

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

Drug-eluting stents vs. coronary artery bypass-grafting in coronary heart disease

Abstract

Background

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

Research questions

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

Methods

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

Results

Medical evaluation

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

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

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

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

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

Vitali Gorenai¹

Charalabos-Markos Dintsios¹

Matthias

P. Schönermark¹

Anja Hagen¹

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

Health economic evaluation

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

Discussion

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

Conclusions

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

Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund

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

Forschungsfragen

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

Methodik

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

Ergebnisse

Medizinische Bewertung

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

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

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

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

Gesundheitsökonomische Bewertung

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

Diskussion

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

Schlussfolgerungen

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

Schlüsselwörter: Medikamente freisetzende Stents, Bypass-Operation, koronare Herzkrankheit, systematische Übersicht, gesundheitsökonomische Analyse.

Executive Summary

1. Scientific background

The coronary heart disease (CHD) is a disease with enormous epidemiological and economic importance. The stationary morbidity for CHD 2004 was 952 per 100,000 residents, mortality 185 per 100,000 residents. About 8,500 days of absence due to illness per 10,000 members of the "Allgemeine Ortskrankenkasse" insurance company were caused in Germany 2005 due to CHD. 2004 the costs for CHD were 6.2 billion euro, in average ca. 80 euro per resident. 2006 30,379 rehabilitation services of the social pension funds in Germany were performed due to CHD.

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

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

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

2. Research questions

Medical evaluation

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

Health economic evaluation

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

Ethic, social and legal aspects

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

3. Medical evaluation

3.1 Methods

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

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

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

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

3.2 Results

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

Results of the hospital stay

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

spectively. Also in multivessel disease significantly more patients after a CABG suffered a myocardial infarction, almost all of them a Q-wave myocardial infarction.

Results in the medium-term follow up

Two studies reported results for interventions in patients with stenosis in proximal left anterior descending coronary artery. The only one up-to date published randomised controlled trial (RCT) was not able to demonstrate any significant difference in the event rates between both interventions. In several analyses of the data from the study at Israeli Medical Centers for different patient's subgroups and off-pump CABG, the reinterventions rate in the DES group was consistently significantly higher in the follow-up until 22.5 months (9.5% vs. 2.1%, $p < 0.05$, 9% vs. 0%, $p < 0.001$, 10.3% vs. 2.6%, $p < 0.05$ and 16.8% vs. 3.6%, $p < 0.01$). Angina pectoris (31% vs. 11%, $p < 0.001$, 32% vs. 1%, $p < 0.001$, 31% vs. 11%, $p < 0.001$, 35% vs. 8%, $p < 0.001$) appeared also consistently significant more frequently in the DES group. Correspondingly, the rate of angina-free survival was significantly lower in DES patients in three studies in different follow-ups up to two years (68% vs. 87%, $p < 0.01$, 41% vs. 86%, $p < 0.001$ and 57% vs. 87%, $p < 0.01$), the intervention-free survival in one study at 18 months (84% vs. 93%, $p < 0.01$). The rate of MACE (cardial deaths, myocardial infarctions or reinterventions) in DES patients was significantly higher in one study at 22.5 months (20.5% vs. 7.2%, $p < 0.05$) and the MACE-free survival at 24 months, respectively, significantly lower (79% vs. 95%, $p < 0.01$). For interventions in unprotected left main coronary artery (LMCA) lesions publications about three cohort studies with a follow-up up to two years are available. In one study a survival without myocardial infarction or stroke at six months and at one year was significantly higher in the DES group (96% vs. 83% and 96% vs. 79%, both $p < 0.05$). In the second study, the target lesion and the target vessel revascularisations at one year were significantly more frequently in the DES as in the CABG group (15.8% vs. 3.6%, $p < 0.001$ and 19.6% vs. 3.6%, $p < 0.0001$). Both, unadjusted and by means of the propensity score analysis adjusted odds ratios (OR) showed a significant chance reduction for the combined endpoints "deaths or myocardial infarction" and "death or myocardial infarction or stroke" for DES vs. CABG, however, a significant chance increase for target vessel revascularisations (unadjusted 95%-CI for OR correspondingly 0.048 to 0,580, 0,102 to 0,617 and 1,321 to 8,960; adjusted 95%-CI for OR correspondingly 0.078 Until 0,819 and 1,486 to 14,549). In the third study, DES patients showed a significantly higher rate of revascularisations (ca. 25% vs. 5%, $p < 0.0001$) and a significantly lower MACE-free survival (no death, myocardial infarction or revascularisation, ca. 55% vs. 85%, $p < 0.0001$) in the average follow-up of 417 days.

Results for interventions in patients with multivessel disease were reported in two studies. The ARTS-II-study showed significantly higher rates of percutaneous revas-

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

3.3 Discussion

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

4. Health economic evaluation

4.1 Methods

The literature search was conducted in the same databases as for the medical evaluation. Health economic studies for the comparison of DES vs. CABG were searched. Additionally, health economic modelling for the treatment of multivessel disease from a restricted social perspective for time horizons of one and three years was conducted. Clinical assumptions (rates for deaths, myocardial infarctions and revascularisations) were taken from the corresponding clinical studies.

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

4.2 Results

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

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

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

4.3 Discussion

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

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

5. Ethic, social and legal aspects

5.1 Methods

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

5.2 Results

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

5.3 Discussion

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

6. Summary discussion of all results

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

7. Conclusions

Some limited evidence exist for the advantage of the CABG operation vs. DES implantations with sirolimus-eluting stents in patients with stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery with respect to angina pectoris and repeated revascularisations rates in follow-up up to two years after the primary intervention. In patients with LMCA lesions there is limited evidence of an advantage of the sirolimus and of the paclitaxel coated DES vs. CABG with respect to higher survival rate without myocardial infarction or stroke at one year, however, a disadvantage with respect to higher revascularisation-rates in follow-up up to two years after performed interventions.

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

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

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

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

as possible. An informed consent of the patients is important and should be documented.

Kurzfassung

1. Wissenschaftlicher Hintergrund

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

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

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

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

2. Fragestellung

Medizinische Bewertung

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

Gesundheitsökonomische Bewertung

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

Ethisch-soziale und juristische Bewertung

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

3. Medizinische Bewertung

3.1 Methodik

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

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgte in drei Schritten (Titel, Zusammenfassungen und die vollständigen Publikationen). Zwei unabhängige Reviewer waren bei der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt. In die Bewertung wurden Publikationen über Registerdaten für DES und kontrollierte klinische Studien (randomisierte bzw. nicht-randomisierte) zum Vergleich von DES vs. CABG einbezogen. Die Referenzen der vorliegenden Publikationen sowie die Datenbank MEDLINE wurden während der Berichtserstellung nach weiteren relevanten Studien durchsucht.

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

3.2 Ergebnisse

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

Ergebnisse des stationären Aufenthalts

Über Ereignisse im Krankenhaus nach einer DES-Implantation liegen ausführliche Ergebnisse aus zwei Registern

für mehr als 400.000 Patienten sowie aus einigen Kohortenstudien vor.

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

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

Ergebnisse im mittelfristigem Follow-up

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

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

häufiger in der DES- als in der CABG-Gruppe auf (15,8% vs. 3,6%, $p < 0,001$ und 19,6% vs. 3,6%, $p < 0,0001$). Sowohl nicht-adjustierte als auch mit Hilfe der Propensity Score-Analyse adjustierte Odds-Ratios (OR) zeigten eine signifikante Chancenreduktion für kombinierte Endpunkte „Todesfall oder Herzinfarkt“ und „Todesfall oder Herzinfarkt oder Schlaganfall“, dagegen aber eine signifikante Chancensteigerung für Zielgefäßrevaskularisationen bei Anwendung von DES im Vergleich zu CABG (nicht-adjustierte 95%-CI für OR entsprechend 0,048 bis 0,580, 0,102 bis 0,617 und 1,321 bis 8,960; adjustierte 95%-CI für OR entsprechend 0,078 bis 0,597, 0,180 bis 0,819 und 1,486 bis 14,549). In der dritten Studie war die Revaskularisationsrate (ca. 25% vs. 5%, $p < 0,0001$) im durchschnittlichem Follow-up von 417 Tagen bei DES-Patienten signifikant höher und das MACE-freie Überleben (kein Todesfall, Herzinfarkt oder Revaskularisation) signifikant niedriger (ca. 55% vs. 85%, $p < 0,0001$).

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

Follow-up von 18 Monaten in der DES-Gruppe (23% vs. 3%, $p < 0,01$).

3.3 Diskussion

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

4. Ökonomische Bewertung

4.1 Methodik

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

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

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

Zur Ermittlung der Kosten für die jeweiligen Ressourcenverbräuche wurden die deutschen Fallpauschalen (G-DRG, Version 2007) herangezogen. Der Basisfallwert wurde mit 2.800 Euro angenommen. Der Preis für einen DES wurde entsprechend dem Zusatzentgelt mit 1.200 Euro angesetzt, die durchschnittliche Anzahl der angewendeten DES betrug pro Patient 3,7. Die durchschnittlichen Tageskosten der Behandlung mit Clopidogrel wurden mit 2,57 Euro pro Patient angesetzt, die angenommene Therapiedauer betrug zwölf Monate. Auf eine Diskontierung wurde wegen des relativ kurzen Betrachtungszeitraums verzichtet.

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

4.2 Ergebnisse

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

Die Gesamtkosten pro Patient ein Jahr nach einer CABG betragen 13.373 Euro und nach einer DES-Implantation 10.443 Euro, der Unterschied belief sich somit auf 2.930 Euro pro Patient zugunsten einer Angioplastie mit Einsatz von DES. Die Gesamtkosten pro Patient drei Jahre nach

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

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

4.3 Diskussion

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

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

5. Ethisch-soziale und juristische Bewertung

5.1 Methodik

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

5.2 Ergebnisse

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

5.3 Diskussion

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

6. Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

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

7. Schlussfolgerungen

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

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

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

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

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

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

Korrespondenzadresse:

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

Bitte zitieren als

Gorenoi V, Dintsios CM, Schönermark MP, Hagen A. Medikamente freisetzende Stents im Vergleich zu Bypass-Operationen bei koronarer Herzkrankheit. *GMS Health Technol Assess.* 2008;4:Doc13.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2008-4/hta000062.shtml>

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

http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta219_bericht_de.pdf

Copyright

©2008 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.