

# Percutaneous coronary intervention with optimal medical therapy vs. optimal medical therapy alone for patients with stable angina pectoris

## Abstract

### Scientific background

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

### Research questions

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

### Methods

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

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

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

### Results

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

Two studies were included in the health economic analysis. The costs estimations from these studies are not directly transferable to the corresponding costs in Germany. The average difference in the total costs for PCI in comparison with optimal medical therapy alone, which was calculated in the modelling, was found to be 4,217 Euro per patient.

Vitali Gorenoi<sup>1</sup>

Matthias P.

Schönermark<sup>1</sup>

Anja Hagen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute for Epidemiology,  
Social Medicine and Health  
Systems Research,  
Hannover, Germany

The incremental cost-effectiveness ratio per life-year of a patient with avoided AP attacks was estimated to be 24,805 Euro (evidence strength moderate).

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

## Discussion

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

## Conclusions

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

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

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

**Keywords:** acute coronary syndrom/therapy, angina pectoris/\*, angioplasty, balloon-dilation/therapy, blood flow, blood supply, CAD, cardiac muscle, circulatory disorder, coronary heart disease, cost-benefit analysis, drug therapy/\*, drug therapy/\*economics, drug-eluting stents, drug-eluting stents/adverse effects, drug-eluting stents/economics, drug-eluting stents/utilization, Germany, health economic analysis, heart diseases/\*, humans, ischemia, medicamental therapy, meta analysis, meta analysis as topic, myocardial insufficiency, myocardial ischemia, myocardium, PCI, percutaneous coronary intervention, perfusion, prevention, primary prevention, prophylaxis, randomized controlled trial, randomized controlled trial as topic, RCT, review literature, stable angina pectoris, stenting, systematic review, therapeutics, treatment

## Summary

### Health political and scientific background

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

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

The most important aims of treatment of chronic CAD are:

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

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

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

### Research questions

#### Medical analysis

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

#### Health economic analysis

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

### Ethical, social and legal analysis

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

## Methods

### Medical analysis

#### Search strategy

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

#### Inclusion and exclusion criteria

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

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

#### Data analysis and information synthesis

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

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

## Health economic analysis

### Search strategy

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

### Inclusion and exclusion criteria

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

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

### Data analysis and information synthesis

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

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

### Health economic modelling

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

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

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

## Ethical, social and legal analysis

### Search strategy

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

### Inclusion and exclusion criteria

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

### Data analysis and information synthesis

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

## Results

### Medical analysis

#### Results of the literature search

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

#### Information synthesis of the systematic reviews

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

#### Information synthesis from the studies

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

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

the combined endpoint death or myocardial infarction or stroke is moderate. The strength of evidence for the endpoint severe heart failure is moderate and for the combined endpoint death or myocardial infarction or severe heart failure is low. The applicability of the determined evidence for all these endpoints is high.

## Health economic analysis

### Results of the literature search

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

### Summary of the study results

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

### Health economic modelling

The mean difference in the total costs per patient between PCI and optimal medical therapy alone was 4,217 Euro. On average, approximately 0.17 years per patient in the PCI-group in five years were additionally free from AP attacks. The incremental cost-effectiveness ratio per life-year of a patient with avoided AP attacks was estimated to be 24,805 Euro. The strength of evidence for these results is moderate.

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

### Ethical, social and legal analysis

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

## Discussion

### Medical analysis

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

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

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

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

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

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

### Health economic analysis

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

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

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

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

### Ethical, social and legal analysis

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

### Conclusions

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

From a health economic perspective due to failed cost-effectiveness the routine use of PCI in addition to optimal

medical therapy in patients with stable AP cannot be recommended.

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

#### Corresponding author:

Dr. med. Vitali Gorenoi, MPH  
Institute for Epidemiology, Social Medicine and Health Systems Research, Hannover Medical School,  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany, Phone:  
+49 (0)511/532-9345  
gorenoi.vitali@mh-hannover.de

#### Please cite as

Gorenoi V, Schönermark MP, Hagen A. Perkutane Koronarinterventionen zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler Angina Pectoris. *GMS Health Technol Assess.* 2011;7:Doc07.  
DOI: 10.3205/hta000098, URN: urn:nbn:de:0183-hta0000980

#### This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2011-7/hta000098.shtml>

Published: 2011-11-10

The complete HTA Report in German language can be found online at: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta297\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta297_bericht_de.pdf)

#### Copyright

©2011 Gorenoi et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

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

## Zusammenfassung

### Wissenschaftlicher Hintergrund

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

### Fragestellungen

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

### Methodik

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

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

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

### Ergebnisse

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

In die gesundheitsökonomische Bewertung werden zwei Studien einbezogen. Die Kostenschätzungen aus diesen Studien sind nicht direkt auf

Vitali Gorenoi<sup>1</sup>

Matthias P.

Schönermark<sup>1</sup>

Anja Hagen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Epidemiologie,  
Sozialmedizin und  
Gesundheitssystemforschung,  
Hannover, Deutschland

die entsprechenden Kosten in Deutschland übertragbar. Der im Rahmen der eigenen gesundheitsökonomischen Modellierung errechnete durchschnittliche Unterschied in den Gesamtkosten für PCI im Vergleich zur alleinigen optimalen medikamentösen Therapie beträgt 4.217 Euro pro Patient, die inkrementelle Kostenwirksamkeitsrelation 24.805 Euro pro Lebensjahr eines Patienten mit vermiedenen AP-Anfällen (Evidenzstärke moderat).

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

## Diskussion

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

## Schlussfolgerungen

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

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

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

**Schlüsselwörter:** akutes Koronarsyndrom/Therapie, Angina Pectoris/\*, Angioplastie, Arzneimittel-beschichtete Stents, Arzneimitteltherapie/\*, Arzneimitteltherapie/\*Ökonomie, Ballon-Dilatation/Therapie, Behandlung, Deutschland, Durchblutung, Durchblutungsstörung, gesundheitsökonomische Analyse, Herzkrankheiten/\*, Herzmuskel, Herzmuskelschwäche, Ischämie, KHK, koronare Herzkrankheit, Kosten-Nutzen-Analyse, Mangeldurchblutung, Medikament-beschichtete Stents, Medikamente-freisetzende Stents, Medikament-eludierende Stents/Ökonomie, Medikament-eludierende Stents/unerwünschte Nebenwirkungen, Medikament-eludierende Stents/Verwendung, medikamentöse Therapie, Mensch, Metaanalyse, Meta-Analyse, Myokard, Myokardischämie, perkutane Koronarintervention, PKI, Prävention, primäre Prävention, Prophylaxe, randomisierte kontrollierte Studie, RCT, stabile Angina Pectoris, Stenting, systematische Übersicht, Therapie, Übersichtsliteratur

## Kurzfassung

### Gesundheitspolitischer und wissenschaftlicher Hintergrund

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

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

Die wesentlichen Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind

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

Die wichtigsten Methoden zur Behandlung der chronischen KHK sind nicht-medikamentöse sowie medikamentöse Therapien und invasive Verfahren, wie perkutane koronare Interventionen (PCI) und Bypass-Operationen. Zu den PCI zählen vor allem die Ballondilatation und Stenting mit oder ohne Freisetzung von einer Wiederverengung verhindernden Substanzen (Drug-eluting stents). Die Anwendung einer PCI zusätzlich zur medikamentösen Behandlung der stabilen AP wird in mehreren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) untersucht, eine aktuelle zusammenfassende Bewertung dieser Information für Deutschland fehlt allerdings. Auch die Relation von Zusatzkosten und möglichem Zusatznutzen beim Vergleich dieser Technologien ist für Deutschland bisher unklar. Mögliche ethische, soziale und juristische Implikationen der PCI zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie sollen für Deutschland ebenfalls überprüft werden.

### Fragestellung

#### Medizinische Bewertung

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

#### Ökonomische Bewertung

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

#### Ethische, soziale und juristische Bewertung

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

#### Methodik

#### Medizinische Bewertung

##### Recherchestrategie

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

##### Ein- und Ausschlusskriterien

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

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

##### Datenauswertung und Informationssynthese

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

Die einbezogenen Studien werden auf ihr Verzerrungspotenzial in Anlehnung an das Risk-of-bias-Bewertungsin-

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

## Gesundheitsökonomische Bewertung

### Recherchestrategie

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

### Ein- und Ausschlusskriterien

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

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

### Datenauswertung und Informationssynthese

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

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

### Gesundheitsökonomische Modellierung

Eine gesundheitsökonomische Modellierung wird in Form eines simplifizierenden linearen Simulationsmodells mit klinischen Annahmen ausschließlich für signifikante Er-

gebnisse aus der eigenen Metaanalyse durchgeführt. Zur Abbildung des Kostengeschehens werden die deutschen Fallpauschalen (G-DRG, engl.: German Diagnosis Related Groups) 2011 verwendet. Hierbei wird eine eingeschränkte gesellschaftliche Perspektive eingenommen. Für das Modell wird ein Zeithorizont von fünf Jahren gewählt.

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

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

## Ethische, soziale und juristische Bewertung

### Recherchestrategie

Die Informationsquellen und die Recherchestrategie entsprechen der medizinischen Bewertung.

### Ein- und Ausschlusskriterien

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

### Datenauswertung und Informationssynthese

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

## Ergebnisse

### Medizinische Bewertung

#### Ergebnisse der Literaturrecherche

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

#### Informationssynthese der systematischen Übersichten

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

## Informationssynthese aus den Studien

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

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

## Gesundheitsökonomische Bewertung

### Ergebnisse der Literaturrecherche

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

### Zusammenfassung der Studienergebnisse

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

## Gesundheitsökonomische Modellierung

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

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

## Ethische, soziale und juristische Bewertung

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

## Diskussion

### Medizinische Bewertung

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

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

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

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

Die unvollständigen Ergebnisse für mehrere Endpunkte (insbesondere für AP) in der Nachbeobachtungszeit können die Ergebnisse der Studien ebenfalls verzerren. Da sowohl gesündere als auch kränkere Probanden zu den sogenannten Loss-to-follow-up zählen können, kann dies

zur Unter- bzw. zur Überschätzung des Effekts einer Intervention führen.

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

## Ökonomische Bewertung

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

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

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

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

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

## Ethische, soziale und juristische Bewertung

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

## Schlussfolgerungen

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

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

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

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Vitali Gorenoi, MPH  
Abteilung für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland, Tel.: +49 (0)511/532-9345  
gorenoi.vitali@mh-hannover.de

### Bitte zitieren als

Gorenoi V, Schönemark MP, Hagen A. Percutaneous coronary intervention with optimal medical therapy vs. optimal medical therapy alone for patients with stable angina pectoris. *GMS Health Technol Assess.* 2011;7:Doc07.

DOI: 10.3205/hta000098, URN: urn:nbn:de:0183-hta0000980

### Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2011-7/hta000098.shtml>

Veröffentlicht: 10.11.2011

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

[http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta297\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta297_bericht_de.pdf)

### Copyright

©2011 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.