete Stents (959 für Stents mit und 793 für Stents ohne Polymerbasis, mit verschiedenen Beschichtungsdosierungen) und 1.568 für die gleichen Stenttypen ohne Beschichtung.

Es wurde in allen Studien sowohl mit als auch ohne Anwendung einer Polymerbasis eine signifikant geringere angiographische Restenosierung in der gestenteten Zone sowie in der ganzen Läsion (Endpunkte: MLD, LL, $DS\%$) und eine signifikant geringere sonographische Restenosierung (L-Vol, NI-Vol, $St-VO\%$) bei paclitaxelbeschichteten Stents im Follow-Up nach 6-9 Monaten nachgewiesen. Drei Studien wiesen ebenfalls eine signifikante Reduktion der ISR-Raten und zwei der In-Läsion-Restenoseraten auf. Es wurde in keiner Studie ein "Randeffekt" beobachtet. Zwei Studien mit Stents ohne Polymerbasis wiesen eine zur Paclitaxeldosis umgekehrt proportional abhängige angiographische und sonographische Restenosierung auf. Zwei Studien mit Paclitaxel auf Polymerbasis zeigten ebenfalls eine signifikante Reduktion der PCI-, der TLR-Raten und der Raten der kombinierten Ereignisse (D/AMI/CABG/PCI) im Paclitaxelarm im Vergleich zur unbeschichteten Gruppe im Follow-Up nach 6-12 Monaten sowie eine Studie eine signifikante Reduktion der CABG-Raten. Die Stentthromboseraten waren in allen Studien niedrig und ähnlich in den verschiedenen Studiengruppen, ebenso wie die Raten der inkompletten Stentapposition. Diabetes mellitus, Läsionslänge und Referenzdurchmesser waren ebenfalls keine Prädiktoren der Reduktion der angiographischen und klinischen Ereignisse in den multivariaten statistischen Analysen.

Für alle untersuchten angiographischen, sonographischen und klinischen Endpunkte von Studien mit Paclitaxel auf Polymerbasis konnte keine statistische Heterogenität der Risikoreduktion zwischen den Ergebnissen aus den einzelnen Arbeiten festgestellt werden - mit Ausnahme eines Endpunktes ($DS\%-In-Stent$; χ^2 -Test: $p < 0,05$). Die beiden untersuchten angiographischen Endpunkte ($DS\%-In-Stent$, $RR\%-In-Stent$) waren zwischen den drei Studien mit Stents ohne Polymerbasis signifikant unterschiedlich (χ^2 -Tests: jeweils $p < 0,0001$ und $p < 0,05$) aber für alle klinische Endpunkte konnte auch hier keine statistische Heterogenität der Risikoreduktion zwischen den Ergebnissen aus den einzelnen Studien festgestellt werden (χ^2 -Test: $p > 0,05$).

In der Meta-Analyse zu den drei Studien mit Paclitaxel auf Polymerbasis konnte eine signifikant geringere angiographische Restenosierung bei paclitaxelbeschichteten im Vergleich zu den unbeschichteten Stents in der gestenteten Zone: $\Delta DS\%$ (WMD=-15,7% [95%CI: -19,4%; -11,9%]), RR% (4,3% vs. 21,1%; $p < 0,0001$, $RR = 0,21$ [95%CI: 0,14; 0,32]), in der ganzen Läsion: $\Delta DS\%$ (WMD=-13,5% [95%CI: -16,3%; -10,7%]), RR% (7,1% vs. 23,7%; $p < 0,0001$, $RR = 0,30$ [95%CI: 0,22; 0,42]), eine signifikant geringere sonographische Restenosierung: $\Delta St-VO\%$ (WMD=-14,0% [95%CI: -16,5%; -11,4%]) sowie eine signifikante Reduktion der untersuchten klinischen Ereignisse: PCI-Rate (3,5% vs. 12,2%; $p < 0,0001$, $RR = 0,30$ [95%CI: 0,20; 0,43]), TLR-Rate (4,3% vs. 14,8%; $p < 0,0001$, $RR = 0,29$ [95%CI: 0,21; 0,41]), Rate der kombinierten Ereignisse (10,4% vs. 20,2%; $p < 0,0001$, $RR = 0,52$ [95%CI: 0,41; 0,65]) nachgewiesen werden, aber keine signifikante Reduktion der Sterbe- (1,0% vs. 1,2%; NS), Myokardinfarkt- (3,2% vs. 4,8%; NS) und CABG- (1,2% vs. 2,9%; NS) -Raten.

Die Metaanalyse zu den drei Studien mit Stents ohne Polymerbasis zeigte eine signifikant geringere angiographische Restenosierung bei paclitaxelbeschichteten im Vergleich zu den unbeschichteten Stents in der gestenteten Zone: $\Delta DS\%$ (WMD=-15,9% [95%CI: -30,1%; -1,9%]), in der ganzen Läsion $\Delta DS\%$ (WMD=-3,9% [95%CI: -7,8%; -0,1%]) und eine signifikant geringere sonographische Restenosierung: $\Delta St-VO\%$ (WMD=-14%, $p < 0,001$). Es konnte aber keine signifikante Reduktion der ISR- und In-Läsion-Restenoseraten (jeweils 12,0% vs. 21,8%, NS und 16,7% vs. 22,4%, NS) sowie keine signifikante Reduktion der Rate weiterer untersuchter klinischer Ereignisse: Sterbe- (1,0% vs. 0,0%; NS), Myokardinfarkt- (3,1% vs. 1,0%; NS), CABG- (0,0% vs. 1,0%; NS) und PCI- (4,1% vs. 7,1%; NS) -Raten, TLR-Raten (6,8% vs. 10,3%; NS) und der Rate der kombinierten Ereignisse (10,8% vs. 12,9%; NS) nachgewiesen werden.

Beim Einsatz von paclitaxelbeschichteten Stents auf Polymerbasis können von 100 behandelten Patienten mit Risiko für MACE 20% insgesamt bei 16 Patienten Restenosen mit $DS\% > 50\%$ in der Stent-Zone (95%CI: 13; 20), bei 16 Patienten Restenosen mit $DS\% > 50\%$ in der ganzen Läsion (95%CI: 12; 20) und klinisch bei 9 Patienten wiederholte PCI (95%CI: 6; 11) vermieden werden. Insgesamt 10 zusätzliche Patienten (95%CI: 6; 13) werden keine

großen kardiovaskulären Ereignissen (D, AMI, CABG, PCI) erleiden.

- Everolimusbeschichtete Stents

Es konnte nur eine Studie mit publizierten Daten zum Einsatz von Everolimus-freisetzenden Stents mit insgesamt 42 randomisierten Patienten identifiziert werden. Sowohl in der angiographischen als auch in der sonographischen Untersuchung nach sechs Monaten erzielten everolimusbeschichtete Stents eine signifikant geringere Restenosierung in der gestenteten Zone im Vergleich zu den unbeschichteten Stents des gleichen Typs (MLD, LL, DS%, St-VO%). Die Restenoseraten in dem ganzen Segment waren nicht signifikant unterschiedlich. Stentthrombosen und inkomplette Stentappositionen wurden in keiner der beiden Studiengruppen festgestellt. Beim klinischen Follow-Up nach 6 und 12 Monaten wurden nur einzelne Ereignisse in den beiden Studiengruppen registriert (NS).

- 7-Hexanoyltaxol-beschichtete Stents

Zum Einsatz von 7-Hexanoyltaxol-freisetzenden Stents konnte ebenfalls nur eine Studie mit insgesamt 266 zugeordneten Patienten, 126 für beschichtete Stents und 140 für den gleichen Stenttyp ohne Beschichtung, in vorliegender Analyse eingeschlossen werden.

Beim angiographischen und beim sonographischen Follow-up nach sechs Monaten erzielten 7-Hexanoyltaxol-beschichtete Stents eine signifikant geringere Restenosierung im gestenteten Segment im Vergleich zu den unbeschichteten Stents des gleichen Typs (MLD, LL, DS%, L-Vol, NI-Vol, St-VO%, RR%=7,4% vs. RR%=32,7%, $p<0,0001$). Die Raten der inkompletten Stentappositionen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Studiengruppen (NS).

Es wurde allerdings bei den 7-Hexanoyltaxol-beschichteten Stents im Follow-Up nach sechs und nach zwölf Monaten eine signifikante Zunahme der Stentthromboserate (7,1% vs. 0,7%, $p<0,01$ und 10,3% vs. 0,7%, $p<0,01$) und der Myokardinfarktrate (15,9% vs. 2,1%; $p<0,001$ und 19,0% vs. 2,1%; $p<0,001$) im Vergleich zu den unbeschichteten Studiengruppen registriert sowie eine signifikante Zunahme der Mortalitätsrate von kardialer Ursache nach 12 Monaten (4,0% vs. 0%, $p<0,05$). Es konnte aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in den TLR-Raten (7,9% vs. 10,0% und 14,3% vs. 18,6%) und den Raten der kombinierten Ereignissen (D/AMI/TLR: 20,6% vs. 14,3% und 29,4% vs. 25,0%) nachgewiesen werden.

- Actinomycin-D-beschichtete Stents

Die Daten zu Wirksamkeit von Actinomycin-D freisetzenden Stents stammen ebenfalls aus einer einzigen Studie mit insgesamt 357 beteiligten Patienten: 229 erhielten auf einer Polymerbasis beschichtete Stents mit Actinomycin-D in einer der Medikationsdosierungen (10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

oder 2,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) und 118 den gleichen Stenttyp ohne jegliche freisetzende Substanz.

In der angiographischen Untersuchung nach sechs Monaten zeigten sich signifikant größere und dosisunabhängige Gefäßlumenverluste (LL) sowie Restenoseraten bei Actinomycin-D-beschichteten Stents (in-Stent-Segment: RR%=17%, RR%=25% und RR%=11%, $p<0,05$; im ganzen Segment: RR%=28%, RR%=26% und RR%=14%, $p<0,05$). Es wurden nur vereinzelt Aneurismenbildungen festgestellt. Die sonographische Diagnostik nach sechs Monaten konnte keinen Unterschied in der Gefäßobstruktion zwischen den Gruppen feststellen. Eine späte inkomplette Stentapposition wurde bei 13 Patienten mit beschichteten Stents beobachtet.

Im klinischen Follow-Up nach 12 Monaten wurde bei Actinomycin-D-beschichteten Stents eine signifikante und auch dosisabhängige Zunahme der TL-PCI-Rate (34,5%, 30,8% und 10,6%, $p<0,001$) und der Rate der kombinierten Ereignisse nachgewiesen (D/AMI/TLR: 42,0%, 33,3% und 13,5%, $p<0,01$). Es gab aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen in den Raten der anderen untersuchten klinischen Ereignisse (D, AMI, CABG).

3.3 Diskussion

Methodische Aspekte

Ein systematischer Fehler durch die Nichtberücksichtigung von unpublizierten Studien ist in der vorliegenden Arbeit nicht auszuschließen. Die zum Teil mangelnde Berichtsqualität (z.B. die Beschreibung des Rekrutierungsprozesses und Beteiligung der Patienten) erschwert die Interpretation der Studienergebnisse und es bleibt oft unklar, inwieweit die randomisierten Patienten der Bezugspopulation entsprechen.

Zwar wird die Art des Randomisierungsverfahrens von den meisten Autoren ausreichend beschrieben, inwiefern die Allokation in die jeweiligen Studiengruppen tatsächlich verdeckt erfolgte, konnten wir aber im nachhinein nicht überprüfen. In den Studien mit signifikanten Unterschieden unter den Studiengruppen kann man einige Studienergebnisse diesen Differenzen zuschreiben. Die Unvollständigkeit der Follow-Ups und die Präferenzen der Untersuchenden könnten ebenfalls die Ergebnisse der Studien verzerren.

Trotz mehrerer möglicher Verzerrungen der Resultate konnte ein Einfluss der einzelnen Faktoren nicht eindeutig nachgewiesen werden und alle Studienergebnisse wurden als valide für die jeweiligen Populationen und Therapiemodifikationen angesehen (interne Validität). Die Übertragbarkeit der Resultate aus den vorliegenden Arbeiten auf andere Populationen und Technologiemodifikationen ist begrenzt (externe Validität).

Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

- Heparinbeschichtete Stents

Zu bemerken ist, dass die angewandten Stents in beiden Studien nicht mit aus der Beschichtung sich freisetzendem Heparin versehen wurden, was die beobachteten Effekte möglicherweise zum Teil erklären könnte. Außerdem können die breiten Konfidenzintervalle für die Effektschätzer der RR für die Restenoserate und die klinischen Endpunkte TLR und MACE einen relevanten Effekt der Heparinbeschichtung auf diese Parameter weiterhin vermuten lassen. Die statistische Teststärke dieser Studien sowie ihrer Metaanalyse war allerdings nicht ausreichend, um präzisere Effektschätzer zu definieren.

- Goldbeschichtete Stents

Zwar waren die Ausgangscharakteristika der Patienten in den Studiengruppen von zwei Untersuchungen für einige Parameter signifikant unterschiedlich sowie die durchschnittlichen angewendeten Dilatationsdrücke und die bei der Intervention erreichten durchschnittlichen postprozeduralen Residualstenosen, doch es wäre unzutreffend die bei der Analyse der Studien ermittelten Ergebnisse diesen Unterschieden zuzuschreiben, da diese Unterschiede zum Teil sogar eine bessere Prognose für goldbeschichtete Stents ergeben hätten sollen.

Der Prozess der Galvanisierung mit Gold kann Porosität, Spaltung und Einrisse an der Oberfläche auslösen, was zu einem negativen Effekt auf die Thrombosebildung und das Neointimawachstum führen und die in den Studien dokumentierte Effekte erklären könnte. Eine weitere Erklärung wäre ein Bias aufgrund der Unterschätzung des Gefäßdurchmessers bei den wenig durchsichtigen goldbeschichteten Stents bei der angiographischen Analyse, dagegen sprechen allerdings eine signifikant geringere sonographische Restenosierung sowie die signifikante Zunahme der TLR-Rate bei Gold-beschichteten Stents.

- Silicon-Carbid-beschichtete Stents

Die signifikante Reduktion der Myokardinfarktrate bei Silicon-Carbid-beschichteten Stents in einer Studie sollte nicht als Nachweis einer besseren Wirksamkeit interpretiert werden: die angewendeten Stenttypen in den beiden Gruppen waren unterschiedlich (TENAX-Stents sind für ihre höhere Flexibilität im Vergleich zu NIR-Stents bekannt) und die Vollständigkeit des klinischen Follow-ups war ziemlich niedrig. Außerdem konnte keine Metaanalyse der beiden Studien für alle klinischen Endpunkte mit Ausnahme von MACE durchgeführt werden, da die Autoren der TRUST-Studie keine getrennten Daten für weitere klinische Parameter lieferten.

Es können keine schlüssigen Aussagen hinsichtlich der besseren Wirksamkeit der Silicon-Carbid-beschichteten Stents gemacht werden, da die Konfidenzintervalle für die Effektschätzer der RR der Metaanalyse für die Reste-

noserate und MACE keinen relevanten Effekt der Silicon-Carbidbeschichtung auf diese Parameter vermuten lassen können.

- Carbonbeschichtete Stents

Die aus der Metaanalyse der drei Studien mit insgesamt 1.051 zugeordneten Patienten ermittelten Konfidenzintervalle für die Effektschätzer der RR für die Restenoserate und MACE lassen keinen relevanten Effekt der Carbonbeschichtung auf diese Parameter vermuten. Sollte ein Effekt existieren, ist seine Größe vermutlich relativ klein.

- PTFE-beschichtete Stents

Die signifikante Zunahme der Myokardinfarktrate im Follow-up bei PTFE-beschichteten Stents in einer Studie soll sehr vorsichtig interpretiert werden: die angewendeten Stenttypen und Dilatationsdrücke waren unterschiedlich in den Studiengruppen (Josten-Stentgraft ist bekannt als sperriger im Vergleich zu Jostent-Flex-Stent). Außerdem konnte die Metaanalyse der beiden Studien keine signifikante Zunahme der Myokardinfarktrate nachweisen. Die aus der Metaanalyse der zwei berücksichtigten Studien, mit insgesamt 507 zugeordneten Patienten, gewonnenen Konfidenzintervalle für die Effektschätzer der RR für die Restenoserate und MACE lassen keinen relevanten Effekt der PTFE-Beschichtung auf diese Parameter vermuten.

- Sirolimusbeschichtete Stents

In dem ganzen Segment war der Effekt auf die Restenosierung bei sirolimusbeschichteten Stents zwar deutlich, aber etwas weniger ausgeprägt als in der gestentten Zone, was auf dem sogenannten Randeffect zurückgeführt werden könnte. Diese Restenosierung war fokal und erlaubt bei ihrer Nachbehandlung die Anwendung von konventioneller Ballondilatation.

Es konnten keine signifikanten Ergebnisse für Sterbe-, Myokardinfarkt- und CABG-Raten bei sirolimusbeschichteten Stents nachgewiesen werden, was offensichtlich auf rechtzeitig durchgeführte wiederholte Revaskularisationen zurückzuführen ist. Die Subgruppenanalysen der Studien bei Patienten mit bzw. ohne Diabetes mellitus, unterschiedlich großen Gefäßen und unterschiedlich langen Läsionen generierten ähnliche Ergebnisse. Ein absoluter Effekt des Stenteinsatzes bei Patientengruppen mit höherem Risiko scheint deutlich spürbarer sein als bei den anderen Patientengruppen.

Die ermittelten Ergebnisse der vorliegenden Analyse entsprechen den Ergebnissen aus anderen vor kurzem publizierten Übersichtsarbeiten. Sie können aber nur auf die in den Studien untersuchten Patientengruppen und Läsionstypen übertragen werden. Diese Läsionen waren relativ kompliziert, berücksichtigten aber nicht alle möglichen Läsionstypen.

- Paclitaxelbeschichtete Stents

Die Restenosierung in den Paclitaxelgruppen war im gesamten Segment im Vergleich zum gestenteten Segment größer. Alle angiographischen Parameter der Restenosierung in der Paclitaxelgruppe der DELIVER-Studie zeigten deutlich schlechtere und bezogen auf die unbeschichtete Gruppe signifikant heterogene Ergebnisse zu den anderen Studien, wofür möglicherweise der Einsatz von untergroßen Stents in dieser Arbeit verantwortlich war.

Die Ergebnisse lassen für die TLR-Rate einen weniger ausgeprägten Effekt bei Stents ohne als mit Polymerbasis vermuten. Zwar war in einer Studie die CABG-Rate in der Paclitaxelgruppe signifikant reduziert, doch ist dies vermutlich an dem sehr hohen Anteil von CABG's bei allen Revaskularisationen innerhalb dieser Studie zurückzuführen. Als andere Erklärungen kommen ein etwas höherer Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus sowie im Durchschnitt etwas längere Läsionen in dieser Studie in Frage. Es konnten ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse für Sterbe- und Myokardinfarktraten nachgewiesen werden, was offensichtlich durch die rechtzeitig durchgeführten wiederholten Revaskularisationen zu erklären ist. Die Resultate lassen die Hypothese einer ähnlichen Wirksamkeit (sog. Null-Hypothese) von paclitaxelbeschichteten Stents in den Patientenuntergruppen mit bzw. ohne Diabetes mellitus sowie mit verschiedenen untersuchten Läsionslängen und Gefäßdurchmessern nicht widerlegen. Die ermittelten Ergebnisse der vorliegenden Analyse entsprechen den Resultaten aus zwei anderen aktuell publizierten Übersichtsarbeiten. Die gewonnenen Ergebnisse können nicht auf alle klinische Situationen und Läsionstypen übertragen werden.

- Everolimusbeschichtete Stents

Die bislang einzige publizierte randomisierte Studie lässt zumindest ein sicheres Profil von Everolimus-freisetzenden Stents vermuten, die untersuchte Patientenzahl erlaubt allerdings keine präziseren Aussagen. Die angiographischen Ergebnisse aus der zweiten kleinen Studie wurden bislang nur in Übersichtspublikationen als Anhang von Kongressbeiträgen präsentiert. Auf der Basis der vielversprechenden Resultate aus diesen kleinen Studien wurde bereits die Durchführung von größeren multizentrischen Studien initiiert.

- 7-Hexanoyltaxol-(QP2)-beschichtete Stents

Zwar erzielten 7-Hexanoyltaxol-beschichtete Stents eine signifikant geringere Restenosierung im Vergleich zu den unbeschichteten Stents des gleichen Typs, allerdings verursachten diese Stents eine signifikante Zunahme der Stentthrombose-Rate und anschließend der Myokardinfarktrate. Dieses unakzeptable Sicherheitsprofil bei 7-Hexanoyltaxol-freisetzenden Stents hinsichtlich der Stentthrombose konnte nach Meinung der Autoren sowohl durch die Medikamentendosierung, ihre Freisetzungse-

schwindigkeit, durch das angewendete Acryl-Polymer oder die gesamte Beschichtungsdichte verursacht werden.

- Actinomycin-D-beschichtete Stents

Diese Stents zeigten eine signifikant größere angiographische Restenosierung (vor allem Lumenverlust) im Follow-up sowie eine Dosis-abhängige Zunahme der TL-PCI-Rate. Allerdings war die erreichte durchschnittliche postprozedurale Gefäßdilatation signifikant größer in den beschichteten Gruppen, was die Studienergebnisse möglicherweise zum Teil erklären könnte. Die Autoren begründen die Studienergebnisse durch fehlende Wirksamkeit von Actinomycin-D.

Vergleich verschiedener Stentbeschichtungen untereinander

Die Effektschätzer der meisten durchgeführten Metaanalysen für Sirolimus-freisetzende Stents waren im direkten Vergleich zu Paclitaxel-freisetzenden Stents etwas stärker ausgeprägt, dennoch sind diese Effektschätzer aus methodischen Gründen direkt nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Kurz vor Abschluss der Berichtszusammenstellung wurden zwei RCT zum direkten Vergleich dieser Stenttypen veröffentlicht, die eine bessere Wirksamkeit von Sirolimus-freisetzenden Stents im Vergleich zu Paclitaxel-freisetzenden Stents vermuten lassen.

Evidenz für weitere Stentbeschichtungen

Ein erster Dexamethason-freisetzender Dexamet™ Stent ist bereits auf den deutschen Markt zugelassen worden, abgesehen von den fehlenden Daten aus den randomisierten Studien. Es wurde bereits über gute 1-Monat-Follow-up Resultate von 17β-Estradiol-beschichteten Stents berichtet. Präklinische Studien zum Einsatz von synthetischem Analogon von Rapamycin (ABT 578) und Tacrolimus demonstrierten vielversprechende Resultate, mehrere Studien befinden sich momentan in verschiedenen Phasen der klinischen Forschung. Es wurde außerdem bereits eine nicht randomisierte Studie zum Einsatz von Abciximab-beschichteten Stents veröffentlicht. Auch einige weitere Wirkstoffe wie Mycophenolsäure (MPA), Angiopeptin, Zytochalazin, Latrunkulin, Batimastat, Methotrexat, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Vincristin, Mytomycin, Cyclosporin sowie auch Statine, Carvedilol und Trepidil kommen zur Freisetzung aus Stents und zur Verminderung der Restenosierung in Frage.

Beantwortung der Forschungsfragen

1. Es wurde im Rahmen der Literaturrecherche zur medizinischen Wirksamkeit des Einsatzes von beschichteten Stents Evidenz auf der Basis von insgesamt 26 identifizierten randomisierten Studien zu zehn unterschiedlichen Beschichtungstypen generiert.
2. Die kombinierten Ergebnisse zu Heparin-, Silicon-Carbid-, Carbon- und PTFE-Stentbeschichtungstypen konnten

keine signifikanten Unterschiede sowohl für angiographische Parameter der Gefäßdehnung als auch für klinische Endpunkte zwischen den beschichteten und unbeschichteten Stents nachweisen.

Beim Einsatz von goldbeschichteten und von Actinomycin-D freisetzenden Stents ist im Vergleich zu den unbeschichteten eine größere Restenosierung sowie eine Zunahme der Revaskularisationsrate zu erwarten.

Die Ergebnisse für Sirolimus-freisetzende und Paclitaxel-freisetzende Stents zeigen eine erheblich geringere Restenosierung im Vergleich zu unbeschichteten Stents des gleichen Typus 6-9 Monate nach Intervention, einschließlich einer deutlichen relativen Reduktion der Restenoseraten bei Stents mit Beschichtungen auf Polymerbasis. Die Restenosierung in den beschichteten Gruppen im ganzen Segment war im Vergleich zur gestenteten Zone größer. Stentthrombosen, inkomplette Stentappositionen oder Bildungen von Aneurismen waren in den Studien sehr selten und scheinen keine große klinische Bedeutung zu haben.

Der Einsatz von sirolimusbeschichteten ($140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) und paclitaxelbeschichteten ($1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) aus einer Polymerbasis den Wirkstoff freisetzenden Stents führt ebenfalls zu einer erheblichen relativen Reduktion der PCI-Raten, der TLR-Raten sowie zu einer erheblichen relativen Reduktion der Raten der kombinierten Ereignisse im Vergleich zu unbeschichteten Stents im Follow-up nach 6-12 Monaten. Es konnten allerdings keine signifikanten Ergebnisse für Sterbe-, Myokardinfarkt- und CABG-Raten nachgewiesen werden, was auf die rechtzeitig durchgeführten wiederholten perkutanen Revaskularisationen zurückgeführt werden kann.

Die nachgewiesenen Effekte beim Einsatz von mit Sirolimus und mit Paclitaxel auf Polymerbasis beschichteten Stents scheinen bei Patienten mit bzw. ohne Diabetes mellitus, mit unterschiedlich großen Gefäßen und unterschiedlich langen Läsionen ähnlich zu sein. Ein absoluter Effekt des Stenteinsatzes bei Patientengruppen mit höherem Risiko für Restenose scheint deutlich größer auszufallen als bei den Patientengruppen mit einem niedrigeren Risiko.

Zwar erzielten 7-Hexanoyltaxol-beschichtete Stents eine signifikant geringere Restenosierung nach sechs Monaten, sie verursachten allerdings eine signifikante Zunahme der Stentthromboserate und damit verbunden der Myokardinfarktrate im Vergleich zu den unbeschichteten Stents.

Die Everolimus-freisetzenden Stents zeigten nach sechs Monaten eine signifikant geringere Restenosierung ohne Stentthrombosen und inkompletten Stentappositionen. Auch die klinischen Ergebnisse lassen zumindest ein sicheres Profil von Everolimus-freisetzenden Stents vermuten.

Perspektive für eine weitergehende Forschung

Daten zu Langzeitergebnissen der bekannten Studien zum Einsatz von Sirolimus- und von Paclitaxel-beschichteten Stents sowie die Durchführung neuer klinischen

Studien zur Anwendung dieser Stentbeschichtungen bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt und mit komplizierten Läsionstypen sind notwendig. Die Anwendung von Everolimus-freisetzenden Stents muss in weiteren größeren klinischen Studien untersucht werden. Die Ergebnisse aus klinischen Studien zur Anwendung von Dexamethason, 17β -Estradiol, Takrolimus und ABT 578 in Stentbeschichtungen sind momentan noch abzuwarten. Auch der Einsatz von weiteren Wirkstoffen soll noch in klinischen Studien untersucht werden.

4. Ökonomische Bewertung

4.1 Methodik

Informationsquellen und Recherchen

Die Literaturrecherche wurde in elektronischen Datenbanken MEDLINE ab 1990, MEDLINE Alert, EMBASE ab 1990, EMBASE Alert, BIOSIS, SciSearch ab 1990, INAHTA-Datenbank, DARE-Datenbank, NHS EED-Datenbank, Cochrane Database of Systematic Reviews sowie Trials Register of the Cochrane Heart Group, CATfile plus, ETHmed, IPA, Elsevier BIOBASE von der DAHTA@DIMDI nach Absprache der Suchstrategie mit den Autoren ausgeführt.

Ein- und Ausschlusskriterien

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

Bei den ersten beiden Sichtungen wurden Literaturstellen zu gesundheitsökonomischen Publikationen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Merkmale zutrifft: a) es handelte sich in einer Studie nicht um einen Stent vs. Stentvergleich bei den perkutanen koronaren Interventionen an Menschen, b) keiner der verglichenen Stenttypen war beschichtet, c) es handelte sich nicht um eine gesundheitsökonomische Analyse.

Für den Einschluss in die Analyse bei der dritten Sichtung sollten in den identifizierten gesundheitsökonomischen Studien Aussagen zu den inkrementellen Kosten und Effekten bzw. (inkrementelle) Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse der verglichenen Technologien angegeben sein. Die Umsetzung von entscheidungsanalytischen Modellen galt nicht als Ausschlusskriterium. Allerdings wurden Zusammenfassungen, die lediglich Zwischenergebnisse berichteten, nicht eingeschlossen.

Auswertung einzelner Publikationen

Es wurden die Studienangaben zu den untersuchten Patientengruppen und Interventionen beschrieben, die in

den Studien beobachteten Gesundheitseffekte sowie der Ressourcenverbrauch mit den dazugehörigen Kosten aus den Einzelstudien extrahiert, die jeweiligen Berechnungsmodelle der einzelnen Studien präsentiert und ihre Ergebnisse dargestellt.

Bei jeder Publikation wurde vor allem beurteilt, ob die angewandten Annahmen korrekt waren (Übereinstimmung der berücksichtigten klinischen Effekte mit den Ergebnissen aus den zugrundeliegenden Studien) und ob diese Annahmen dem aktuellen Wissenstand für Deutschland entsprachen (Berücksichtigung aller publizierten RCTs zum jeweiligen Stenttyp sowie aktueller Stentpreise und Behandlungskosten in Deutschland).

Gesundheitsökonomische Modellierung

Im Rahmen der vorliegenden Analyse wurden spezifische Simulationsmodelle anhand der einzelnen Unterschiede im Ressourcenverbrauch entwickelt. In diesen Modellen wurden ausschließlich signifikant unterschiedliche und für die Kostendifferenz der Interventionen relevante Mengengerüste der Ressourcenverbräuche berücksichtigt.

Zunächst wurden inkrementelle Kosten und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse zwischen den einzelnen Behandlungsalternativen bei gegebenen Preisen für beschichtete und unbeschichtete Stents, mit einem durchschnittlichen Stentverbrauch pro Prozedur sowie unter Berücksichtigung der nachgewiesenen verminderten Revaskularisationen pro Patient und der durchschnittlichen Revaskularisationsfolgekosten pro Patient berechnet.

Ferner wurde ein sogenannter "Break-Even"-Preis für medikamentefreisetzende Stents (Preise medikamentefreisetzender Stents unter denen eine Kostenneutralität gewährleistet wird) bei gegebenen Annahmen für alle restlichen Preis- und Mengenkomponenten des Modells (Edelstahlstentpreise, Stentverbräuche pro Prozedur, vermiedene Revaskularisationen und durchschnittliche Revaskularisationskosten) bestimmt.

Außerdem wurde zusätzlich ein "Break-Even"-Risiko für die jeweiligen medikamentefreisetzenden Stents (Höhe des Patientenrisikos für eine ISR, das eine Kostenneutralität gewährleistet) ebenfalls unter gegebenen Bedingungen für alle sonstigen Annahmen des Modells kalkuliert. Die Stentkosten wurden durch Anfrage bei den Herstellern der jeweiligen Stenttypen und die Revaskularisationsfolgekosten aus den DRG-Pauschalen für Deutschland gewonnen. Es wurde bei der Modellierung ein durchschnittlicher Stentverbrauch pro Prozedur in Höhe von 1,3 Stent angesetzt. Die Gesundheitseffekte wurden aus der Metaanalyse des medizinischen Teils des Berichtes entnommen. Die Revaskularisationsfolgekosten im Hauptszenario (Ballondilatation bei allen Re-PTCA) wurden zunächst für einen Zeithorizont von einem Jahr berechnet. Anschließend wurden die gesamten, in einem unbegrenzten Zeitraum zu erwartenden, anfallenden inkrementellen Revaskularisationsfolgekosten mittels Umsetzung eines

simplifizierten Szenarios modelliert (Langzeitperspektive, etwa ab drei Jahre nach der primären Intervention).

Es wurde ebenfalls ein Szenario mit der routinemäßigen Anwendung von medikamentefreisetzenden Stents (denselbigen wie in dem DES-Arm) bei allen primären Re-PTCA nach der anfänglichen Intervention mit unbeschichteten Stents berechnet.

Die Unsicherheiten der Berechnungen wurden durch entsprechende Sensitivitätsanalysen bestimmt.

4.2 Ergebnisse

Informationsquellen und Recherchen

Die Literaturrecherche fand im Dezember 2004 statt und ergab 648 Treffer. Es wurden insgesamt 648 Titel und 171 Zusammenfassungen durchgesehen. Aus den 34 im Volltext vorhandenen Publikationen wurden vier Studien in die Analyse eingeschlossen. Weitere 30 Datenquellen wurden aus folgenden Gründen aus der Analyse ausgeschlossen: 22 - Übersichtsarbeiten, 8 - keine inkrementellen Kosten und Effekte bzw. IKER.

Zusätzlich wurden durch Handsuche alle gängigen Literaturdatenbanken internationale etablierter HTA-Agenturen im selben Zeitraum durchsucht. Die Suche ergab zwei Treffer. Beide Literaturstellen wurden in die eingeschlossene Literatur aufgenommen, sodass insgesamt acht Auswertungen aus sechs Publikationen vorgenommen werden konnten.

Bewertung der gesundheitsökonomischen Studien

Keine bislang publizierte gesundheitsökonomische Analyse berücksichtigte vollständig die Ergebnisse aller heutzutage publizierten RCT zu beschichteten Stents. In den meisten Analysen wurden Annahmen zu Grunde gelegt, die aus den Einzelergebnissen der randomisierten Studien nicht hervorgehen. In vielen Analysen werden die verschiedenen wirkstofffreisetzenden Stenttypen nicht unterschieden. Für weitere Stentbeschichtungen konnten keine gesundheitsökonomischen Studien identifiziert werden. Es wurden bei den Berechnungen keine aktuellen, dem deutschen Kontext entsprechenden Stentpreise und Revaskularisationskosten angesetzt.

Aus den obengenannten Gründen ist von einer begrenzten Aussagekraft der publizierten gesundheitsökonomischen Studien für den deutschen Kontext auszugehen.

Gesundheitsökonomische Modellierung

- Sirolimusbeschichtete Stents (auf Polymerbasis)

Die durchschnittlichen inkrementellen Kosten beim Einsatz von sirolimusbeschichteten Stents im Vergleich zu unbeschichteten Stents des gleichen Typs (Bx-Velocity) betragen 1.421 € pro Patient nach den Berechnungen des Hauptszenarios im Zeitraum von einem Jahr nach der Intervention und 1.181 € pro Patient unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen

Revaskularisationen. Der sensitivste Unsicherheitsfaktor war der Stentverbrauch pro Prozedur mit einer Variabilität von 190%-211% (höchster/niedrigster Wert) ein Jahr nach der Intervention und von 207%-260% unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen. Die Unsicherheit im DES-Preis zeigte praktisch fast gleich hohe Werte, entsprechend 182%-202% und 196%-247%. Die Unsicherheit bei den anderen Größen spielte bei einer bis zu 133%-igen Variabilität nur eine untergeordnete Rolle. Beim Szenario mit routinemäßiger DES-Anwendung bei allen primären Re-PTCA nach der Intervention mit unbeschichteten Stents betragen die durchschnittlichen inkrementellen Kosten 1.047 € pro Patient ein Jahr nach einer Revaskularisation und 950 € pro Patient unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen. Die durchschnittliche inkrementelle Kosteneffektivitätsratio pro vermiedene Revaskularisation betrug 8.881 € nach den Berechnungen des Hauptszenarios im Zeitraum von einem Jahr nach der Intervention und 7.379 € unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen. Die Sensitivitätsergebnisse bei der Berechnung der inkrementellen Kosteneffektivitätsratio waren identisch zu den entsprechenden Werten bei der Berechnung der inkrementellen Kosten für alle Berechnungsfaktoren mit Ausnahme der Unsicherheit bei den vermiedenen Revaskularisationen, die mit 149%-160% (höchster/niedrigster Wert) ein Jahr nach der Intervention und mit 157%-185% unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen einen etwas höheren Wert erlangt hat. Beim Szenario mit routinemäßiger DES-Anwendung bei allen primären Re-PTCA nach der Intervention mit unbeschichteten Stents betrug die durchschnittliche inkrementelle Kosteneffektivitätsratio pro vermiedene Revaskularisation 6.541 € ein Jahr nach einer Revaskularisation und 5.940 € unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen.

Der "Break-Even"-Preis für ein Stent betrug 707 € im Hauptszenario bei Betrachtung der Ereignisse im ersten Jahr nach der Intervention und 892 € unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen. Bei der Berechnung erlangte die Unsicherheit bei mehreren Größen eine kaum ausgeprägte und fast gleiche Variabilität, allerdings erwies sich die Unsicherheit im Stentverbrauch pro Prozedur mit einer Variabilität 127%-133% unter Einbeziehung der eintretenden Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention und 134%-141% unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen etwas höher. Beim Szenario mit routinemäßiger DES-Anwendung bei allen primären Re-PTCA nach der Intervention mit unbeschichteten Stents betrug der "Break-Even"-Preis für ein Stent 995 € bei der Ereignisbetrachtung im ersten Jahr nach der Intervention und 1.069 € nach allen weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen.

Das "Break-Even"-Risiko für eine ISR bei einem Patient nach Stenting mit unbeschichtetem Stent betrug 76% im

Hauptszenario bei Betrachtung der Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention und 50% unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen. Auch hier spielte die Unsicherheit im Stentverbrauch pro Prozedur die wichtigste Rolle mit einer Variabilität von 170% gefolgt von der Variabilität der DES-Preise (164%). Beim Szenario mit routinemäßiger DES-Anwendung bei allen primären Re-PTCA nach der anfänglichen Intervention mit unbeschichteten Stents betrug das "Break-Even"-Risiko für eine ISR bei einem Patient 39% bei Ereignisbetrachtung im ersten Jahr nach der Intervention und 35% unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen.

- Paclitaxelbeschichtete Stents (auf Polymerbasis)

Die durchschnittlichen inkrementellen Kosten beim Einsatz von paclitaxelbeschichteten Stents im Vergleich zu unbeschichteten Stents des gleichen Typs (NIR- oder EXPRESS-Stent) betragen 1.234 € pro Patient bei den Berechnungen nach dem Hauptszenario ein Jahr nach der Intervention und 1.099 € pro Patient unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen. Als gewichtigster Unsicherheitsfaktor stellte sich in den Sensitivitätsanalysen der Stentverbrauch pro Prozedur mit einer Variabilität von 185%-201% (höchster/niedrigster Wert) ein Jahr nach der Intervention und 196%-231% unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen heraus. Die Unsicherheit im DES-Preis induzierte die zweitgrößte Variabilität, entsprechend 157%-168% und 165%-188%. Die Unsicherheit der anderen Größen spielte bei einer Variabilität von bis zu 132% nur eine untergeordnete Rolle. Beim Szenario mit routinemäßiger DES-Anwendung bei allen primären Re-PTCA nach der Intervention mit unbeschichteten Stents betragen die durchschnittlichen inkrementellen Kosten 1.059 € pro Patient ein Jahr nach der anfänglichen Intervention und 930 € pro Patient unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen.

Die durchschnittliche inkrementelle Kosteneffektivitätsratio pro vermiedene Revaskularisation betrug 13.711 € nach den Berechnungen des Hauptszenarios im Zeitraum von einem Jahr nach der Intervention und 12.209 € unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen. Die Sensitivitätsergebnisse bei der Berechnung der inkrementellen Kosteneffektivitätsratio waren identisch mit den entsprechenden Werten bei der Berechnung der inkrementellen Kosten für alle Berechnungsfaktoren mit Ausnahme der Unsicherheit bei den vermiedenen Revaskularisationen, die mit 150%-157% (höchster/niedrigster Wert) ein Jahr nach der Intervention und mit 155%-169% unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen einen etwas höheren Wert aufweist. Beim Szenario mit routinemäßiger DES-Anwendung bei allen primären Re-PTCA nach der Intervention mit unbeschichteten Stents betrug die durchschnittliche inkremen-

telle Kosteneffektivitätsratio pro vermiedene Revaskularisation 11.761 € ein Jahr nach einer Revaskularisation und 10.332 € unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen.

Der "Break-Even"-Preis für einen Stent betrug 551 € im Hauptszenario bei Betrachtung der Ereignissen im ersten Jahr nach der Intervention und 655 € unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen. Bei der Berechnung erlangte die Unsicherheit bei mehreren Größen eine wenig ausgeprägte und fast gleichrangige Variabilität. Ausgeprägter zeigte sich die Sensitivität der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Stentverbrauch pro Prozedur mit einer Variabilität von 118%-124% unter Einbeziehung der eintretenden Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention und von 126%-131% unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen. Beim Szenario mit einer routinemäßigen DES-Anwendung bei allen primären Re-PTCA nach der Intervention mit unbeschichteten Stents betrug der "Break-Even"-Preis für ein Stent 686 € bei der Ereignisbetrachtung im ersten Jahr nach der Intervention und 785 € unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen.

Das "Break-Even"-Risiko für eine ISR bei einem Patient nach Stenting mit unbeschichtetem Stent betrug 65% im Hauptszenario bei Betrachtung der Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention und 43% nachdem alle weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen über das erste Jahr hinaus berücksichtigt wurden. Auch hier spielten die Unsicherheiten im Stentverbrauch pro Prozedur die wichtigste Rolle mit einer Variabilität von 170% und in den DES-Preisen mit einer Variabilität von 147%. Beim Szenario mit einer routinemäßigen DES-Anwendung bei allen primären Re-PTCA nach der anfänglichen Intervention mit unbeschichteten Stents betrug das "Break-Even"-Risiko für eine ISR bei einem Patient 39% bei Ereignisbetrachtung im ersten Jahr nach der Intervention und 30% unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen.

4.3 Diskussion

Methodische Aspekte der Bewertung gesundheitsökonomischer Studien

Für den vorliegenden HTA-Bericht wurde eine systematische Literaturrecherche mit einer sehr breit angelegten Suchstrategie in den wichtigsten medizinischen und gesundheitsökonomischen Datenbanken durchgeführt. Ein systematischer Fehler durch unvollständige Literaturberücksichtigungen ist trotzdem nicht vollständig auszuschließen.

Die Annahmen zur medizinischen Wirksamkeit wurden innerhalb der identifizierten gesundheitsökonomischen Studien vor allem aus primären klinischen Studien verschiedener Typen mit den entsprechenden methodischen Limitationen der jeweiligen Studientypen gewonnen, die

aber im Rahmen dieses HTA-Berichts nicht ausführlich diskutiert werden können. In den meisten Analysen wurden dabei klinische Annahmen berücksichtigt, die aus den Ergebnissen der randomisierten Studien nicht hervorgehen. Da nur in einer gesundheitsökonomischen Analyse zwar die Ergebnisse aller bis dato publizierten RCT (allerdings für verschiedene wirkstofffreisetzende Stents gepoolt) angewendet wurden und keine bislang publizierte Analyse vollständig die Ergebnisse aller heutzutage publizierten RCTs berücksichtigte, ist von einer begrenzten Aussagekraft der publizierten gesundheitsökonomischen Studien auszugehen.

Die gesundheitsökonomischen Parameter wie z.B. Ressourcenverbrauch und Kostengrößen wurden aus denselben Quellen (Primärstudien), aus Registern und sonstigen Verwaltungsdaten von Einrichtungen der sekundären Versorgung erhoben bzw. von den Autoren der jeweiligen Studien geschätzt. Es wurden bei den Berechnungen in keiner einzigen Studie aktuelle, in Deutschland gängige Stentpreise und entsprechende Revaskularisationskosten angewandt, was die Aussagekraft der vorliegenden gesundheitsökonomischen Studien ebenfalls relativ stark einschränkt.

Interpretation der Ergebnisse aus den Simulationsmodellen

Um Evidenz aus der gesundheitsökonomischen Bewertung des HTA-Berichts auf einem gleich hohem Niveau wie die Evidenz aus der medizinischen Bewertung zu generieren, ist die Einbeziehung in die gesundheitsökonomische Analyse von Ergebnissen der Informationssynthese aus der aktuellsten systematischen Übersicht zur medizinischen Wirksamkeit der zu vergleichenden Technologien eine notwendige Voraussetzung. Eine Modellierung mit diesen klinischen und aktuellen Annahmen zu den Kosten für Deutschland überwindet außerdem die vorhandenen Einschränkungen in der Übertragbarkeit der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien. Da die Kostenentwicklung der Interventionen von mehreren Faktoren, wie unter anderen von der Akzeptanz der Produkte, der Dynamik der Märkte und den vorherrschenden Erstattungsprinzipien des Gesundheitssystems beeinflusst wird, sollten Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Analysen nur als eine regionale und zeitliche Momentaufnahme betrachtet werden. Der Vorteil der von in diesem Bericht angewendeten ressourcenbezogenen Simulationsmodelle liegt in ihrer schnellen Anpassungsmöglichkeit der Kostenberechnungen an aktuelle Gegebenheiten.

Das lineare Simulationsmodell wurde nur für Stents eingesetzt, für die es einen statistisch signifikanten Effekt aus den Metaanalysen zugunsten der beschichteten Stents gegenüber der konventionellen (unbeschichteten) Stenttypen gab. Dies traf nur für die aus einer Polymerbasis Sirolimus oder Paclitaxel freisetzenden Stents zu.

Der Einsatz von aus einer Polymerbasis wirkstofffreisetzenden Sirolimus- und Paclitaxel-beschichteten Stents führt zu einem inkrementellen Kostenanstieg im Vergleich

zu unbeschichteten Stents des gleichen Typs. In der durchgeführten Zweifach-Sensitivitätsanalyse traten der prozedurale Stentverbrauch und die Preise für die wirkstofffreisetzungsfähigen Stents hervor.

Die durchschnittliche inkrementelle Kosteneffektivitätsratio pro vermiedener Revaskularisation betrug 8.881 € für Sirolimus-beschichtete und 13.711 € für Paclitaxel-beschichtete Stents nach den Berechnungen des Hauptszenarios (Ballondilatation bei allen Re-PTCA) für den Zeitraum von einem Jahr nach der Intervention und unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen von jeweils 7.379 € bzw. 12.209 € (Langzeitperspektive, etwa ab drei Jahre nach der primären Intervention). Die Ergebnisse aus der implementierten Modellierung liegen um den vorgeschlagenen Wert für eine interventionsspezifische Schwellengröße Kosteneffektivität pro vermiedener wiederholter Revaskularisation (<10.000 \$), ohne dass dies für die Evaluation in Deutschland von hoher Relevanz wäre.

Der ermittelte "Break-Even"-Preis ist von eminenter Bedeutung, da er den gesundheitspolitischen Entscheidungsträgern aufzeigt, unter denen Preiskonditionen für die bewertete Technologie keine Ausgabenveränderungen im Vergleich zur Referenztechnologie induziert werden. Der "Break-Even"-Preis ist einer der sensitivsten Parameter in Abhängigkeit vom jeweiligen Gesundheitssystem mit seiner entsprechenden Kostenstruktur. Er lässt sich nicht übertragen, da die Preisdiversifizierung bei Stents sehr ausgeprägt ist und Unterschiede in der Revaskularisationspraxis bestehen. Der "Break-Even"-Preis fiel deutlich niedriger (2-3 Mal) als die in den Berechnungen verwendeten aktuellen Stentpreise aus.

Das berechnete "Break-Even"-Risiko für eine ISR nach Stenting mit unbeschichtetem Stent ermittelt Patienten, die offensichtlich am meisten vom Einsatz wirkstofffreisetzungsfähiger Stents profitieren würde. Betrachtet man das Geschehen allerdings unter den Gegebenheiten des deutschen Gesundheitssystems, ist kritisch anzumerken, dass die Implantierung von wirkstofffreisetzungsfähigen Stents schon aufgrund der vorherrschenden Praxis der Sozialgerichte den übrigen - nicht Hochrisikopatienten für eine ISR- wohl auch kaum vorzuenthalten sein werden. Es ist zu erwarten, dass die Festlegung einer Schwellengröße für das mit medikamentefreisetzungsfähigen Stents zu behandelnden ISR-Risiko ein schwieriges Unterfangen sein dürfte, zieht man in Betracht, dass es im deutschen System zur Zeit selbst für einfachere gesundheitsökonomische Größen - wie z.B. die tolerierten Ausgaben pro QALY - keine Schwellenwerte gibt. Mit sinkenden Kosten für diese Stenttypen sollte sich die Grenzziehung für das "Break-Even"-Risiko immer mehr in Richtung eines niedrigeren ISR-Risikos bewegen und die Kosteneffektivität größer werden.

Im Szenario mit der routinemäßigen Anwendung von medikamentefreisetzungsfähigen Stents (denselbigen wie in dem DES-Arm) anstatt der Ballondilatation ohne Stenting bei allen primären Re-PTCA wie im Hauptszenario stellte sich der routinemäßige Einsatz von medikamentefreisetzungsfähigen Stents nur etwas günstiger als im Hauptszenario

dar, was eher für die primäre Implantierung dieser Stenttypen sprechen würde.

Die Ergebnisse für Sirolimus und Paclitaxel-freisetzungsfähige Stents sind allerdings nur eingeschränkt direkt untereinander vergleichbar. Es fehlen auch noch die Langzeitergebnisse aus den bisherigen RCTs zum Einsatz dieser Stentbeschichtungen.

In den Simulationsmodellen nicht berücksichtigte Stenttypen

Wegen des fehlenden Nachweises der medizinischen Wirksamkeit bzw. Nachweises nur geringer signifikanter medizinischer Wirksamkeit oder Zunahme an Komplikationen bei weiteren untersuchten Stentbeschichtungen (Heparin, Gold, Silicon-Carbid, Carbon, PTFE, Paclitaxel ohne Polymerbasis sowie Everolimus, 7-Hexanoyltaxol und Actinomycin-D) wurden keine gesundheitsökonomischen Modellierungen zu diesen Beschichtungen durchgeführt. Die Anwendung dieser im vornherein schon etwas teureren Stenttypen erscheint aus ökonomischer Sicht nicht vorteilhaft. Allerdings scheint vor allem die Evidenzlage zu Everolimus-freisetzungsfähigen Stents für eine definitive Schlussfolgerung noch zu gering zu sein.

Vergleich verschiedener Stentbeschichtungen untereinander

Ein direkter Vergleich der verschiedenen beschichteten Stenttypen untereinander aus den in die Analyse eingeschlossenen Studien ist nicht möglich, da direkte Vergleiche zwischen beschichteten Stents nur aus Studien gewonnen werden können, die sich explizit dieser Fragestellung widmen und dementsprechend geplant, durchgeführt und ausgewertet wurden. Solche Studien konnten bei unserer systematischen Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Ein indirekter Vergleich aus den Studien zu beschichteten Stents vs. unbeschichteten Stents des gleichen Typs lässt eine niedrigere inkrementelle Kosteneffektivitätsratio pro vermiedener Revaskularisation für Sirolimus-beschichtete im Vergleich zu Paclitaxel-beschichteten Stents vermuten. Diese Hypothese sollte in weiteren Studien zum direkten Vergleich dieser Stenttypen überprüft werden.

Beantwortung der Forschungsfragen

1. Die Studienlage zur Kosteneffektivität des Einsatzes von beschichteten Stents im Vergleich zu konventionellen Edelstahlstents ist unterschiedlich. Es ließen sich in der systematischen Literaturrecherche acht Studien zur Kosteneffektivität von medikamentefreisetzungsfähigen Stents, genauer zu Sirolimus- und Paclitaxel-beschichteten Stents, auffinden. Es wurde allerdings keine Evidenz aus diesen Studien generiert, da in diesen Studien nicht die Ergebnisse aller heutzutage publizierten RCTs zu beschichteten Stents berücksichtigt werden, die angewandten Annahmen zum Teil nicht aus den RCT hervorgehen und bei den Annahmen keine aktuellen, dem deutschen

Kontext entsprechenden Stentpreise und Revaskularisationskosten angesetzt wurden. Eine Modellierung unter Einbeziehung aktueller medizinischer Effekt- und Kostengrößen wurde dadurch notwendig. Für weitere beschichtete Stenttypen konnten keine Studien in der systematischen Literaturrecherche identifiziert werden.

2. Die Anwendung von Heparin-, Silicon-Carbid-, Carbon-, PTFE- sowie von Paclitaxel ohne Polymerbasis und Everolimus-Stentbeschichtungstypen verursacht bei fehlendem Wirksamkeitsnachweis höhere Kosten im Vergleich zu unbeschichteten Stents des gleichen Stenttyps, während goldbeschichtete sowie 7-Hexanoyltaxol- und Actinomycin-D freisetzende Stents darüber hinaus bei höheren Kosten sogar schlechtere klinische Ergebnisse zeitigen, so dass die Anwendung dieser Stenttypen nicht kosteneffektiv ist. Die Evidenzlage zu Everolimus-freisetzenden Stents ist noch unsicher.

Der Einsatz von aus einer Polymerbasis wirkstofffreisetzenen Sirolimus- (140 µg/cm²) und Paclitaxel-beschichteten (1 µg/mm²) Stents ist wirksam und führt zu zusätzlichen inkrementellen Kosten im Vergleich zu unbeschichteten Stents in Höhe von jeweils 1.421 € und 1.234 € pro Patient nach den Modellberechnungen des Hauptszenarios (Ballondilatation bei allen Re-PTCA) ein Jahr nach Intervention und 1.181 € und 1.099 € pro Patient unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen (Langzeitperspektive). Die durchschnittliche inkrementelle Kosteneffektivitätsratio pro vermiedener Revaskularisation betrug 8.881 € für Sirolimus-beschichtete und 13.711 € für Paclitaxel-beschichtete Stents nach dem Modell für das erste Jahr und 7.379 € bzw. 12.209 € jeweils unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen.

Der "Break-Even"-Preis für den Sirolimus-freisetzenden Stent betrug im Durchschnitt 707 € bei der Ereignisbetrachtung im ersten Jahr nach der Intervention und 892 € nach Einbeziehung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen. Der "Break-Even"-Preis für den Paclitaxel-freisetzenden Stent auf Polymerbasis betrug entsprechend 551 € und 655 €.

Das "Break-Even"-Risiko für eine ISR bei einem Patient nach Stenting mit unbeschichtetem Edelstahlstent, das eine Kostenneutralität des Einsatzes von wirkstofffreisetzenen Stents gewährleistet, betrug 76% im Hauptszenario bei Betrachtung der Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention und 50% unter Berücksichtigung aller weiteren zu erwartenden zusätzlichen Revaskularisationen für den Sirolimusstent bzw. jeweils 65% und 43% für den Paclitaxelstent. Dies bedeutet, dass die Anwendung von Sirolimus und auf Polymerbasis beschichteten Paclitaxelstents bei Patienten mit höherem Restenoserisiko (z.B. bei Patienten mit Diabetes mellitus) kostengünstiger zu sein scheint.

Die Ergebnisse für Sirolimus- und Paclitaxel-freisetzenden Stents sind nur eingeschränkt direkt untereinander vergleichbar. Ferner ist ein Kosteneffektivitätsvergleich mit CABG zu erwägen, da die beschichteten wirkstofffreisetzenen Stents aufgrund ihrer erheblichen Reduzierung

der Restenoserate als potenzielle Alternative zur CABG betrachtet werden können.

Perspektive für eine weitergehende Forschung

Es sollten die langfristige Kosten der Anwendung von in der vorliegenden Analyse bereits evaluierten medikamentefreisetzenden Stents untersucht werden sowie ihr Effekt auf die Lebensqualität. Bei Patienten mit komplizierten Läsionen, kleinen Gefäßdurchmessern und längeren Läsionen besteht weiterer Forschungsbedarf. Es sollten außerdem gesundheitsökonomische Evaluationen zu allen weiteren in den neuen klinischen Studien untersuchten Stenttypen durchgeführt werden.

5. Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Die Analyse der medizinischen Wirksamkeit wurde auf Basis von RCT durchgeführt. Die zum Teil mangelnde Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien erschwert die Interpretation der Studienergebnisse. Trotz mehrerer möglicher Verzerrungen der Ergebnisse konnte allerdings ein Einfluss der einzelnen Faktoren nicht eindeutig nachgewiesen werden und alle Studienergebnisse wurden als valide für die jeweiligen Populationen und Therapie-modifikationen angesehen.

Um Evidenz aus der gesundheitsökonomischen Bewertung des HTA-Berichts auf einem gleich hohem Niveau wie die Evidenz aus der medizinischen Bewertung zu generieren, wurden der gesundheitsökonomischen Analyse die Ergebnisse der Informationssynthese aus der erstellten medizinischen Bewertung zugrunde gelegt. Eine Modellierung mit diesen klinischen und aktuellen Annahmen zu den Kosten für Deutschland überwindet außerdem die vorhandenen Einschränkungen in der Übertragbarkeit der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien. Die kombinierten Ergebnisse zu Heparin-, Silicon-Carbid-, Carbon- und PTFE-Stentbeschichtungstypen konnten keine signifikanten Unterschiede sowohl für angiographische Parameter der Gefäßdehnung als auch für klinische Endpunkte zwischen den beschichteten und unbeschichteten Stents des gleichen Stenttyps nachweisen. Beim Einsatz von goldbeschichteten und von Actinomycin-D freisetzenen Stents ist im Vergleich zu den unbeschichteten Stents eine größere Restenosierung sowie eine Zunahme der Revaskularisationsrate zu erwarten. Die Anwendung dieser Stentbeschichtungstypen verursacht auch höhere Kosten im Vergleich zu unbeschichteten Stents des gleichen Stenttyps und ist somit nicht kosteneffektiv.

Die Ergebnisse für Sirolimus- und Paclitaxel-freisetzende Stents zeigen eine erheblich geringere Restenosierung im Vergleich zu unbeschichteten Stents des gleichen Typus 6-9 Monate nach Intervention, einschließlich einer deutlichen relativen Reduktion der Restenoseraten bei Stents mit Beschichtungen auf Polymerbasis. Der Einsatz von Sirolimus- und Paclitaxel-beschichteten Stents auf Polymerbasis führt ebenfalls zu einer erheblichen rela-

tiven Reduktion der PCI-Raten im Follow-up nach 6-12 Monaten, allerdings zu zusätzlichen inkrementellen Kosten im Vergleich zu unbeschichteten Stents des gleichen Typus. Ein absoluter Effekt des Einsatzes dieser Beschichtungstypen scheint bei Patientengruppen mit einem höheren Risiko für ISR größer auszufallen als bei den Patientengruppen mit einem niedrigeren Risiko und ist damit als kostengünstiger gegenüber der Anwendung bei der gesamten Zielpopulation einzuschätzen. Die Entscheidung über eine entsprechende Schwellengröße der Kosteneffektivität bzw. der Höhe des ISR-Risikos zum Einsatz dieser Stenttypen im Allgemeinen bzw. bei Hochrisikopatienten kann von den entsprechenden Entscheidungsträgern selbst anhand der ermittelten inkrementellen Kosteneffektivitätsratio bzw. des ermittelten "Break-Even"-Risikos getroffen werden. Der "Break-Even"-Preis für den Sirolimus-freisetzenden Stent betrug im Durchschnitt 707 € bei der Ereignisbetrachtung im ersten Jahr nach der Intervention und 551 € für den Paclitaxel-freisetzenden Stent auf Polymerbasis. Die Ergebnisse für Sirolimus und Paclitaxel-freisetzende Stents sind allerdings nur eingeschränkt direkt untereinander vergleichbar.

Die 7-Hexanoyltaxol-beschichteten Stents erzielten zwar im Vergleich zu den unbeschichteten Stents eine signifikant geringere Restenosierung nach sechs Monaten, allerdings verursachten sie auch eine signifikante Zunahme der Stentthromboserate und damit verbunden der Myokardinfarktrate. Die Anwendung dieser Stents verursacht auch höhere Kosten im Vergleich zu unbeschichteten Stents des gleichen Typs.

Die Everolimus-freisetzenden Stents zeigten nach sechs Monaten eine signifikant geringere Restenosierung ohne Stentthrombosen und inkompletten Stentappositionen. Auch die klinischen Ergebnisse lassen zumindest ein sicheres Profil von Everolimus-freisetzenden Stents vermuten. Die Evidenzlage stammt lediglich aus einer Studie mit insgesamt 41 eingeschlossenen Patienten und ist deshalb sowohl aus medizinischer als auch aus ökonomischer Sicht noch unsicher.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den vorliegenden Studien auf andere Populationen und Technologiemodifikationen ist begrenzt. Ferner ist ein Kosteneffektivitätsvergleich mit CABG zu erwägen, da die beschichteten wirkstofffreisetzenden Stents aufgrund ihrer erheblichen Reduzierung der Restenoserate als potenzielle Alternative zur CABG betrachtet werden können.

Die Studienzahl zur Wirksamkeit der medikamentefreisetzenden Stents wächst fortlaufend und es werden ständig neue Ergebnisse publiziert, was die Aktualität des vorliegenden Berichtes etwas limitiert und eine Festlegung von Leitlinien und Empfehlungen kaum möglich macht.

6. Schlussfolgerung

Nach der generierten Evidenz aus vorliegender Arbeit können die Heparin-, Silicon-Carbid-, Carbon- und PTFE-Stentbeschichtungstypen sowie die von Paclitaxel ohne Polymerbasis angewendet werden. Allerdings bringt ihr

Einsatz keine Vorteile sowohl hinsichtlich der Verminderung der Restenosierung nach Stenting (hier allerdings mit Ausnahme der Paclitaxelstents ohne Polymerbasis), als auch bezüglich der Reduktion der Restenoserate, der Revaskularisationsrate und der Rate der kombinierten Ereignisse. Die Anwendung dieser Stentbeschichtungstypen verursacht auch höhere Kosten im Vergleich zu unbeschichteten Stents und ist somit nicht kosteneffektiv. Die Anwendung von goldbeschichteten und von Actinomycin-D freisetzenden Stents ist wegen Erhöhung der Restenosierung nach Stenting nicht zu empfehlen. Ebenfalls ist der Einsatz von 7-Hexanoyltaxol-beschichteten Stents wegen der Zunahme von Stentthrombosen und damit verbunden der Myokardinfarktrate aufgrund vorliegender Ergebnisse zu vermeiden. Die Anwendung dieser Stents verursacht außerdem noch höhere Kosten im Vergleich zu unbeschichteten Stents des gleichen Typs.

Der Einsatz von auf Polymerbasis sirolimusbeschichteten ($140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) sowie auf Polymerbasis paclitaxelbeschichteten ($1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) Stents kann aus medizinischer Sicht zur Verminderung der Restenosierung und folglich zur Reduktion der Restenose- und der Revaskularisationsrate 6-12 Monaten nach Stenting mit einem hierdurch bedingten - wenn auch zeitlich begrenzten - Zugewinn an Lebensqualität empfohlen werden. Die Entscheidung über eine entsprechende Schwellengröße der Kosteneffektivität (als Voraussetzung zum Einsatz dieser Beschichtungstypen bei der gesamten Zielpopulation) anhand der ermittelten inkrementellen Kosteneffektivitätsratio liegt bei den entsprechenden Entscheidungsträgern selbst. Besonders beim Einsatz dieser Interventionen bei Patienten mit einem hohen individuellen Risiko für eine ISR sind größere Raten an vermiedenen Restenosen und Revaskularisationen zu erwarten und damit kann der Einsatz kostengünstiger gegenüber der Anwendung bei der gesamten Zielpopulation sein. Der ausgeweitete Einsatz dieser Stenttypen könnte bei einer ausreichenden Preisreduzierung auch im Allgemeinen angestrebt werden.

Für eine entsprechende Bewertung der Everolimusstentbeschichtungstypen sowohl aus medizinischer als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht ist die Datenlage noch zu gering. Die Anwendung von diesen Stents muss in weiteren klinischen Studien untersucht werden.

Die Langzeitergebnisse aus den bisherigen RCT und die Ergebnisse von klinischen Studien zu weiteren Beschichtungen bleiben abzuwarten. Auch der Einsatz mehrerer neuer Wirkstoffe in Stentbeschichtungen sollte noch in den klinischen Studien untersucht werden. Die Studienzahl zur Wirksamkeit der medikamentefreisetzenden Stents wächst fortlaufend und es liegen ständig neue Ergebnisse vor, sodass eine Aktualisierung des HTA-Berichts deshalb bereits 2007 sinnvoll wäre.

Korrespondenzadresse:

Dr. Vitali Gorenoi
Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung
Epidemiologie, Sozialmedizin und
Gesundheitssystemforschung, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625
Hannover
gorenoi.vitali@mh-hannover.de

Bitte zitieren als

Gorenoi V, Dintsios CM, Hagen A. Senkung der Restenoserate durch Einsatz beschichteter Stents bei koronarer Herzkrankheit. GMS Health Technol Assess. 2005;1:Doc06.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2005-1/hta000006.shtml>

Veröffentlicht: 02.11.2005

Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta126_bericht_de.pdf

Copyright

©2005 Gorenoi et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.