

# **Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit**

## **Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität und zur Kosten-Effektivität**

Herausgeber:  
Matthias Perleth<sup>1</sup>  
Gisela Kochs<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin  
und Gesundheitssystemforschung  
Medizinische Hochschule Hannover  
OE 5410  
30623 Hannover

<sup>2</sup> Abteilung Gesundheitsökonomie  
Universität Ulm  
Helmholtzstraße 22  
89081 Ulm

# Gesamt-Inhaltsverzeichnis

A Abstract.....	1
Teil I	
Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität.....	7
Verzeichnis der Abbildungen .....	12
Verzeichnis der Tabellen .....	13
Executive Summary.....	15
C Hauptdokument.....	19
C.1 Policy Question.....	19
C.2 Einführung .....	20
C.2.1 Beschreibung der Zielkondition .....	21
C.2.2 Beschreibung der Technologie .....	29
C.2.3 Neuere technische Entwicklungen zur Reduktion akuter Komplikationen des Stenting .....	38
C.3 Forschungsfragen.....	42
C.4 Methodik.....	43
C.4.1 Zielpopulation und Ergebnisparameter .....	43
C.4.2 Informationsquellen und Recherchen .....	45
C.4.3 Ein- und Ausschlußkriterien.....	46
C.4.4 Auswertung und Bewertung der Studien.....	47
C.5 Ergebnisse.....	48
C.5.1 Beschreibung der HTA-Reports .....	48
C.5.2 Beschreibung der berücksichtigten RCTs und Informationssynthese .....	56
C.5.3 Kontextdokumente .....	80
C.6 Diskussion.....	84
C.6.1 Methodik.....	84
C.6.2 Ergebnisse.....	86
C.6.3 Vergleich mit den identifizierten HTA-Berichten.....	96
C.6.4 Diskussion der Kontextdokumente.....	96
C.6.5 Übertragbarkeit.....	97
C.7 Schlußfolgerungen .....	107

C.8	Literatur.....	108
-----	----------------	-----

## Teil II

Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit		
	Systematische Übersicht zur Kosten-Effektivität .....	123

	Verzeichnis der Tabellen .....	126
--	--------------------------------	-----

B	Executive Summary .....	127
---	-------------------------	-----

C	Hauptdokument.....	131
---	--------------------	-----

C.1	Policy Question.....	131
-----	----------------------	-----

C.2	Einführung .....	132
-----	------------------	-----

C.3	Forschungsfragen .....	134
-----	------------------------	-----

C.4	Methodik.....	135
-----	---------------	-----

C.4.1	Literaturrecherche.....	135
-------	-------------------------	-----

C.4.2	Auswertung.....	136
-------	-----------------	-----

C.5	Ergebnisse .....	139
-----	------------------	-----

C.5.1	Ergebnis der Recherche .....	139
-------	------------------------------	-----

C.5.2	Auswertungsergebnisse mit dem Transparenz- und Qualitätskatalog.....	140
-------	--	-----

C.5.3	Kurzbeschreibung und –bewertung der relevanten Studien .....	145
-------	--	-----

C.5.4	Synopsis der Informationen aus den Primärstudien .....	173
-------	--	-----

C.5.5	Aussagen über die Übertragbarkeit auf Deutschland .....	176
-------	---	-----

C.5.6	Bewertung der verfügbaren ökonomischen Evidenz.....	186
-------	---	-----

C.6	Diskussion.....	190
-----	-----------------	-----

C.7	Schlußfolgerungen .....	194
-----	-------------------------	-----

C.8	Literaturverzeichnis .....	196
-----	----------------------------	-----

Anhang I: Klinische Effektivität.....		203
---------------------------------------	--	-----

Anhang II: Kosten-Effektivität .....		248
--------------------------------------	--	-----

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACVB	Aorto-Coronarer venöser Bypass
AHA	American Heart Association
ALKK	Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte
AMI	akuter Herzinfarkt
ANDEM	l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin)
BCOHTA	British Columbia Office of Health Technology Assessment
BENESTENT	Belgien-Niederlande-Stent-Studie
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAG	Coronary Angiography
CCOHTA	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CÉTS	Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatin-Kinase
CK-MB	Kreatin-Kinase, Typ MB (Herzmuskelzellen)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DEBATE	Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe
DKG	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DM	Deutsche Mark
DS	Durchmesser der Stenose (in % des Referenz-Gefäßdurchmessers)
F	French (Maßeinheit für den Katheterdurchmesser; 1F = 0,33mm)

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GR	Gianturco-Roubin-Stent
HEED	Health Economic Evaluation Database
hfl	Holländische Gulden
HTA	Health Technology Assessment
IBE	Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
ICD	International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
JAMA	Journal of the American Medical Association
k. A.	keine Angabe
KEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse
KER	Kosten-Effektivitäts-Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Kontraindikation
LAD	Ramus interventricularis anterior (left anterior descending artery)
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCE	Major Cardiac Events
MI	Myokardinfarkt
MLD	Minimal Lumen Diameter
MONICA	Monitoring of trends and determinants of cardiovascular disease
NACI	New Approaches to Coronary Intervention Registry
NEJM	New England Journal of Medicine
NHS	National Health Service
NIR	New Intravascular Rigid-Flex Endovascular Stent
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OHE	Office of Health Economics
PSS	Palmaz-Schatz-Stent

PTCA	Perkutane Transluminale Koronar-Angioplastie
QALYs	Quality Adjusted Life Years
QCA	Quantitative Koronarangiographie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Durchmesser des Referenz-Gefäßes
SBU	Swedish Council on Technology Assessment
SPACTO	Stent versus PTCA After Recanalisation of Chronic Total Coronary Occlusion Study
STRESS	Stent-Restenose-Studie
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction Study
TLR	Target Lesion Revascularization
TVR	Target Vessel Revascularization
US	United States
USD	US-Dollar
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted Mean Differences

# Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit

## Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität und zur Kosten-Effektivität

Perleth M, Kochs G (Hrsg.)

### A Abstract

**Fragestellung:** In der interventionellen Kardiologie werden mit zunehmender Häufigkeit Gefäßstützen, sogenannte Stents, zur Therapie der koronaren Herzkrankheit eingesetzt. Diese werden primär oder zusätzlich zur herkömmlichen Ballondehnung (Perkutane Transluminale Koronar-Angioplastie, PTCA) implantiert. Neben dem Einsatz in Notfallsituationen nach Ballonaufdehnungen wird mit der Verwendung von Stents vor allem die Hoffnung auf eine Reduktion der hohen Restenoseraten nach Ballondehnung verknüpft.

Damit stellen sich hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit folgende Fragen:

- Für welche Indikationen ist der *elektive* Einsatz von koronaren Stents im Vergleich zur PTCA auf der Basis der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz gesichert?
- Für welche Indikationen ist der *notfallmäßige* Einsatz von koronaren Stents im Vergleich zur PTCA gesichert?
- Inwieweit sind die Ergebnisse aus der internationalen Literatur auf die Situation in Deutschland übertragbar? Wie ist die klinische Relevanz der Ergebnisse einzuschätzen?

Folgende Fragestellungen liegen der ökonomischen Analyse zugrunde:

- Für welche Indikationen der Stentimplantation besteht ausreichende Evidenz einer vertretbaren Kosteneffektivität im Vergleich zur bewährten Methode der PTCA?
- Reicht die gesundheitsökonomische Datenlage auf Basis der bisher erschienenen Literatur aus, um gesundheitspolitische Entscheidungen in Deutschland zu unterstützen, etwa im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung oder der Krankenhausplanung?
- Welche Maßnahmen sind geeignet, etwaige Lücken der gesundheitsökonomischen Evidenz im Bereich des koronaren Stentings zu schließen?

**Methodik:** Im Rahmen systematischer Übersichten wurden Daten zur klinischen Effektivität und zur Kosten-Effektivität des koronaren Stenting im Vergleich zur herkömmlichen Ballondilatation analysiert und gesicherte Indikationen für den Einsatz von Stents abgeleitet.

Für beide Reviews wurde eine breit angelegte Literaturrecherche durchgeführt. Als relevant erachtet wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) für die Bewertung der klinischen

Wirksamkeit bzw. gesundheitsökonomische Evaluationen und Recherchen zu Stentimplantationen im Vergleich zur PTCA. Weitere Literaturangaben wurden den Referenzlisten aller als relevant erkannten Veröffentlichungen entnommen. Die Auswertung erfolgte anhand von Kriterienkatalogen. Die Ergebnisse der klinischen Bewertung wurden, soweit möglich, in Metaanalysen zusammengefaßt, im gesundheitsökonomischen Teil wurde eine qualitative zusammenfassende Auswertung vorgenommen.

**Ergebnisse und Bewertung:** Für die klinische Effektivitätsbewertung wurden neun HTA-Berichte (wovon acht ausgewertet werden konnten) sowie 31 RCTs identifiziert, von denen elf aufgrund unvollständiger Daten nicht ausgewertet werden konnten. Für die ökonomische Analyse konnten sieben HTA-Berichte, sieben Primärstudien und zwei Modellierungen identifiziert werden.

Ergebnisse zur klinischen Effektivität: Da die identifizierten HTA-Berichte nur einen kleinen Teil der bislang publizierten RCTs berücksichtigten, wurde auf die verfügbaren Primärstudien zurückgegriffen.

Die bislang vorliegenden RCTs wurden in fünf Indikationsbereiche eingeteilt:

- Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen der Koronargefäße und stabiler Angina pectoris (9 RCTs).
- Elektives Stenting bei Restenosen nach Angioplastie (1 RCT).
- Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen (1 RCT).
- Elektives Stenting von chronischen Verschlüssen der Koronararterien (5 RCTs).
- Notfall-Stenting bei akutem Myokardinfarkt (4 RCTs).

Insgesamt wurden Daten von 3.246 Patienten (einschließlich Kontrollgruppe) über alle Indikationen in den 20 RCTs ausgewertet. Metaanalysen wurden für die Indikationen "Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen der Koronargefäße und stabiler Angina pectoris", "Elektives Stenting von chronischen Verschlüssen der Koronararterien" und "Notfall-Stenting bei akutem Myokardinfarkt" durchgeführt. Nach einem Follow-up von 6 Monaten nach elektivem Stenting von neuauftretenden Stenosen in großen Koronargefäßen traten angiographisch sichtbare Restenosen seltener in der Stentgruppe auf (Odds Ratio [OR] für die Restenoserate 0,62, 95%-Konfidenzintervall [95%-CI] 0,52-0,74). Die klinischen Ergebnisse waren nach 6 Monaten mit Ausnahme eines geringeren Bedarfs an erneuten Revaskularisationen in der Stentgruppe nicht unterschiedlich. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Stenting bei chronischen Verschlüssen (OR für die Restenoserate 0,29, 95%-CI 0,19-0,43) und im Myokardinfarkt (OR für erneute Revaskularisationen 0,32, 95%-CI 0,19-0,54) gefunden. Die qualitative Auswertung für



Stenting bei Bypass-Stenosen und bei Restenosen zeigte ebenfalls einen reduzierten Bedarf an erneuten Revaskularisationen in den Stentgruppen.

Ergebnisse zur Kosten-Effektivität: Von den sieben Primärstudien wurden vier als irrelevant ausgeschlossen. Zwei der drei verbleibenden Veröffentlichungen untersuchten die Kosteneffektivität des Stentings versus PTCA bei der Indikation neu aufgetretener Stenosen in großen Koronarien unter aktuellen Therapieregimes. In beiden Studien wurde eine inkrementelle Kosteneffektivitätsratio (KER) ermittelt (19.500 hfl bzw. 6.700 hfl\* ), die nach dem Kontext der Publikation von den Autoren als vertretbar kosteneffektiv bezeichnet wurde. Die dritte Studie errechnete für die Indikation der chronischen totalen Gefäßokklusion eine inkrementelle KER von ca. DM 5.200 pro zusätzlich ereignisfreiem Patient (bei einer um ca. 27% höheren Wahrscheinlichkeit eines ereignisfreien Verlaufs innerhalb von 6 Monaten). Dies dürfte von Entscheidungsträgern als kosteneffektiv gewertet werden.

Die beiden Modellierungen trugen wegen mangelnder Aktualität einerseits und methodischer Schwächen andererseits nicht zu weiteren Entscheidungshilfen bei. Die Reviews und HTA-Berichte erbrachten ebenfalls keine neuen Informationen, da sie nur auf den älteren der hier analysierten Studien beruhen.

**Schlußfolgerungen:** Der Einsatz von Stents ist nur für einige eng umschriebene Indikationen gesichert, insbesondere kann mit einer Reduktion der Restenoserate gerechnet werden und einem dementsprechend geringeren Bedarf an erneut notwendigen Revaskularisationen. Die Überlegenheit von Stents in bezug auf Patienten-relevante Outcomes, wie z. B. Lebensqualität oder längeres Überleben, wurde in den identifizierten Studien aber nicht gezeigt. Darüber hinaus sind eine Reihe von Problemen noch nicht gelöst, die einen weitergehenden als hier beschriebenen Einsatz von Stents derzeit nicht rechtfertigen:

- das Problem der In-Stent-Restenose ist noch ungelöst;
- die Wirksamkeit von Stents bei komplexer Gefäß- und Läsionsmorphologie wurde bisher nicht untersucht;
- es liegen keine Langzeitbeobachtungen vor, die die Ungefährlichkeit dauerhaft implantierter Stents zeigen;
- die Strategie der primären geplanten Stentimplantation hat sich der aggressiven PTCA mit optionalem Stenting bisher nicht als überlegen erwiesen.

Die bisher publizierte gesundheitsökonomische Literatur bietet Hinweise auf vermutlich als vertretbar angesehene Kosteneffektivität nur für die Indikationen des Stentings bei neu aufgetretenen

---

\* DM 6.400 nach Kaufkraftparitäten des Bruttoinlandsproduktes (1996).

kurzstreckigen Stenosen in großen Koronarien und für die Stentimplantation nach Rekanalisation von chronischen, totalen Gefäßverschlüssen. Für weitere Indikationen liegen keine ökonomischen Studien vor. Damit reicht die vorhandene Datenlage über die ökonomischen Auswirkungen des Stentings nicht in allen Bereichen aus, um gesundheitspolitische Entscheidungen zu unterstützen. Weitere Studien mit gesundheitsökonomischen Komponenten sind erforderlich. Wünschenswert wäre dazu das Design großer RCTs mit paralleler Planung und integrierter Durchführung klinischer und gesundheitsökonomischer Komponenten.

## **Teil I**

### **Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit**

#### **Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität**

Verfasser:

Dr. med. Matthias Perleth, M.S.P.

Dr. med. Reinhard Busse, M.S.P.

Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin  
und Gesundheitssystemforschung  
Medizinische Hochschule Hannover  
OE 5410  
30623 Hannover

## Inhaltsverzeichnis Teil I

Verzeichnis der Abbildungen .....	12
Verzeichnis der Tabellen .....	13
B Executive Summary .....	19
C Hauptdokument.....	19
C.1 Policy Question.....	19
C.2 Einführung.....	20
C.2.1 Beschreibung der Zielkondition.....	21
C.2.2 Beschreibung der Technologie.....	29
C.2.2.1 Geschichtliche Entwicklung .....	29
C.2.2.2 Technik der PTCA .....	30
C.2.2.2.1 Komplikationen .....	31
C.2.2.2.2 Daten aus Deutschland zu Komplikationsraten.....	34
C.2.2.3 Technik des Stenting.....	35
C.2.2.3.1 Technische Eigenschaften und Stenttypen .....	35
C.2.2.3.2 Stentimplantation .....	36
C.2.2.3.3 Komplikationen.....	36
C.2.3 Neuere technische Entwicklungen zur Reduktion akuter Komplikationen des Stenting .....	38
C.2.3.1 Intravaskulärer Ultraschall.....	38
C.2.3.2 Verbesserung der antithrombotischen Therapie .....	39
C.3 Forschungsfragen.....	42
C.4 Methodik.....	43
C.4.1 Zielpopulation und Ergebnisparameter .....	43
C.4.1.1 Zielpopulation.....	43
C.4.1.2 Ergebnisparameter .....	43
C.4.1.2.1 Angiographische Endpunkte .....	44
C.4.1.2.2 Klinische Endpunkte .....	45
C.4.1.2.3 Kombinierte Endpunkte .....	45
C.4.2 Informationsquellen und Recherchen .....	45
C.4.3 Ein- und Ausschlußkriterien .....	46
C.4.4 Auswertung und Bewertung der Studien .....	47
C.5 Ergebnisse.....	48
C.5.1 Beschreibung der HTA-Reports.....	48
C.5.1.1 SBU: The role of percutaneous transluminal coronary angioplasty in coronary revascularization: Evidence, assessment, and policy.....	49

C.5.1.2	ANDEM: Nouvelles techniques d'angioplastie coronaire. État des connaissances.....	49
C.5.1.3	CÉTS: Revascularization procedures for the treatment of stable angina pectoris - A state of the art review .....	49
C.5.1.4	BCOHTA: Coronary stents: An appraisal of controlled clinical studies .....	50
C.5.1.5	CCOHTA: Coronary stents: Clinical experience and cost-effectiveness.....	50
C.5.1.6	AHTAC: Coronary stenting. A literature review.....	50
C.5.1.7	CRD: Management of stable angina .....	51
C.5.1.8	NHS R&D HTA Programme: Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review fo effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions .....	51
C.5.1.9	Zusammenfassung.....	55
C.5.2	Beschreibung der berücksichtigten RCTs und Informationssynthese.....	56
C.5.2.1	Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen der KoronargefäÙe.....	57
C.5.2.1.1	Beschreibung der Einzelstudien .....	57
C.5.2.1.2	Ergebnisse der Metaanalyse .....	61
C.5.2.2	Elektives Stenting bei Restenosen nach Angioplastie .....	66
C.5.2.3	Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen .....	66
C.5.2.4	Elektives Stenting von chronischen Verschlüssen der Koronararterien.....	67
C.5.2.4.1	Beschreibung der Einzelstudien .....	67
C.5.2.4.2	Ergebnisse der Metaanalyse .....	70
C.5.2.5	Notfall-Stenting bei akutem Myokardinfarkt.....	74
C.5.2.5.1	Beschreibung der Einzelstudien .....	74
C.5.2.5.2	Ergebnisse der Metaanalyse .....	76
C.5.3	Kontextdokumente.....	80
C.5.3.1	Richtlinien der interventionellen Koronartherapie, herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung.....	80
C.5.3.2	Cardiac Care Network of Ontario (Kanada) Expert Panel on Intracoronary Stents .....	81
C.5.3.3	ACC Expert consensus document on coronary artery stents .....	82
C.6	Diskussion .....	84
C.6.1	Methodik .....	84
C.6.2	Ergebnisse .....	86
C.6.2.1	Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen der KoronargefäÙe und stabiler AP.....	86
C.6.2.2	Elektives Stenting bei Restenosen nach Angioplastie .....	90
C.6.2.3	Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen .....	91

C.6.2.4	Elektives Stenting von chronischen Verschlüssen der Koronararterien .....	92
C.6.2.5	Notfall-Stenting bei akutem Myokardinfarkt.....	94
C.6.2.6	Sonstige Indikationen.....	95
C.6.2.7	Schlußfolgerungen .....	95
C.6.3	Vergleich mit den identifizierten HTA-Berichten .....	96
C.6.4	Diskussion der Kontextdokumente .....	96
C.6.4.1	Richtlinien der interventionellen Koronartherapie, herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung.....	96
C.6.4.2	Cardiac Care Network of Ontario (Kanada) Expert Panel on Intracoronary Stents .....	96
C.6.4.3	ACC Expert consensus document on coronary artery stents .....	97
C.6.5	Übertragbarkeit .....	97
C.6.5.1	Generalisierbarkeit/Extrapolation.....	97
C.6.5.2	Übertragbarkeit auf die Situation in Deutschland.....	101
C.6.5.3	Klinische Relevanz .....	104
C.7	Schlußfolgerungen .....	107
C.8	Literatur.....	108
C.8.1	In der Analyse berücksichtigte Literatur .....	108
C.8.1.1	RCTs .....	108
C.8.1.2	HTA-Dokumente .....	110
C.8.1.3	Kontextdokumente.....	110
C.8.1.4	Methodische Literatur.....	111
C.8.2	Sonstige zitierte Literatur.....	111
Anhang I: Klinische Effektivität.....		203

## Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Entwicklung der Herzinfarkt mortalität in Deutschland (alte Länder) 1968 - 1996 .....	21
Abbildung 2: Korrelation zwischen Angiographien bzw. PTCA's und der Herzinfarkt mortalität in den einzelnen Bundesländern.....	23
Abbildung 3: Verzweigung der wichtigsten Koronararterien .....	31
Abbildung 4: Dissektionstypen .....	32
Abbildung 5: Metaanalyse des MLD postprozedural für elektives Stenting von de novo-Stenosen .....	62
Abbildung 6: Metaanalyse der Durchmesserstenose postprozedural für elektives Stenting von de novo-Stenosen.....	62
Abbildung 7: Metaanalyse des MLD und des Nettolumengewinns nach 6 Monaten für elektives Stenting von de novo-Stenosen.....	63
Abbildung 8: Metaanalyse der Durchmesserstenose nach 6 Monaten für elektives Stenting von de novo-Stenosen.....	64
Abbildung 9: Metaanalyse der klinischen Ereignisse nach 6 Monaten für elektives Stenting von de novo-Stenosen.....	65
Abbildung 10: Metaanalyse des MLD postprozedural für elektives Stenting von chronischen Verschlüssen .....	71
Abbildung 11: Metaanalyse der Durchmesserstenose postprozedural für elektives Stenting von chronischen Verschlüssen.....	71
Abbildung 12: Metaanalyse des MLD nach 6 Monaten für elektives Stenting von chronischen Verschlüssen .....	72
Abbildung 13: Metaanalyse der Durchmesserstenose nach 6 Monaten für elektives Stenting von chronischen Verschlüssen.....	72
Abbildung 14: Metaanalyse der klinischen Ereignisse nach 6 Monaten für elektives Stenting von chronischen Verschlüssen.....	73
Abbildung 15: Metaanalyse des MLD postprozedural für Stenting bei akutem Myokardinfarkt .....	78
Abbildung 16: Metaanalyse der Durchmesserstenose postprozedural für Stenting bei akutem Myokardinfarkt.....	78
Abbildung 17: Metaanalyse der klinischen Ereignisse nach 6 Monaten für Stenting bei akutem Myokardinfarkt.....	79
Abbildung 18: Modellierung der Wahrscheinlichkeitsverteilung für Mortalität in drei Studien zur Therapie des AMI.....	99
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung für Angiographien bzw. Angioplastien in den Katheterlabors in Deutschland für das Jahr 1996.....	103
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung für Angioplastien in den Katheterlabors in Deutschland für das Jahr 1996.....	104

## Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Klassifikation des angiographisch sichtbaren Kontrastmittelflusses in Koronargefäßen (TIMI-Klassifikation).....	24
Tabelle 2:	Einteilung der Symptomatik nach der CCS .....	26
Tabelle 3:	Einteilung von Stenosen nach dem angiographischen Befund .....	27
Tabelle 4:	Klassifikation der Läsionen von Koronararterien .....	27
Tabelle 5:	Braunwald-Klassifikation der instabilen Angina pectoris .....	28
Tabelle 6:	Übersicht über gebräuchliche Stenttypen.....	36
Tabelle 7:	Quantitativ-angiographische Endpunkte.....	45
Tabelle 8:	Übersicht über die identifizierten HTA-Reports.....	48
Tabelle 9:	Auswertung der identifizierten HTA-Reports.....	52
Tabelle 10:	Anzahl und Einteilung der identifizierten Studien nach Indikationsbereichen .....	56
Tabelle 11:	Zusammenfassung der Ergebnisse der Metaanalyse für elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen .....	61
Tabelle 12:	Zusammenfassung der Ergebnisse der Metaanalyse für elektives Stenting bei chronischen Okklusionen .....	70
Tabelle 13:	Zusammenfassung der Ergebnisse der Metaanalyse für Stenting bei akutem Myokardinfarkt.....	77
Tabelle 14:	Grundgesamtheit und den Einschlusskriterien entsprechend randomisierte Patienten.....	100



# Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit

## Teil I

### Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität

Perleth M, Busse R

## B Executive Summary

**Fragestellung:** In der interventionellen Kardiologie werden mit zunehmender Häufigkeit Gefäßstützen, sogenannte Stents, zur Therapie der koronaren Herzkrankheit eingesetzt. Diese werden primär oder zusätzlich zur herkömmlichen Ballondehnung (Perkutane Transluminale Koronar-Angioplastie, PTCA) implantiert. Neben dem Einsatz in Notfallsituationen nach Ballonaufdehnungen wird mit der Verwendung von Stents vor allem die Hoffnung auf eine Reduktion der hohen Restenoseraten nach Ballondehnung verknüpft.

Damit stellen sich hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit folgende Fragen:

- Für welche Indikationen ist der *elektive* Einsatz von koronaren Stents im Vergleich zur PTCA auf der Basis der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz gesichert?
- Für welche Indikationen ist der *notfallmäßige* Einsatz von koronaren Stents im Vergleich zur PTCA gesichert?
- Inwieweit sind die Ergebnisse aus der internationalen Literatur auf die Situation in Deutschland übertragbar? Wie ist die klinische Relevanz der Ergebnisse einzuschätzen?

**Methodik:** Im Rahmen einer systematischen Übersicht wurden Daten zur klinischen Effektivität des koronaren Stenting im Vergleich zur herkömmlichen Ballondilatation analysiert und gesicherte Indikationen für den Einsatz von Stents abgeleitet.

Für den vorliegenden Bericht wurden die wichtigsten biomedizinischen Datenbanken, Projektlisten von HTA-Einrichtungen, Referenzlisten, Kongreßbände und einschlägige Informationsressourcen im Internet recherchiert. Gesucht wurden primär randomisierte kontrollierte Studien, systematische Übersichten, Metaanalysen und HTA-Reports. Zusätzlich wurden auch sonstige Übersichtsarbeiten, Register-Studien, Editorials, Leserbriefe und Leitlinien erfaßt. Zusätzliche Hinweise wurden durch Expertenkontakte eingeholt.

Die Studien wurden zunächst hinsichtlich ihrer internen Validität überprüft. Die Daten aus den Studien wurden schriftlich mit Hilfe von Vordrucken extrahiert. Für sieben berücksichtigte Studien wurde die Datenextraktion unabhängig von zwei weiteren Reviewern vorgenommen.

Hier zeigten sich aber keine Unterschiede, so daß diese aufwendige Prozedur nicht weitergeführt wurde. Die methodische Qualität der Studien wurde separat in Übersichtstabellen erfaßt.

Angiographische und klinische frühe und späte Ergebnisse wurden, soweit sinnvoll, jeweils in Metaanalysen zusammengefaßt. Die dichotomen Endpunkte wurden entsprechend dem Fixed Effects Modell als Odds Ratios zusammengefaßt. Für kontinuierliche Endpunkte wurden Weighted Mean Differences (WMD) berechnet. Für alle Metaanalysen wurden Konfidenzintervalle (CI) auf dem 95%-Signifikanzniveau berechnet. Bei deutlicher Heterogenität der Ergebnisse wurde ein Random Effects Model angewendet.

**Ergebnisse:** Für die klinische Effektivitätsbewertung wurden neun HTA-Berichte (wovon acht ausgewertet werden konnten) sowie 31 RCTs identifiziert, von denen 11 aufgrund unvollständiger Daten nicht ausgewertet werden konnten.

Da die identifizierten HTA-Berichte nur einen kleinen Teil der bislang publizierten RCTs berücksichtigten, wurde auf die verfügbaren Primärstudien zurückgegriffen.

Die bislang vorliegenden RCTs wurden in fünf Indikationsbereiche eingeteilt:

- Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen der Koronargefäße und stabiler Angina pectoris (9 RCTs).
- Elektives Stenting bei Restenosen nach Angioplastie (1 RCT).
- Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen (1 RCT).
- Elektives Stenting von chronischen Verschlüssen der Koronararterien (5 RCTs).
- Notfall-Stenting bei akutem Myokardinfarkt (4 RCTs).

Insgesamt wurden Daten von 3.246 Patienten (einschließlich Kontrollgruppe) über alle Indikationen in den 20 RCTs ausgewertet. Metaanalysen wurden für die Indikationen "Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen der Koronargefäße und stabiler Angina pectoris", "Elektives Stenting von chronischen Verschlüssen der Koronararterien" und "Notfall-Stenting bei akutem Myokardinfarkt" durchgeführt. Nach einem Follow-up von 6 Monaten nach elektivem Stenting von neuauftretenden Stenosen in großen Koronargefäßen traten angiographisch sichtbare Restenosen seltener in der Stentgruppe auf (Odds Ratio [OR] für die Restenoserate 0,62, 95%-Konfidenzintervall [95%-CI] 0,52-0,74). Die klinischen Ergebnisse waren nach 6 Monaten mit Ausnahme eines geringeren Bedarfs an erneuten Revaskularisationen in der Stentgruppe nicht unterschiedlich. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Stenting bei chronischen Verschlüssen (OR für die Restenoserate 0,29, 95%-CI 0,19-0,43) und im Myokardinfarkt (OR für erneute Revaskularisationen 0,32, 95%-CI 0,19;0,54) gefunden. Die qualitative Auswertung für

Stenting bei Bypass-Stenosen und bei Restenosen zeigte ebenfalls einen reduzierten Bedarf an erneuten Revaskularisationen in den Stent-Gruppen.

**Schlußfolgerungen:** Der Einsatz von Stents ist nur für einige eng umschriebene Indikationen gesichert, insbesondere kann mit einer Reduktion der Restenoserate gerechnet werden und einem dementsprechend geringeren Bedarf an erneut notwendigen Revaskularisationen. Die Überlegenheit von Stents in bezug auf Patienten-relevante Outcomes, wie z. B. Lebensqualität oder längeres Überleben, wurde in den identifizierten Studien aber nicht gezeigt. Darüber hinaus sind eine Reihe von Problemen noch nicht gelöst, die einen weitergehenden als hier beschriebenen Einsatz von Stents derzeit nicht rechtfertigen:

- das Problem der In-Stent-Restenose ist noch ungelöst;
- die Wirksamkeit von Stents bei komplexer Gefäß- und Läsionsmorphologie wurde bisher nicht untersucht;
- es liegen keine Langzeitbeobachtungen vor, die die Ungefährlichkeit dauerhaft implantierter Stents zeigen;
- die Strategie der primären geplanten Stentimplantation hat sich der aggressiven PTCA mit optionalem Stenting bisher nicht als überlegen erwiesen.

## C Hauptdokument

### C.1 Policy Question

In der interventionellen Kardiologie werden mit zunehmender Häufigkeit Gefäßstützen, sogenannte Stents, zur Therapie der koronaren Herzkrankheit eingesetzt. Seit der ersten Implantation eines Stent in eine menschliche Koronararterie durch Sigwart im Jahr 1987 hat die Zahl der Stentimplantationen exponentiell zugenommen.

Stents wurden anfangs vor allem für Notfallsituationen nach Ballonangioplastien eingesetzt, um die Folgen von Einrissen in der Gefäßwand (Dissektionen) mit der Gefahr der sofortigen Gefäßverlegung ohne Operation in den Griff zu bekommen.

Seit der Publikation von zwei umfangreichen randomisierten kontrollierten Studien im Jahre 1994, die für unkomplizierte Verengungen in den Koronargefäßen im Rahmen von elektiven Eingriffen die Überlegenheit von Stents gegenüber der Ballondilatation hinsichtlich bestimmter Ergebnisse zeigten, hat die Zahl der implantierten Stents schlagartig zugenommen. Neuere Daten zeigen, daß Stents in Deutschland und den USA heute bei etwa 50 - 60% aller Gefäßaufdehnungen eingesetzt werden.

Es gibt jedoch zunehmend Stimmen, die vor einem unkritischen Einsatz von Stents warnen. Dies bezieht sich zum einen auf den klinischen Nutzen von Stents, zum anderen auf die höheren Kosten im Vergleich zur Ballondilatation. Zudem werden durch Stentimplantationen auch neue Probleme geschaffen, die potentiell schwierig zu behandeln sind (z. B. Verengungen innerhalb von Stents).

Ziel dieser Studie ist es, im Rahmen einer systematischen Übersicht randomisierter kontrollierter Studien Angaben zur Effektivität des koronaren Stenting im Vergleich zur herkömmlichen Ballondilatation zusammenzustellen und Indikationen für den evidenz-basierten Einsatz von Stents abzuleiten.

Darüber hinaus soll diskutiert werden, ob und auf welcher Ebene Steuerungsbedarf beim Einsatz dieser Technologie besteht. Dies kann sich beispielsweise auf Mindestanforderungen der Häufigkeit der Durchführung von Interventionen von Labors oder einzelnen Kardiologen beziehen.

## C.2 Einführung

Die Nutzung kardiologischer Katheterprozeduren hat seit Anfang der 1980er Jahre in Deutschland exponentiell zugenommen. Die Anzahl der jährlich durchgeführten Koronarangiographien stieg von etwa 56.000 im Jahr 1984 auf etwa 450.000 im Jahr 1996. Im gleichen Zeitraum hat sich die Anzahl der jährlich durchgeführten Angioplastien um den Faktor 50 auf rund 125.000 Prozeduren erhöht. Die Anzahl der installierten Katheterlabors stieg im gleichen Zeitraum von 65 auf 319. 1997 stieg die Anzahl der Katheterlabors weiter an auf 323. Im Jahr 1997 wurden rund 479.000 Angiographien und 136.000 Angioplastien durchgeführt (Gleichmann et al. 1997 und 1998).

Insbesondere die Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie (PTCA) mittels Ballonkatheter und neuere Angioplastie-Techniken, wie etwa Stenting, Rotablation und Atherektomie haben sich in den letzten Jahren stark verbreitet und, was Stenting betrifft, auch in der Routineversorgung etabliert. Aber auch herzchirurgische Eingriffe an den Koronararterien, darunter vor allem die Bypass-Operation (CABG), haben im gleichen Zeitraum stark zugenommen, und zwar von rund 10.000 im Jahre 1984 auf rund 52.129 in 1995. In diesem Jahr gab es in Deutschland 78 Herzzentren (Bruckenberg 1996).

Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland sowohl bei interventionellen kardiologischen Prozeduren wie auch bei koronarchirurgischen Eingriffen eine Spitzenstellung ein. 1995 wurden im europäischen Mittel 1873 Koronarangiographien pro 1 Million Einwohner, 486 PTCA's und 360 Bypass-Operationen durchgeführt. Deutschland nahm mit 4647 Angiographien und 1352 PTCA's den jeweils ersten Rang und für Bypass-Operationen mit 636 Eingriffen pro 1 Mio. Einwohner den 8. Rang ein (Unger 1996; Dirschedl et al. 1998).

Dabei bestehen ausgeprägte geographische Variationen bei der Verteilung der Herzkatheterlabors und entsprechend auch der Nutzungsraten koronarer Interventionen in Deutschland. Die Anzahl der Katheterlabors pro 1 Million Einwohner liegt in allen neuen Bundesländern unter dem Bundesdurchschnitt. Dagegen liegen weniger als die Hälfte der Regierungsbezirke in den alten Bundesländern unter diesem Durchschnitt. Ähnliches gilt auch für die Nutzung der Katheterlabors. Für 1996 wurden für acht von neun Regierungsbezirken in den neuen Bundesländern im Vergleich zum Bundesdurchschnitt unterdurchschnittliche Nutzungsraten errechnet, aber nur für 13 von 31 (einschließlich Berlin) Regierungsbezirken in den alten Bundesländern (Perleth & Mannebach 1997).

Derartige Berechnungen haben aber die Limitation, daß aufgrund der Datenlage keine Aussagen über die Angemessenheit der erbrachten Leistungen und den Bedarf an Leistungen getroffen werden können. Selbst die niedrigsten Angiographieraten pro Mio. Einwohner in Deutschland liegen nur knapp unter dem europäischen Durchschnitt; lediglich zwei Regierungsbezirke unter-

schreiten den europäischen Durchschnitt für Koronarangiographien, bei der PTCA sind es fünf Regierungsbezirke (Unger 1996; Perleth & Mannebach 1997).

### C.2.1 Beschreibung der Zielkondition

Unter koronarer Herzkrankheit (KHK) versteht man Herzerkrankungen unterschiedlicher Genese mit dem gemeinsamen Pathomechanismus der Koronarinsuffizienz, d. h. mit einem Mißverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel (Ischämie). Es handelt sich um ein Krankheitsbild von herausragender epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung.

#### *Epidemiologie*

Die alterstandardisierte Mortalitätsrate für koronare Herzkrankheit ist in Deutschland (alte Bundesländer) seit 1970 rückläufig (Abb. 1). Sie ging von dem Spitzenwert von 144 pro 100.000 im Jahr 1980 auf 92,1 im Jahre 1996 für die Diagnose Akuter Myokardinfarkt (ICD 410) zurück.<sup>1</sup>



Abbildung 1: Entwicklung der Herzinfarktmortalität in Deutschland (alte Länder) 1968 - 1996

Auch die Ergebnisse aus dem Augsburger Herzinfarktregister des WHO-Projektes "Monitoring of trends and determinants of cardiovascular disease" (MONICA) zeigen von 1985 bis 1992 eine insgesamt abnehmende Morbidität und Mortalität an Herzinfarkten und des der KHK zuschreibbaren akuten Herztodes. Die Mortalitätsabnahme war fast ausschließlich auf die Reduktion der Mortalität bei Männern in der Altersgruppe von 50-59 Jahren zurückzuführen. Dabei

<sup>1</sup> Quelle: Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, Todesursachen in Deutschland. Metzler-Poeschel, 1996.

war auch eine Abnahme einer Angina-pectoris-Anamnese von 42% auf 23% in der gleichen Altersgruppe zu verzeichnen (Löwel et al. 1995).

Eine Mortalitätsreduktion bei Koronarer Herzkrankheit wurde auch für die USA beschrieben. In einer Studie der Region Minneapolis - St. Paul (McGovern et al. 1996) konnte eine Reduktion der Mortalität zwischen 1985 und 1990 um ca. 25% für Männer und Frauen ermittelt werden. Dies wurde anhand von Analysen bevölkerungsbezogener Daten und von Krankenakten sowohl auf eine verminderte Herzinfarkt-Inzidenz wie auch auf eine höhere Überlebensrate nach Herzinfarkt zurückgeführt. Im Zeitraum von 1987 bis 1991 wurde in vier verschiedenen Bundesstaaten eine Reduktion der KHK-Mortalität der 35 - 74-Jährigen von 3,1 pro 1000 Personen auf 2,2 pro 1000 Personen beobachtet (28% Reduktion bei Männern, 31% bei Frauen). Gleichzeitig stieg die Anzahl von Hospitalisationen aufgrund von Herzinfarkten leicht an; die Überlebensrate für Herzinfarkte stieg von 28% auf 56% an (Rosamond et al. 1998).

Dennoch gehören ischämische Herzkrankheiten einschließlich akutem Myokardinfarkt (ICD 9-Codierungen 410 - 414) zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Den aktuellsten verfügbaren Daten des Statistischen Bundesamtes zufolge starben im Jahre 1997 in Deutschland 177.842 Menschen an den Folgen eines akuten Myokardinfarktes (Diagnose Nummer 410 nach der ICD 9), oder sonstiger ischämischer Herzkrankheiten, (ICD-Nummern 411 bis 414). Das entspricht insgesamt 20,7% aller Todesfälle. Die nicht altersstandardisierte Mortalitätsrate beträgt damit für 1997 216,7 pro 100.000 Einwohner und Jahr. Nicht altersstandardisierte Mortalitätsraten sind in diesem Zusammenhang von Bedeutung, da diese rohen Raten ohne Korrektur für die derzeitige Altersstruktur die relevanten Daten für gesundheitsökonomische Berechnungen wie Bedarfsplanungen oder Kostenabschätzungen auf Bevölkerungsniveau darstellen. Auch in volkswirtschaftlicher Hinsicht ist diese Krankheitsgruppe von größter Wichtigkeit. So fielen im Jahr 1993 in der Bundesrepublik Deutschland etwa 10 Millionen Arbeitsunfähigkeitstage für die Pflichtversicherten der GKV durch ischämische Herzkrankheiten (ICD-Diagnosen 410-414) und etwa 8 Millionen Krankenhaustage an (BMG 1997). Insgesamt erlitten rund 250.000 Menschen im Jahr 1993 einen Herzinfarkt (Karoff 1998).

Die Zahl kardiologischer Interventionen (Angiographie, PTCA, CABG) hat im Altersstratum 50 - 59 Jahre stark zugenommen. Dies könnte auf einer Indikationserweiterung kardiologischer Interventionen beruhen, die die Inzidenz von Herzinfarkten aufgrund frühzeitiger Interventionen reduziert, bzw. das "herzinfarktfreie Intervall" verlängert (Löwel et al. 1995). Andererseits gibt es Hinweise dafür, daß der Einsatz von Bypass-Chirurgie und Herzkatheterinterventionen auf Bevölkerungsebene insgesamt zu einer besseren Versorgung der KHK-Patienten geführt hat (Abb. 2) (Perleth et al. 1998; Rosamond et al. 1998).

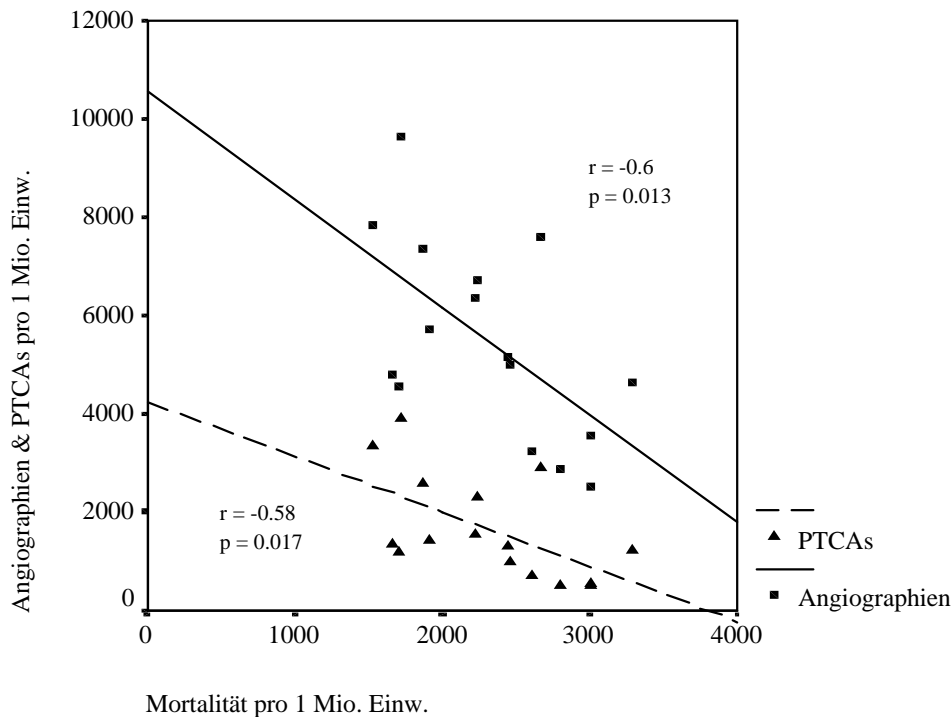


Abbildung 2: Korrelation zwischen Angiographien bzw. PTCAs und der Herzinfarktmortalität in den einzelnen Bundesländern

### Kosten

Henke et al. (1997) schätzen die Gesamtkosten (direkte und indirekte Kosten) aller Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems (ICD-9-Hauptgruppe VII) im Jahre 1990 auf rund 41 Mrd. DM, das waren rund 15% aller direkten und indirekten Krankheitskosten in Deutschland in diesem Jahr.

In einer neuen Studie werden aufgrund verschiedener Datenquellen die Gesundheitsausgaben für die Koronare Herzkrankheit in Deutschland mit 14,9 Mrd. DM für das Jahr 1994 angegeben (ICD-Codes 410 - 414). Die meisten Kosten entstanden durch Krankenhauskosten (4,8 Mrd. DM) und Medikamente (4 Mrd. DM) (Schwartz et al. 1998).

### Ursachen und Verlauf

Bei etwa 90% der Patienten findet sich als Manifestation der KHK eine stenosierende Arteriosklerose der größeren Koronararterien (Makroangiopathie). Eine Einschränkung des Gefäßlumens über etwa 75% reduziert die Durchblutung des Myokards oder verhindert eine bedarfsgerechte Steigerung der Durchblutung. Ursachen der Entstehung einer Arteriosklerose sind ernährungs- bzw. verhaltensbedingt, aber auch familiär- und geschlechtsbezogen. Wichtige Risikofaktoren sind erhöhtes LDL-Cholesterin, niedriges HDL-Cholesterin, Rauchen, Hypertonie und Diabetes mellitus, familiäre Belastung, körperliche Inaktivität, psychosoziale Belastungen. Eine



segmentale Einengung durch ein arteriosklerotisches Plaque kann einreißen, bluten oder thrombosieren und so zu einer weiteren Einschränkung des Blutflusses bis zur totalen Verlegung des Gefäßes (Infarkt) führen. (Selwyn & Braunwald 1998; Karoff 1998).

Für die Risikoabschätzung ist die anatomische Lokalisation der Stenose bedeutsam. Je nach der Zahl der betroffenen Koronargefäße mit einer Durchmesserstenose von mehr als 50% (kritische Stenose) spricht man von einer 1-, 2-, 3-Gefäßerkrankung. Eine kritische Stenose des Hauptstammes (vgl. Abb. 3) wird als (relative) Kontraindikation für die PTCA bzw. für das Stenting angesehen, insbesondere weil Stenosen in diesem Bereich oft unterschätzt werden. Entsprechendes gilt für eine gleichzeitige Stenose des RIVA und des RCX. Bei geschütztem Hauptstamm (z. B. bei ausreichender Kollateralisierung oder wenn ein offener Bypass zum RIVA oder RCX besteht) kann die Indikation zur Angioplastie gegeben sein (vgl. Abb. 3). Als Folge der Stenose bilden sich häufig Kollateralen aus, die das betroffenen Myokardareal versorgen (Erbel et al. 1998).

Die Koronarperfusion wird üblicherweise in 4 Klassen eingeteilt, um eine semiquantitative Abschätzung zu ermöglichen. Hierzu wird die sogenannte TIMI-Klassifikation (nach der "Thrombolysis In Myocardial Infarction"-Studie) verwendet, die ursprünglich für die angiographische Charakterisierung des Kontrastmittelflusses in Infarktgefäßen entwickelt wurde (The TIMI Study Group 1985):

Tabelle 1: Klassifikation des angiographisch sichtbaren Kontrastmittelflusses in Koronargefäßen (TIMI-Klassifikation)

<b>TIMI-Grad</b>	<b>Definition</b>	<b>Beschreibung</b>
TIMI 0	keine Perfusion	Verschuß mit fehlender Darstellung im distalen Gefäßanteil
TIMI I	Penetration, aber keine Perfusion	Kontrastmittel passiert den Verschuß mit Darstellung von wenigen Teilen des distalen Gefäßabschnittes, eine Darstellung des gesamten Gefäßes erfolgt während der Aufnahmesequenz aber nicht
TIMI II	partielle Perfusion	Darstellung des Gefäßes distal der Stenose mit verlangsamtem Fluß des Kontrastmittels im Vergleich zu anderen Gefäßarealen
TIMI III	komplette Perfusion	Normaler Ein- und Abstrom des Kontrastmittels

### *Klinik*

Die Koronare Herzkrankheit kann verschiedene Verlaufsformen annehmen. Asymptomatische Verlaufsformen können sich durch sogenannte stumme Myokardinfarkte, plötzlichen Herztod, Herzinsuffizienz oder durch einen positiven Belastungstest manifestieren.

Die typischen Verlaufsformen der symptomatischen KHK sind stabile und instabile Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Reizleitungsstörungen.

Die stabile Angina pectoris manifestiert sich durch anfallsartige, meist retrosternale Brustschmerzen, Enge oder Druckgefühl, teilweise verbunden mit Luftnot oder Angst. Die Schmerzen können in Arme, Hals, Unterkiefer, Rücken oder Oberbauch ausstrahlen und werden durch körperliche oder psychische Belastung, Kälte oder Windexposition ausgelöst. Die Schmerzen dauern in der Regel wenige Minuten an und bessern sich durch Ruhe oder Nitroglyzeringabe.

Unter instabiler Angina pectoris versteht man:

- a) vor weniger als zwei Monaten erstmals aufgetretene Beschwerdeepisoden, die mindestens dreimal pro Tag auftreten;
- b) Patienten mit stabiler Angina, deren Beschwerden häufiger und schwerer werden, länger andauern oder bei geringerer Belastung auftreten;
- c) Patienten mit Angina pectoris-Beschwerden in Ruhe.

Bei der instabilen Angina pectoris treten die Beschwerden mit zunehmender Dauer und Intensität in Ruhe oder bei geringer Belastung auf. Sie reagieren verzögert auf Nitroglyzerin. Die instabile Angina pectoris kann sich aus der stabilen Form entwickeln.

Ein akuter Herzinfarkt geht mit starken Schmerzen in der linken Brust (Druck, Brennen) einher, die auch gürtelförmig sein können und in linke Schulter und Arm, aber auch in den Oberbauch ausstrahlen können. Es treten auch Übelkeit, Schweißausbruch und Todesangst auf. Komplikationen des akuten Herzinfarktes sind plötzlicher Herztod, Schock durch Linksherzversagen, Herzrhythmusstörungen, Perikarditis u. a. (Classen et al. 1997).

Episoden von stummer Myokardischämie kommen ohne Symptome häufig bei langjährigen Diabetikern oder älteren Patienten, aber auch im Wechsel mit Phasen von stabiler, symptomatischer Angina vor. Stumme Ischämien kommen bei etwa einem Drittel der Patienten (meist Diabetiker) mit gesicherter koronarer Herzkrankheit vor. Auch bei Herztransplantierten kann es im Rahmen einer Transplantatvaskulopathie oder einer KHK zu stummen Ischämien kommen, da transplantierte Organe zumindest in den ersten Jahren denerviert sind. Neuere Untersuchungen zur Variabilität der Herzfrequenz legen eine sympathische und parasympathische Reinnervation an transplantierten Herzen wenige Jahre nach der Transplantation nahe. Bei 37 von 56 (66%) Herztransplantierten konnte im Mittel 4,8 Jahre nach der Operation eine sympathische, nach 5,5 Jahren eine vagale Reinnervation nachgewiesen werden (Überfuhr et al. 1997; Frey et al. 1998). Dies führt auch dazu, daß Herztransplantierte mit erneuter Ischämie auch pektanginöse Beschwerden zeigen können.

Die Beschwerdesymptomatik der stabilen Angina pectoris wird meist nach einem Vorschlag der Canadian Cardiovascular Society (CCS) klassifiziert (Tab. 2).

Tabelle 2: Einteilung der Symptomatik nach der CCS\*

<b>Schweregrad I:</b> Alltägliche Arbeit und Leben ohne Beschwerden	<b>Schweregrad II:</b> Geringe Einschränkung der täglichen Arbeit	<b>Schweregrad III:</b> Ausgeprägte Einschränkung der täglichen Arbeit	<b>Schweregrad IV:</b> Alltägliche Aktivität ohne Angina nicht mehr möglich
Angina nur bei extremen Belastungen oder schneller oder sehr langer Belastung während der Arbeit	Angina bei schnellerem Gehen und Steigen, Aufwärtsgehen, Gehen nach dem Essen, Gehen in der Kälte und bei Wind, unter psychischer Belastung oder in den ersten Stunden nach dem Aufwachen	Angina nach wenigen Metern von einer Straße zur anderen, Ersteigen einer Etage bei normalen Bedingungen und normaler Geschwindigkeit	

\* zitiert nach Erbel et al. 1998

### *Prognose*

Die Prognose der KHK hängt vor allem vom Funktionszustand des linken Ventrikels, Lokalisation und Schwere der Stenose und Schwere und Aktivität des ischämischen Prozesses ab. Insbesondere erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck und erhöhtes Ventrikelvolumen sprechen für eine schlechte Prognose. Die 5-Jahres-Mortalität wird für Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion und einer Stenose von >70% für jeweils ein, zwei oder drei Gefäße mit 2, 8 und 11% angegeben. Die Mortalität steigt, wenn die LAD oder der Hauptstamm betroffen sind (Selwyn & Braunwald 1998).

Für einen progressiven Verlauf der KHK sprechen neu auftretende Symptome, gravierende Ischämie während Belastungstests und instabile Angina pectoris.

### *Diagnostik und Therapie*

Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung werden routinemäßig eine Reihe von weiteren Untersuchungen vorgenommen. Hierzu gehören Labortests auf erhöhte Blutfette, Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen sowie Röntgenaufnahmen des Thorax. Spezifische Tests auf KHK sind EKG, Streßtests (z. B. Belastungs-EKG, Streß-Echokardiographie, Perfusionszintigraphie) sowie die Koronarangiographie. Als Indikationen zur Koronarangiographie gelten:

- a) Symptomatische Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris, bei denen eine PTCA oder ein chirurgischer Eingriff in Frage kommt;
- b) Patienten mit uneindeutiger Symptomatik, aber der Notwendigkeit der Abklärung einer KHK;
- c) Patienten mit hohem Infarktrisiko (Selwyn & Braunwald 1998).

Nach dem angiographischen Befund können die Koronarstenosen (über 50%) entsprechend ihrer Morphologie und ihrer Prognose eingeteilt werden.

Tabelle 3: Einteilung von Stenosen nach dem angiographischen Befund (Ambrose)

<b>Stenostyp</b>			
<i>konzentrisch</i>	<i>exzentrisch Typ I</i>	<i>exzentrisch Typ II</i>	<i>multipel irregulär</i>
symmetrische Einengung mit glatter Wand oder nur leichten Unregelmäßigkeiten	asymmetrische Stenose mit glatter Wand und breitem Hals	asymmetrische Stenose mit konvexer intraluminaler Obstruktion, schmalem Hals durch überhängende, unregelmäßige Ränder	≥ 3 serielle und nah beieinanderliegende Stenosen über 70% sowie diffuse Unregelmäßigkeiten

Quelle: Ambrose et al. 1985

Die American Heart Association hat zusammen mit dem American College of Cardiology einen Vorschlag zur Klassifikation erarbeitet, der gegenüber der Ambrose-Einteilung weitere Charakteristika von Läsionen berücksichtigt (Tab. 4).

Tabelle 4: Klassifikation der Läsionen von Koronararterien

<b>Charakteristikum</b>	<b>Typ A</b>	<b>Typ B*</b>	<b>Typ C</b>
Länge	< 10 mm	10 - 20 mm	> 20 mm
Form	konzentrisch	exzentrisch	
Angulation**	< 45 Grad	45 - 90 Grad	> 90 Grad
Schlingelung	keine oder minimal	mäßig	stark
Verkalkung	keine oder minimal	mäßig bis stark	mäßig bis stark
Okklusion	keine	totaler Verschuß bis 3 Monate	totaler Verschuß > 3 Monate alt
Ostiumstenose	nein	ja	ja
Bifurkationsstenose	nein	ja	ja
Thrombus	nein	sichtbarer Thrombus	sichtbarer Thrombus
Sonstiges			degenerativ veränderter Bypass

\* Die B-Stenosen werden weiter in Typ B1 (ein Charakteristikum ist erfüllt) und B2-Stenosen (mindestens 2 Charakteristika sind erfüllt) eingeteilt.

\*\* Winkel der Stenose relativ zur Gefäßwand

### Therapie der stabilen Angina pectoris

Zu den therapeutischen Optionen der stabilen Angina gehören zunächst die Beseitigung von Angina pectoris-provozierenden Faktoren wie schwere körperliche Belastungen. Wichtig für die Prävention der KHK ist die Modifikation von Risikofaktoren. Hierzu gehören nicht nur Maßnahmen wie Gewichtsreduktion bei Übergewicht und die Reduktion des Nikotin- und Fettkonsums, sondern auch die enge Stoffwechselkontrolle bei Diabetes und ein individuell abgestimmtes körperliches Trainingsprogramm.

Die medikamentöse Therapie der KHK zielt darauf ab, die Balance zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf des Herzens durch Gefäßerweiterung (Senkung der Vorlast und damit des enddiastolischen linksventrikulären Druckes mit Verbesserung der Perfusion) oder Reduktion der Kontraktilität und der Herzfrequenz zu verbessern. Hierzu werden Nitrate,  $\beta$ -Rezeptorenblocker und Calcium-Kanal-Antagonisten eingesetzt. Aufgrund des symptomatischen Charakters werden diese Medikamente zur Linderung pectanginösen Beschwerden eingesetzt. Bei manifester Herzinsuffizienz werden zusätzlich Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Diuretika und Digitalis eingesetzt. Außerdem sollte bei allen Patienten, bei denen keine Kontraindikation besteht, Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung gegeben werden (Selwyn & Braunwald 1998).

Weitere Therapieoptionen sind die koronare Revaskularisation mittels PTCA und verwandter Techniken und die Bypass-Chirurgie.

### Therapie der instabilen Angina pectoris

Patienten mit Angina in Ruhe und mit starken Beschwerden nach Herzinfarkt sollten sofort im Krankenhaus behandelt werden. Zu den initialen therapeutischen Maßnahmen gehören die Entlastung des Herzens, um den Sauerstoffbedarf zu reduzieren (z. B. durch Behandlung von Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypertonie und selten Hyperthyreose), EKG-Überwachung und Ausschluß eines akuten Herzinfarktes, Gabe von Heparin,  $\beta$ -Rezeptor-Blockern und Nitraten. Falls nach 24 - 48 Stunden keine Besserung erfolgt, sind revascularisierende Maßnahmen zu erwägen (Selwyn & Braunwald 1998).

Nach Braunwald (1989) kann die instabile Angina pectoris wie folgt klassifiziert werden:

Tabelle 5: Braunwald-Klassifikation der instabilen Angina pectoris

<b>Schweregrad</b>		
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
neu auftretende Angina pectoris oder Verstärkung einer bestehenden Angina pectoris, keine Ruhschmerzen	Angina in Ruhe innerhalb des letzten Monats, aber nicht innerhalb der letzten 48 Stunden	Angina in Ruhe innerhalb der letzten 48 Stunden (Ruheangina)

## Therapie des Herzinfarktes

Bei einem Herzinfarkt kommt es zum Verschluss einer Koronararterie und zu einer Nekrose des von dem Gefäß versorgten Myokards. Die meisten Infarkte betreffen die Wand des linken Ventrikels oder das Septum interventrikulare. Ist nur ein Teil des Wanddurchmessers betroffen, spricht man von einem nichttransmuralem Infarkt, ansonsten von einem transmuralen. Die Diagnose wird nicht-invasiv aus der Symptomatik, der Anamnese, dem EKG und Laboruntersuchungen (CK, CK-MB, Troponin-T und I) gestellt (Classen et al. 1997).

Die Notfall-Therapie besteht primär in der Gabe von Acetylsalicylsäure, Heparin und Morphin oder Morphinanaloga und Sauerstoff. Zusätzlich können Nitrate und  $\beta$ -Rezeptorenblocker bei Tachykardie eingesetzt werden. Als entscheidend für den Verlauf wird die medikamentöse Thrombolyse innerhalb der ersten sechs Stunden nach dem Infarkt angesehen. Entscheidend ist die schnelle Einleitung der Lysetherapie (kurze "Pforte-Lyse"-Zeit). Gegenüber der medikamentösen Therapie reduziert die Lysetherapie die Mortalität und verbessert die linksventrikuläre Funktion. Hierbei bestehen jedoch eine Reihe von Risiken und Kontraindikationen, die durch das erhöhte Blutungsrisiko bedingt sind. Deshalb wird die PTCA bzw. Stentimplantation primär oder nach erfolgloser Lysetherapie als weitere Therapieoption diskutiert (Classen et al. 1997).

## C.2.2 Beschreibung der Technologie

### C.2.2.1 Geschichtliche Entwicklung

Der Zugang zum linken Herzen mit Hilfe von Kathetern entwickelte sich aus der retrograden Angiographie der abdominalen Aorta vom femoralen und ulnaren Zugang aus zu Beginn der 1950er Jahre. Die linke Herzkammer wurde zum ersten Mal 1950 über den ulnaren Zugang aus dargestellt. 1953 entwickelte Seldinger die Kathetertechnik mit Hilfe eines Führungsdrates, die sich im Laufe der folgenden Dekade allgemein durchsetzte. Von 1959 bis 1962 entwickelte Sonnes die Technik der Koronarangiographie durch den Zugang über die freigelegte Brachialarterie. 1967 folgten präformierte ("pigtail") Katheter durch Judkins und Amplatz, die perkutan über die Femoralarterie eingeführt wurden (Mueller & Sanborn 1995).

Transluminale Dilatationen wurden beim Menschen erstmals von Dotter an peripheren Arterien im Jahre 1964 durchgeführt. Die Dotter-Technik bestand darin, die Arterien mit Hilfe rigider Katheter mittels Scherkräften zu erweitern. Die Einführung der Ballontechnik stellte hier den entscheidenden Fortschritt dar. Dabei werden nicht mehr Scherkräfte, sondern radiale Kräfte verwendet, um die Gefäße aufzudehnen. Die ersten Dilatationsversuche wurden von Grüntzig seit 1972 (seit 1974 an peripheren Gefäßen beim Menschen) mit selbstgebauten Ballonkathetern aus PVC durchgeführt. Die Ballondilatation oder PTCA (Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie) an einer Koronararterie wurde erstmals von Grüntzig 1977 am Menschen durch-

geführt, zunächst intraoperativ während Bypass-Operationen, dann an wachen Patienten (Grüntzig 1978, Mueller & Sanborn 1995).

In den 1980er Jahren wurden zahlreiche technische Verbesserungen der Angioplastie vorgenommen. Hierzu gehörten vor allem kleinere und flexiblere Führungskatheter und verbesserte Ballons, die auch größeren Drucken standhielten. Die Indikationen für die PTCA wurden in den folgenden Jahren ausgeweitet und umfaßten seit Anfang der 1980er Jahre auch multiple Koronarstenosen und Herzinfarkte (Mueller & Sanborn 1995).

Nicht vorhersehbare akute Gefäßverschlüsse während der PTCA sowie die hohe Rate an Restenosen führten zur Suche nach ergänzenden Möglichkeiten oder Alternativen zur PTCA um diese Probleme zu vermeiden. Hierzu gehörten in der Mitte der 1980er Jahre unter anderem Stents, Rotablation, Atherektomie, Laser und Medikamente. Über die ersten Stentimplantationen an 10 peripheren Arterien und 24 Koronararterien (17 mit Restenose, 4 mit akuten Verschlüssen und 3 Bypass-Stenosen) berichtete der Schweizer Sigwart 1987 (Sigwart et al. 1987).

#### **C.2.2.2 Technik der PTCA**

Für die Durchführung einer PTCA werden ein Führungskatheter, ein Führungsdraht und ein Ballonkatheter benötigt. Zunächst wird mit Hilfe einer Einführschleuse der Führungskatheter (Außendurchmesser 1,7 bis 2,3 mm) in die Arterie (meist die Arteria femoralis) eingeführt und bis zum Ursprung der erkrankten Koronararterie (rechte Koronararterie oder linker Hauptstamm, vgl. Abbildung 3) vorgeschoben. Der Führungskatheter ermöglicht ebenfalls eine kontinuierliche Druckmessung und die Angiographie der Koronararterien. Durch den Führungskatheter hindurch wird der vorgebogene Führungsdraht durch Drehen und Schieben in den stenosierten Gefäßast plaziert. Mittels einer Drehklemme am äußeren Drahtende kann der Führungsdraht in die gewünschte Richtung gedreht werden. Der Führungsdraht dient als Leitschiene für den Ballonkatheter, der auf den Draht gefädelt und in die Stenose geschoben wird ("on the wire" oder "Monorail"-Technik). Dort wird der Ballon mit einem Druck von 4 bis 18 bar etwa 20 bis 120 Sekunden entfaltet. Je nach Zielarterie kommen verschieden geformte Führungskatheter zur Anwendung. Üblicherweise werden 6F bis 8F-Führungskatheter verwendet, aber auch 5F- und 4F-Größen sind möglich. Letztere werden häufig bei diagnostischen Angiographien verwendet, da eine schnellere Mobilisation des Patienten möglich ist. Bei anschließender PTCA in gleicher Sitzung erfolgt ein Wechsel auf eine größere Schleuse. Ballonkatheter werden üblicherweise analog zum Referenzdurchmesser (nicht-stenosiertes Nachbarsegment) gewählt, die typische Länge beträgt 20 - 25 mm (Meier & Mehan 1998).

Als Voraussetzung für die Indikationsstellung zur elektiven PTCA fordert die Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DKG) die Klassifikation der Symptome des Patienten, die Durchführung der üblichen Ischämiediagnostik, die Beschreibung



der Gefäßanatomie und der Stenosemorphologie sowie eine Risikoabschätzung. Die Beschwerden der stabilen AP sollten anhand der CCS klassifiziert werden (s. Tab. 2), die der instabilen AP nach Braunwald (s. Tab. 5). Zur Ischämiediagnostik zählen EKG, Belastungs-EKG und bei negativem Belastungs-EKG Streß-Echokardiographie und Myokardszintigraphie. Die Einschätzung der Gefäßanatomie und des Stenosetyps bezieht sich auf die technische Durchführbarkeit und erlaubt eine Abschätzung des Risikos der Intervention (Erbel et al. 1998).

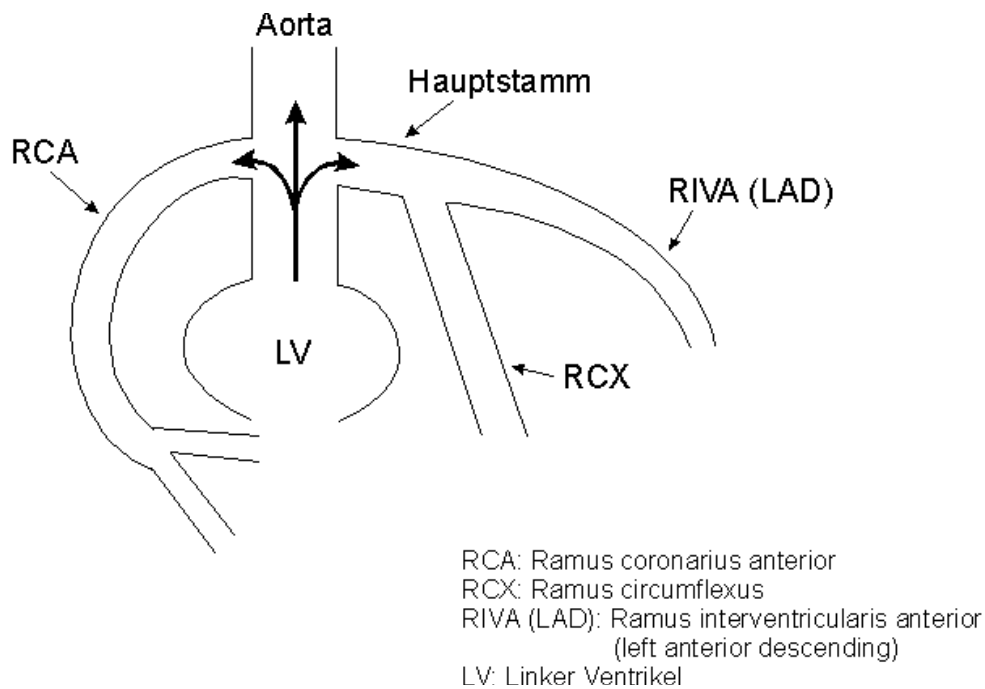


Abbildung 3: Verzweigung der wichtigsten Koronararterien

#### C.2.2.2.1 Komplikationen

Im Zusammenhang mit der PTCA (und anderen Dilatationstechniken) kann es zu einer Reihe von Komplikationen kommen. Hierzu gehören u. a.:

- Dissektionen
- Akuter Gefäßverschuß
- Seitenastverschuß
- Koronarspasmen
- Koronarembolien
- Perforation und Ruptur
- Periphere vaskuläre Komplikationen

Weitere Komplikationsmöglichkeiten sind Apoplex, Kontrastmittelallergien, Herzrhythmusstörungen und Verletzungen der punktierten Arterie. Letztere umfassen Hämatome, Aneurysmen und AV-Fisteln. Selten kann sich der Katheter verhaken oder verknoten, so daß eine operative Entfernung notwendig wird. Im folgenden werden die wichtigsten Komplikationsmöglichkeiten kurz beschrieben.

### *Dissektionen*

Dissektionen sind Einrisse der inneren Gefäßschicht und treten bei den meisten PTCA's aufgrund der Scherkräfte auf, die auf die Gefäßwand einwirken. Sie sind jedoch nur in etwa einem Drittel der Fälle angiographisch sichtbar und heilen meist spontan ab. Dissektionen können aber auch durch die bei der Intervention verwendeten Drähte und Katheter bedingt sein, die sich zwischen die Gefäßwandschichten schieben und so ein zweites Lumen erzeugen. Dissektionen sind deshalb von Bedeutung, weil sie zum akuten Verschuß des Gefäßes führen können (Erbel et al. 1998; Meier & Mehan 1998). Der Vermeidung von Dissektionen dient auch die Reduktion der Vordilatation beim Stenting bzw. die Vordilatation mit möglichst geringen Inflationsdrücken.

Lokale Dissektionen treten nach Literaturangaben bei 30 - 40% aller PTCA's auf. Dissektionen werden nach einer Klassifikation des US National Heart, Lung and Blood Institute in 6 Typen (A - F) eingeteilt (Abb. 4), wovon Typ B (angiographisch gut sichtbare exzentrische Kontrastmittelseparation mit Doppellumenbildung) mit etwa 50% am häufigsten ist aber auch die beste Prognose (Lumeneinschränkung <50%) aufweist (Jacksch et al. 1996).

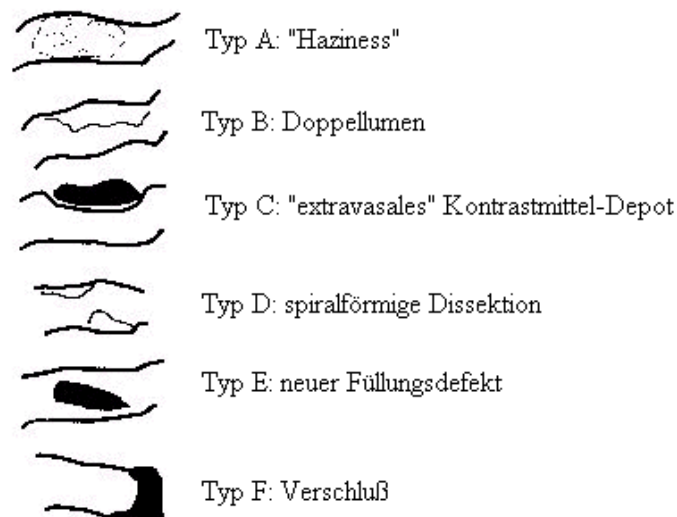


Abbildung 4: Dissektionstypen nach der Klassifikation des US National Heart, Lung and Blood Institute

### *Akuter Gefäßverschuß*

Unter einem akuten Verschuß versteht man eine Einschränkung der Flußrate auf TIMI 0 oder I (Pepine et al. 1996). Nach Meier & Mehan (1998) treten während oder nach der PTCA akute Verschlüsse in etwa 5% der Fälle auf. Sie resultieren meist aus Verletzungen der Intima bei der Dilatation, die zum Verschuß des Gefäßes führen können, meist innerhalb weniger Minuten nach der Aufdehnung (Dissektion). Nicht rekanalisierbare Akut-Verschlüsse werden meist durch Re-Dilatation, notfallmäßige Stentimplantation ("Bail-out") oder eine Bypass-Operation behandelt. Tritt ein akuter Verschuß nach der Intervention auf, kann es zum Herzinfarkt kommen. Ein drohender Verschuß liegt dann vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind:  $\geq 50\%$  Residualstenose nach PTCA, Dissektion  $\geq 15$  mm Länge, extraluminales Kontrastmittel, AP oder EKG-Veränderungen als Zeichen der Ischämie (Pepine et al. 1996).

### *Seitenastverschuß*

Bei einem großen Teil der Ballonangioplastien werden Seitenäste in die Intervention einbezogen. In seltenen Fällen kann es dabei zu einem Verschuß des Nebenastes und nachfolgender Ischämie und Infarkt kommen, insbesondere dann, wenn keine rechtzeitige Rekanalisation eingetreten ist. Diese Gefahr ist dann erhöht, wenn die Stenose einen Nebenast mit einbezieht (Meier & Mehan 1998).

### *Koronarspasmen*

Koronarspasmen können im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung spontan oder mechanisch induziert (durch den Führungskatheter, Führungsdraht oder den Ballon) auftreten. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris treten Koronarspasmen häufiger auf. Spontan werden sie in 1 bis 3% der Patienten im Katheterlabor festgestellt. Eine Streckung des Gefäßes bei stark geschlängeltm Verlauf oder Aufdehnung bei einer Schleifenbildung kann zusätzlich stimulierend wirken. Spasmen können lokalisiert oder diffus auftreten und mit EKG-Veränderungen assoziiert sein. Eine Injektion mit Nitraten oder mit Kalziumantagonisten ist die Therapie der Wahl (Erbel et al. 1998; Meier & Mehan 1998).

### *Koronarembolien*

Periphere Koronarembolien werden häufiger bei Interventionen im akuten Infarkt als bei elektiven Eingriffen beobachtet. Es kann sich sowohl um thrombotische als auch arteriosklerotische Embolien handeln. Auch nach hochfrequenter Rotationsangioplastie und nach Laserbehandlung und Atherektomie sind Embolien (besonders bei Typ C-Stenosen) vermehrt nachgewiesen worden. Eine häufige Emboliequelle sind alte, degenerierte Bypass-Gefäße. Embolien aus Bypass-Gefäßen können bereits durch Führungsdrähte und das Verschieben von Ballons ausgelöst werden und stellen ein hohes Risiko für die Patienten dar (Erbel et al. 1998).

### *Perforation und Ruptur*

Einrisse und Perforationen der Gefäßwand nach PTCA treten in etwa 1‰ auf. Diese Komplikationen kommen bei Verwendung von steifen Drähten, großem Ballondurchmesser, subintimaler Ballonaufdehnung und neuen interventionellen Methoden wie der Laserangioplastie, Atherektomie und der Thrombektomie vor. Auch die Verwendung größerer Ballons bei der Stentimplantation hat zu einer erhöhten Rate von Perforationen geführt. Behandlungsmöglichkeiten sind Perfusionsballons, Stentimplantation oder akute Bypass-Operation (Erbel et al. 1998; Meier & Mehan 1998).

#### *Periphere vaskuläre Komplikationen*

In bis zu 9 % der Fälle finden sich Hämatome, arterielle Fisteln, arterielle Thrombosen und Aneurysmata spuria nach der arteriellen Punktion. Bei zunehmendem Lebensalter, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und peripheren Gefäßerkrankungen ist besonders bei Frauen die Komplikationsrate deutlich erhöht. Zu den Behandlungsverfahren gehören die Kompression der Läsion und die operative Revision (Erbel et al. 1998).

#### C.2.2.2.2 Daten aus Deutschland zu Komplikationsraten

Das Qualitätsregister der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) ist ein freiwilliger Zusammenschluß von derzeit etwa 130 Allgemeinkrankenhäusern und zwei Universitätskliniken. Jeder Patient, bei dem eine Intervention vorgesehen ist, wird vor der Intervention bei der Studienzentrale per Fax angemeldet. Nach der Intervention wird ein zweites Fax mit einem Protokollbogen, nach Entlassung ein drittes Fax an die Zentrale übermittelt. Zwischen 1992 und 1994 wurden auf diese Weise rund 53.000 Interventionen ausgewertet. Die Indikation zur PTCA war bei 60% der Patienten eine stabile AP, bei 26% eine instabile AP, in 5,5% ein AMI und in 9% "prognostisch". Dabei wurden folgende Komplikationsraten ermittelt: 3,4% akute Gefäßverschlüsse, 2,1% Myokardinfarkte, 0,37% prozedurbedingte Mortalität. In 0,78% der Fälle wurde eine notfallmäßige Bypass-Operation notwendig. Die Gesamtrate ernster Komplikationen (Herzinfarkt, Notfall-Bypass oder Tod) betrug 3,02%. Stents wurden in knapp 20% der Notfälle implantiert (Neuhaus 1996; Vogt et al. 1997).

Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse eines Qualitätsregisters niedergelassener Kardiologen mit Daten von 10316 Angiographien und 2597 Interventionen aus dem Jahr 1996. Bezüglich der Koronarinterventionen wurden 1,3% akute Gefäßverschlüsse, 1% Myokardinfarkte eine prozedurbedingte Mortalität von 0,4% und 0,6% Notfall-Bypässe. Bailout-Stenting war bei 4,9% der Angioplastien notwendig (Silber et al. 1998). Die in diesem Register ausgewerteten Daten repräsentieren allerdings nur ca. 12% aller durchgeführten Koronarangiographien und PTCA, die in diesem Jahr in Deutschland in niedergelassenen Praxen durchgeführt wurden. Das oben erwähnte ALKK-Register erfaßte etwa 35% aller (stationären und ambulanten) PTCA-Prozeduren im entsprechenden Zeitraum. Inwieweit diese Ergebnisse generalisierbar sind, ist daher unklar.

### C.2.2.3 Technik des Stenting

#### C.2.2.3.1 Technische Eigenschaften und Stenttypen

Bei Stents handelt es sich um Gefäßstützen aus körperfremdem Material, die mittels eines Katheters in die Koronararterie eingebracht und dort durch Aufdehnung oder selbstexpandierend gegen die Gefäßwand gedrückt werden. Im Gegensatz zur PTCA verbleiben Stents im Gefäß. Idealerweise sollten Stents eine Reihe von Anforderungen erfüllen. Hierzu gehören die Möglichkeit der schnellen, präzisen und sicheren Platzierung im Gefäß, kontrollierte Expansion bis zu einem definierten Durchmesser, Stabilität zur Aufrechterhaltung des Lumens ohne Verlegung von Seitenästen und zur Vermeidung von Migration, ausreichende Flexibilität für eine möglichst große Adaptation an den Gefäßverlauf, möglichst geringe Thrombogenität sowie ausreichende Biokompatibilität (Lembo & Roubin 1989).

Eine Einteilung kann nach der Art der Deposition in das Gefäßsystem (selbstexpandierend oder ballonexpandierbar) oder nach der Bauart vorgenommen werden. Weitere Unterscheidungsmerkmale sind das zugrundeliegende Material (chirurgischer Edelstahl, Tantalum, Nitinol), die Röntgendichtigkeit, die Stabilität und Flexibilität sowie eventuell vorhandene Beschichtungen (Haude 1997). Die Dynamik der Stententwicklung läßt es nicht sinnvoll erscheinen, alle gebräuchlichen Stenttypen aufzulisten.<sup>2</sup> Außerdem sind Dutzende verschiedener Stents in Deutschland auf dem Markt und Katheterlabore verwenden in der Regel eine Vielzahl unterschiedlicher Stents parallel. Deshalb soll hier nur auf die grundsätzlichen Konstruktionstypen eingegangen werden. Die Vielzahl der verschiedenen Stents, die sich auch in den Studien widerspiegelt, erschwert allerdings die Interpretation der Studienergebnisse, solange nicht erwiesen ist, daß der Stenttyp keinen Einfluß auf die Ergebnisse hat.

Multizelluläre Stents sollen Nachteile bisheriger Stentarchitekturen ausgleichen. Hierzu gehören u. a. mangelnde Flexibilität, Verkürzung von Stents bei Aufdehnung und Probleme bei der Platzierung (Priestley et al. 1996).

Neben diesen Stenttypen befinden sich noch eine Reihe weitere Stents in der Entwicklung, die mit Heparin, Collagen, Fibrin und vielen anderen (experimentellen) Materialien beschichtet sind. Damit soll eine Reduktion der Restenoseraten und akuter Stentthrombosen erreicht werden. Radioaktiv beschichtete Stents sollen eine gefäßeinengende Hyperplasie der Gefäßmuskulzellen verhindern (Pepine et al. 1996).

---

<sup>2</sup> Ende 1998 waren in Deutschland 61 verschiedene Stenttypen von 22 verschiedenen Herstellern auf dem Markt erhältlich (Quelle: MDS, persönliche Auskunft).

Die heute gebräuchlichen Stents leiten sich aus drei bzw. vier Grundtypen ab (Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht über gebräuchliche Stenttypen

Beschreibung*	Beispiele	Verbreitung in Deutschland**
Spiralförmiger Stent (coil stent): gewundener Draht, ballonexpandierbar	Gianturco-Roubin Stent (Flex-Stent®) Wiktor-Stent (Medtronic-Stent®)	unbedeutend variabel
Röhrenförmiger Stent (slotted tube Stent): Röhren mit ausgeschnittenen Öffnungen	Palmaz-Schatz-Stent®	gering
Selbstexpandierender Wallstent (selfexpandable Wallstent)	Medinvent®	unbedeutend
Stents aus miteinander verbundenen Ringstrukturen (multizelluläre Stents); Kombination aus spiral- und röhrenförmigen Stents	Microstent® MultiLink®	hoch
beschichtete Stents	Verschiedene Typen	variabel

\* nach Pepine & Holmes 1996; Haude 1997

\*\* Schätzwerte

#### C.2.2.3.2 Stentimplantation

Ballonexpandierbare Stents sind üblicherweise auf spezielle Ballonkatheter vormontiert oder werden manuell montiert und durch Aufdehnung des Ballons an die Gefäßwand gedrückt. Die Stentimplantation kann *primär* erfolgen, also ohne Vordilatation mit einem Ballonkatheter, oder nach Vordilatation. Selbstexpandierende Stents sind zusätzlich von einer elastischen Membran umhüllt; die Hülle wird zur Expansion des Stents zurückgezogen und entfernt (Urban & Sigwart, 1992, Priestley et al. 1996; Kaufmann & Meier 1997).

#### C.2.2.3.3 Komplikationen

Prinzipiell können alle Komplikationen wie auch bei der PTCA auftreten (siehe Kapitel 2.2.2.1). Ungünstige Gefäßanatomie (Schlängelung, Knickbildung), Verkalkungen und ausge dehnte Dissektionsmembranen können zu Komplikationen beim Stenting führen. Ein besonderes Problem sind vom Ballon abgestreifte Stents, die zudem oft auch schlecht im Röntgenbild zu sehen sind. Schlimmstenfalls wird hierbei ein chirurgischer Eingriff notwendig. Durch die Aufdehnung des Stents kann es auch zur Wandperforation kommen, die ebenfalls zur Notfall-Operation führen kann. Weitere Komplikationsmöglichkeiten sind Akutverschuß, Herzinfarkt und Tod.

### *Subakute Stentthrombose*

Bis in die jüngste Zeit hinein waren subakute Stentthrombosen mit Stentverschluß ein gravierendes Problem. In bis zu 40% der Fälle kam es zu Stentthrombosen; die begleitende medikamentöse Therapie mit Antikoagulantien, Heparin und Antithrombotika reduzierte zwar diese Komplikationsrate, führte aber zu einer erhöhten Inzidenz an Blutungen. Erst die Einführung neuerer Antithrombotika (vgl. 2.3) führte zu einer entscheidenden Reduktion der subakuten Stentthrombose auf ca. 1% (Edelman & Rogers 1998).

Daten zu Komplikationen können aus randomisierten kontrollierten Studien, anderen klinischen Studien, retrospektiven Studien sowie aus (prospektiven) Registern stammen. Angaben zu Komplikationen aus randomisierte kontrollierten Studien werden in Kapitel 5 diskutiert.

### *Deutschland*

Aus dem PTCA-Register der ALKK wurden kürzlich akute Komplikationsraten für elektive Stent-Implantation bei stabiler KHK für das Jahr 1996 berichtet. Demnach wurden 19170 Dilatationen aufgrund von stabiler AP oder aus prognostischer Indikation durchgeführt, bei 6171 Patienten (32,2%) wurden Stents implantiert. Bailout-Stents wurden ausgeschlossen (sie wurden als Bestandteil der PTCA gewertet). Schwere Komplikationen traten häufiger bei Patienten mit Stents (vs. PTCA) auf: Tod 0,23% vs. 0,15%; Infarkt 1,3% vs. 0,93%; Not-CABG 0,47% vs. 0,32%; Akutverschluß 1,57% vs. 1,54%; Tod / Infarkt / Not-CABG 1,83% vs. 1,39%. Hierbei muß aber berücksichtigt werden, daß möglicherweise Patienten einen Stent aufgrund einer Komplikation oder aufgrund ihres höheren Risikos erhielten. Die Gesamtkomplikationsrate war tatsächlich nicht mit Stenting assoziiert. Eine Re-PTCA war bei Patienten mit Stent seltener notwendig: 2,01% vs. 2,34% (Vogt et al. 1998).

### *International*

In Europa und den USA wurden in den letzten Jahren eine Reihe von Registern, teils zu einzelnen Stents, teils mit umfassenderer Zielsetzung, etabliert. Ein Beispiel ist das mit Hilfe des US National Heart, Lung and Blood Institute 1990 etablierte Register für neue Verfahren der Koronarintervention (New Approaches to Coronary Intervention, NACI). In diesem prospektiven Register werden Daten der akuten, 6-Monats- und Ein-Jahres-Ergebnisse hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit neuer Koronarinterventionen gesammelt. Außer den üblichen Angaben wie verwendete Technik, Charakteristika von Patient und Läsion wird auch erfaßt, ob der Eingriff geplant, ungeplant oder notfallmäßig durchgeführt wurde. Die Datensammlung soll den Vergleich mit bzw. die Planung von randomisierten Studien erleichtern, um so die jeweils günstigen Indikationen zu ermitteln. Hierzu wird beispielsweise die "Lernkurve" für die Anwendung neuer

Geräte analysiert und abgeschätzt, ob die Durchführungshäufigkeit für die erforderliche Anzahl zu rekrutierender Patienten ausreichend ist (Steenkiste et al. 1991).

Langzeitergebnisse aus dem NACI-Register für den Gianturco-Roubin-Stent und den Palmaz-Schatz-Stent wurden kürzlich publiziert. Diese Daten sind von Bedeutung, da sie auch Patienten erfassen, die in der täglichen Routine Stents erhalten, aber durch die Protokolle der meisten bisher durchgeführten RCTs ausgeschlossen werden. Die Auswertung von 543 zwischen 1990 und 1992 erfaßten Patienten mit Palmaz-Schatz-Stents und zentral ausgewerteten Angiographien ergab, daß 18% aller Eingriffe ungeplant waren; insgesamt 40% aller Stents wurden in Bypässe eingesetzt und 50% aller Läsionen waren bereits früher mit konventioneller PTCA dilatiert worden. Die wichtigsten Gründe für die geplante Stentimplantation waren Restenose (46%) und Behandlung eines stenosierten Vena-Saphena-Bypasses. Die häufigste Indikation für ungeplantes Stenting waren suboptimale Ergebnisse mit anderer Technik (63%), Therapie akuter Gefäßverschlüsse (23%) und in 10% Mißerfolg mit anderen Verfahren. Bei 92% aller mit Stents versorgten Läsionen wurde vorher eine PTCA (Prädilatation) durchgeführt. Komplikationen (Tod, AMI) und notwendige Revaskularisationen traten signifikant häufiger bei ungeplanten im Vergleich zu geplanten Eingriffen innerhalb von 30 Tagen auf (insgesamt 16,2% vs. 5,3%). In der Kohorte mit ungeplanten Eingriffen waren mehr Frauen, Patienten, die vor kurzem einen Herzinfarkt erlitten hatten und Patienten mit Dilatation der LAD vertreten (Carrozza et al. 1997).

### **C.2.3 Neuere technische Entwicklungen zur Reduktion akuter Komplikationen des Stenting**

Eine wichtige Einschränkung der Effektivität des Stenting gegenüber konventioneller PTCA ist die Gefahr der Stentthrombose (s. auch 2.2.3.3), der bisher mit aggressiver Antikoagulation entgegnet wurde, die aber mit entsprechender Gefahr von Blutungskomplikationen einherging. Wesentliche Entwicklungen der letzten Jahre, die hier Bedeutung erlangt haben, sind der Ersatz der Antikoagulation durch eine neue Generation von antithrombotisch wirksamen Medikamenten und die Einführung des Intravaskulären Ultraschalls.

#### **C.2.3.1 Intravaskulärer Ultraschall**

Durch die Darstellung des Gefäßlumens durch intravaskulären Ultraschall (IVUS) wird eine zweite Dimension der Messung des Lumens eingeführt, dementsprechend werden Flächenangaben (in mm<sup>2</sup>) verwendet.

Durch IVUS-Untersuchungen wurde der Verdacht erhärtet, daß ein großer Anteil der Stents (bis zu 80%) trotz angiographisch erfolgreicher Platzierung nur unzureichend expandiert sind und so die Gefahr der Stentthrombose fördern. Mehrere Studien konnten zeigen, daß bei Verwendung hoher Expansionsdrucke (bis zu 20 atm.) mit und ohne Ultraschallunterstützung keine Antikoa-



gulation mehr notwendig ist, wenn gleichzeitig Thrombozyten-Aggregationshemmer eingesetzt werden. Die Rate der Stentthrombosen lag bis zur Einführung höherer Expansionsdrucke bei ca. 3-4%, Blutungskomplikationen an der Einstichstelle des Katheters traten bei etwa 4-10% auf (Colombo et al. 1995).

Insbesondere die Untersuchungen von Colombo et al. (1995) sind in diesem Zusammenhang zu erwähnen. In einer prospektiven, unkontrollierten Studie wurden bei Patienten unter IVUS-Unterstützung Stents implantiert und bei nicht ausreichender Stent-Expansion nachdilatiert. Eine Antikoagulationstherapie wurde nicht durchgeführt. Die Rate der nach IVUS-Kriterien als adäquat positionierten Stents nahm durch die Erhöhung des durchschnittlichen Expansionsdruckes primär von 12 auf 60% zu, 40% mußten nachdilatiert werden. Nach 6 Monaten waren bei 13% der Patienten erneute Angioplastien erforderlich. Die Gesamtkomplikationsrate nach Follow-up betrug 21,7%.

Die in den letzten Jahren vorhandene Tendenz, höhere Expansionsdrücke zu verwenden, wurde in der von Masotti et al. (1997) durchgeführten START-Studie dokumentiert. Dort wurde der durchschnittliche Expansionsdruck von 8,75 atm. im Juni 1992 auf 12,9 atm. im Dezember 1995 erhöht.

Gegenwärtig befinden sich eine Reihe von technischen Modifikationen des IVUS in der Entwicklung bzw. in der klinischen Evaluation. Hierzu gehören die Verwendung höherer Schallfrequenzen mit einer resultierenden höheren Bildqualität, die Kombination von Ballonkathetern und Atherektomie-Kathetern mit Ultraschallköpfen in einem System, verbesserte Software zur Reduktion von Artefakten und zur besseren Differenzierung von Geweben, 3-D-Rekonstruktionen sowie Längsschnittdarstellung. Ein Nachteil dieser Methode besteht in ihren hohen Kosten (Yock et al. 1998).

### **C.2.3.2 Verbesserung der antithrombotischen Therapie**

Zur Verbesserung der Prophylaxe der Stentthrombose und anderer thrombembolischer Komplikationen tragen gegenwärtig vor allem Thrombozytenaggregationshemmer (Aspirin, Ticlopidin, Abciximab) bei. Obwohl die antiaggregatorische Wirksamkeit von Aspirin erwiesen ist, ist der absolute Effekt bei verträglichen Dosierungen relativ schwach. Deshalb wurden stärker wirksame Arzneimittel entwickelt. In kontrollierten Studien haben sich sowohl Ticlopidin wie auch Abciximab den früher gebräuchlichen Kombinationen von Aspirin, Dipyridamol, Heparin und Phenprocoumon überlegen erwiesen.

Ticlopidin ist ein Wirkstoff, der die ADP-vermittelte Thrombozytenaggregation irreversibel hemmt. Die Wirkdauer beträgt 7-10 Tage, wobei die maximale Wirksamkeit erst nach 2-3 Tagen nach Gabe von täglich 2x250 mg erreicht wird. Zu den unerwünschten Wirkungen gehören Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hautausschläge, Blutungen sowie Blutbildveränderungen (insbesondere Leuko- und Neutropenie sowie Agranulozytose). Aufgrund der Blutbildveränderungen werden zweiwöchentliche Blutbildkontrollen empfohlen. Ticlopidin wird zur Verhütung zerebrovaskulärer Erkrankungen, bei peripherer arterieller Verschußkrankheit, bei Dialysepatienten und bei Stentimplantationen eingesetzt (Forth et al. 1996).

In der randomisierten, kontrollierten ISAR-Studie (Schömig et al. 1996) wurde auf den Ergebnissen von Colombo und einer weiteren Studie aufgebaut, die zeigte, daß heparin-beschichtete Stents ebenfalls die Antikoagulation entbehrlich machen können (Serruys et al. 1996). Da die Oberflächenexpression eines induzierbaren Fibrinogen-Rezeptors auf Thrombozyten ein starker, unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Thrombosen in Gefäßen mit Stent darstellt, wurde die Hypothese aufgestellt, daß die Hemmung der Thrombozytenaggregation der Antikoagulation bei der Verhütung von Stentthrombosen überlegen sein dürfte. Dementsprechend wurden zwei verschiedene antithrombotische Regime (Ticlopidin + Aspirin vs. konventioneller Antikoagulation mit Heparin + Phenprocoumon + Aspirin) getestet. Ticlopidin wurde in einer Dosis von 2 x 250 mg täglich für die Dauer von vier Wochen verabreicht. Die Ergebnisse zeigten eine starke Reduktion von Blutungskomplikationen, kardialen Ereignissen (Tod, Herzinfarkt, Reintervention) sowie Stentthrombosen.

Die Kombination von Ticlopidin und Aspirin erwies sich auch in einer großen nordamerikanischen Multizenterstudie als die günstigste im Vergleich mit Aspirin alleine und Aspirin + Warfarin (Leon et al. 1998). In dieser Studie wurden an 50 Zentren insgesamt 1.653 Patienten nach Stent in eines der drei Medikamentenschemata randomisiert. Der primäre Endpunkt (Tod, TLR, Thrombose, MI) nach 30 Tagen wurde von den Patienten mit der Kombination Ticlopidin + Aspirin am seltensten erreicht. Der zeitliche Rahmen, in dem subakute Thrombosen auftraten könnte auch dazu führen, die Dauer der Ticlopidin-Gabe auf 2 Wochen zu reduzieren, womit sich auch die Gefahr der Neutropenie und Thrombopenie verringert.

Die Gruppe der Glykoproteid-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten scheint bei allen koronaren Interventionen die Rate klinischer Ereignisse (Tod, Herzinfarkt, Re-Interventionen) zu reduzieren. Der Glykoproteid-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist Abciximab ist für die Verhinderung thrombotischer Komplikationen nach PTCA bei Patienten mit hohem Risiko und beim Stenting zugelassen. Es handelt sich dabei um einen monoklonalen Antikörper, der den Fibrinogenrezeptor auf der Thrombozytenmembran blockiert und so die Aggregation der Plättchen hemmt. Zu den unerwünschten Wirkungen gehören Blutungskomplikationen und Thrombopenien. Abciximab wird intravenös als Bolus (0,25 mg/kg KG) für 10 - 60 min. und als Erhaltungstherapie von 10 µg/min. für 12 Stunden verabreicht (Tcheng 1996; Forth et al. 1996).

Die kürzlich publizierte randomisierte, kontrollierte EPISTENT-Studie (The EPISTENT Investigators 1998) ermittelte die Sicherheit des koronaren Stenting mit Abciximab im Vergleich zu Plazebo für einen kurzen Zeitraum von 30 Tagen erstmals beim elektiven koronaren Stenting und bei der PTCA. Die Einschlusskriterien waren weit gefaßt und schlossen Patienten mit allen gängigen Indikationen zum Stenting ein. Alle Patienten erhielten mindestens zwei Stunden vor der Intervention 250 mg Aspirin. Alle Patienten in den Stent-Gruppen erhielten zusätzlich Ticlopidin (2x250 mg) und Heparin. Insgesamt wurden 2.399 Patienten aus 63 Zentren in Nordamerika randomisiert. Der klinische Endpunkt (Tod, ausgedehnte Herz-

infarkte, Revaskularisation innerhalb von 30 Tagen) wurde statistisch signifikant seltener in der Stent + Abciximab-Gruppe (5,3% vs. 10,8% in der Stent + Plazebo-Gruppe) erreicht. Die im Vergleich zu anderen Studien höhere Ereignisrate erklärt sich aus dem weitgehend unselektierten Patientenspektrum dieser Studie. Die Reduktion der Ereignisrate um etwa 50% ist besonders bedeutsam vor dem Hintergrund, daß alle Patienten mit Stents Ticlopidin, Aspirin und Heparin erhielten.

### C.3 Forschungsfragen

Zur Darstellung der gegenwärtigen verfügbaren Evidenz der Wirksamkeit des koronaren Stenting sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Für welche Indikationen ist der *elektive* Einsatz von koronaren Stents im Vergleich zur PTCA auf wissenschaftlicher Evidenz vom Typ I oder II<sup>3</sup> gesichert?
- Für welche Indikationen ist der *notfallmäßige* Einsatz von koronaren Stents im Vergleich zur PTCA auf wissenschaftlicher Evidenz vom Typ I oder II gesichert?
- Inwieweit sind die Ergebnisse aus der internationalen Literatur auf die Situation in Deutschland übertragbar? Wie ist die klinische Relevanz der Ergebnisse einzuschätzen?

Darüber hinaus soll auch diskutiert werden, ob und auf welcher Ebene Steuerungsbedarf beim Einsatz dieser Technologie besteht. Dies kann sich beispielsweise auf Mindestanforderungen der Häufigkeit der Durchführung von Interventionen von Labors oder einzelnen Kardiologen beziehen.

---

<sup>3</sup> Evidenz vom Typ I: Evidenz aus systematischen Übersichten auf der Basis aller relevanter, methodisch hochwertiger RCTs zu einer Fragestellung; Typ II: Evidenz auf der Basis mindestens eines methodisch hochwertigen RCTs. Siehe auch Anhang I.

## C.4 Methodik

Zum Thema koronares Stenting konnten nach systematischer Recherche 9 laufende oder abgeschlossene HTA-Reports auf der Basis systematischer Übersichten identifiziert werden (Tab. 8 im Abschnitt 5.1), die entweder Stenting berücksichtigen oder ausschließlich Stenting behandeln. Acht davon wurden für diese Übersicht ausgewertet. Keiner der zum Zeitpunkt der Datensynthese vorliegenden Berichte war jedoch hinreichend aktuell, d. h. berücksichtigte auch nur annähernd alle derzeit abgeschlossenen und publizierten RCTs zum Thema. Selbst der aktuellste systematische Review (CRD 1997) erfaßt die Literatur lediglich bis etwa Mitte 1997; zu diesem Zeitpunkt lagen lediglich 4 publizierte RCTs zum Thema vor. Dies ist deshalb von Bedeutung, weil gerade die 1997 und 1998 veröffentlichten Daten entscheidend zur Differenzierung des Indikationsspektrums des koronaren Stenting beigetragen haben. Aus diesem Grund wurde eine komplette Literaturrecherche durchgeführt und ein systematischer Review *de novo* erstellt. Die vorliegenden HTA-Reports wurden in der Diskussion berücksichtigt. Ein Teil der Daten wurde in einer Metaanalyse zusammengefaßt.

### C.4.1 Zielpopulation und Ergebnisparameter

#### C.4.1.1 Zielpopulation

Die Zielpopulation ist durch die Ein- und Ausschlußkriterien in den vorliegenden RCTs definiert. Diese Patienten weisen in der Regel fortgeschrittene Formen der Koronaren Herzkrankheit auf, die einerseits klinisch definiert werden (z. B. symptomatische und durch klinische Befunde verifizierte KHK, CCS-Score), andererseits angiographische Kriterien erfüllen müssen (z. B. Stenosegrad >70%). Verschiedene Studien zeigen allerdings auch, daß in klinische Studien oft nur ein kleiner Teil derjenigen Patienten eingeschlossen wird, die zur Angioplastie vorgesehen sind. Dieser, die Übertragbarkeit einschränkende Aspekt wird in der Diskussion wieder aufgegriffen.

#### C.4.1.2 Ergebnisparameter

Die verfügbaren RCTs, die Stenting mit PTCA für die verschiedenen Indikationen vergleichen, erfassen klinische, angiographische und kombinierte Endpunkte.

Alle verfügbaren RCTs zum Thema Stenting beschränken sich auf Beobachtungszeiträume von durchschnittlich einem halben Jahr nach der Intervention. Für einige Studien liegen Beobachtungen der klinischen Endpunkte für längere Zeiträume (1 Jahr oder länger) vor. Langzeitbeobachtungen haben ergeben, daß nach einem Zeitraum von 6 - 12 Monaten kaum noch Probleme der dilatierten Läsion auftreten. Nach erfolgreicher PTCA und *keiner* Restenose nach 4 - 12 Monaten hatten in einer Studie der Emory-Universität nach durchschnittlich 23 Monaten ledig-

lich 3% aller Patienten eine späte Restenose derselben Läsion (insgesamt hatten aber 51% erneut eine symptomatische KHK in dieser Zeit entwickelt) (Ghazzal et al. 1994). Aus diesem Grund beschränkt sich das Follow-up in der Regel auf 6 - 12 Monate.

Zu verschiedenen Stenttypen liegen ebenfalls Langzeitbeobachtungen vor. Eine europäische Multicenter-Studie untersuchte den Verlauf von insgesamt 117 zwischen 1986 und 1988 implantierten Wallstents (vgl. Tab. 6). Von diesen waren nach einem Jahr rund ein Viertel total okkludiert. Die weitaus meisten Stents (N=21, entspr. 84%) waren bereits nach 14 Tagen okkludiert (Serruys et al. 1991). Eine japanische Studie untersuchte u. a. die Rate erneuter Revaskularisationen der Zielläsion (TLR) nach Implantation von Palmaz-Schatz-Stents bis zu drei Jahren nach der Intervention. Die TLR betrug insgesamt rund 17% (24 Patienten), wobei nur bei 2% (3 Patienten) nach einer Zeit von 14 Monaten revaskularisiert wurden, davon war nur 1 Patient symptomatisch (Kimura et al. 1996). Ein vergleichbares Ergebnis fanden auch Laham et al. (1996), die Patienten mit Palmaz-Schatz-Stents bis zu 6 Jahre lang verfolgten. Eine TLR wurde nur bei 1,7% der Patienten nach Ablauf von einem Jahr durchgeführt. Das heißt, daß Revaskularisationen nach Ablauf von einem Jahr in den meisten Fällen durch die Progression der KHK zustande kommt, die andere als das ursprünglich dilatierte Segment erfaßt.

#### C.4.1.2.1 Angiographische Endpunkte

Zu den angiographischen Endpunkten gehören eine Reihe von Meßwerten, die in Tabelle 7 aufgelistet sind. Angiographische Endpunkte werden durch die Quantitative Koronar-Angiographie (QCA) erfaßt. Es gibt unterschiedliche Algorithmen zur Messung dieser Parameter. Am häufigsten werden Algorithmen zur "automatic edge detection" mit Hilfe von Computerprogrammen aus Standardprojektion und mit Hilfe einer im Durchmesser definierten Katheterspitze zur Kalibrierung eingesetzt (vgl. Mancini et al. 1987).

Die Einteilung der Flußrate entsprechend der Klassifikation der TIMI-Studie ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Die mittels der QCA erhobenen Werte MLD, RD, DS sowie abgeleitete Endpunkte wie später Lumenverlust und Netto-Lumengewinn werden als kontinuierliche Daten mit der jeweiligen Standardabweichung erfaßt. Restenose- und Reokklusionsraten werden als dichotome Outcomes behandelt.

Tabelle 7: Quantitativ-angiographische Endpunkte

<b>(abgeleiteter) Endpunkt</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Abkürzung [Einheit]</b>
Referenz-Durchmesser ( <i>reference diameter</i> )	Gefäßdurchmesser in einem der Stenose benachbarten Segment, das nicht stenosiert erscheint	RD [mm]
Minimaler Gefäßdurchmesser ( <i>minimal lumen diameter</i> )	kleinster Durchmesser des stenosierten Gefäßsegmentes	MLD [mm]
Durchmesser-Stenose ( <i>diameter stenosis</i> )	$[1 - (MLD : RD)] * 100$	DS [%]
akuter Lumen-Gewinn ( <i>acute gain</i> )	postprozeduraler MLD minus präprozeduraler MLD	[mm]
später Lumen-Verlust ( <i>late loss</i> )	MLD nach follow-up minus postprozeduraler MLD	[mm]
Netto-Lumen-Gewinn ( <i>net gain</i> )	MLD nach follow-up minus präprozeduraler MLD	[mm]
Akute Gefäßrückstellung ( <i>acute vessel recoil</i> )	(mittlerer Durchmesser des max. inflatierten Ballons minus postprozeduraler MLD) : (mittl. Durchm. des max. inflatierten Ballons)	[%]
Akute Gefäßdehnung ( <i>acute vessel stretch</i> )	(mittlerer Durchmesser des max. inflatierten Ballons minus präprozeduraler MLD) : (mittl. Durchm. des max. inflatierten Ballons)	[%]
Restenose-Rate	Anteil der Läsionen mit DS $\geq$ 50% im Follow-up	[%]
Reokklusions-Rate	Anteil der Läsionen mit TIMI 0 (bei manchen Studien auch 0 oder 1) im Follow-up	[%]

#### C.4.1.2.2 Klinische Endpunkte

Die klinischen Endpunkte werden in der Regel in Akutergebnisse (entweder bis zur Krankenhausentlassung oder bis zu einem Zeitraum von maximal 30 Tagen nach der Intervention) und Langzeitergebnisse (3, 6, 12, >12 Monate) eingeteilt. Zu den wichtigsten klinischen Outcomes gehören die dichotomen Variablen akute und Langzeit-Mortalität, Herzinfarkte, Re-Angina, bypasschirurgische Eingriffe, Schlaganfälle, Re-PTCA bzw. Revaskularisationen der Zielläsion (TLR) bzw. des Zielgefäßes (TVR), Blutungen und sonstige Komplikationen der Einstichstelle und die Kombination dieser Ereignisse (sogenannte major clinical events, MCEs). Änderungen im klinischen Status, meist gemäß der CCS-Klassifikation (vgl. Tab. 2) werden als kontinuierliche Parameter erfaßt, ebenfalls die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

#### C.4.1.2.3 Kombinierte Endpunkte

Zu den klinisch-angiographischen kombinierten Endpunkten gehören die prozedurale Erfolgsrate (d. h. erfolgreiche Dilatation / erfolgreiches Stenting der Zielläsion ohne daß ein akuter Endpunkt eintritt) und das ereignisfreie Überleben (d. h. Abwesenheit von klinischen Ereignissen und angiographischen Restenosen) nach einer definierten Follow-up-Periode.



## **C.4.2 Informationsquellen und Recherchen**

Für den vorliegenden Bericht wurden die wichtigsten biomedizinischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, HealthStar, Cochrane Library), Projektlisten von HTA-Einrichtungen, Referenzlisten, Kongreßbände und einschlägige Informationsressourcen im Internet recherchiert. Gesucht wurden primär randomisierte kontrollierte Studien, systematische Übersichten, Metaanalysen und HTA-Reports. Zusätzlich wurden auch sonstige Übersichtsarbeiten zum Thema, Register-Studien, Editorials, Leserbriefe und Leitlinien erfaßt. Zusätzliche Hinweise wurden durch Expertenkontakte eingeholt. Alle Erstautoren von Studien, deren Abstracts in Kongreßbänden identifiziert wurden, erhielten ein Schreiben mit der Bitte um weitere Angaben (Hinweise auf Publikationen bzw. Zusendung detaillierter Unterlagen zu den jeweiligen Studien).

Die durchsuchten Datenbanken, verwendete Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang I aufgelistet.

## **C.4.3 Ein- und Ausschlußkriterien**

In die Analyse wurden randomisierte kontrollierte Studien, systematische Übersichten und Metaanalysen eingeschlossen, die unabhängig von der Indikation Stenting und PTCA bei koronarer Herzkrankheit verglichen. Zusätzlich wurden Leitlinien, Empfehlungen und Konsensudokumente (sogenannte Kontextdokumente) berücksichtigt, sofern sie explizit auf Stenting bezogen waren. Berücksichtigt wurden Zeitschriftenartikel, im Internet veröffentlichte Reports, nichtpublizierte Daten sowie Kongreßbeiträge. Kongreßabstracts wurden nur dann eingeschlossen, wenn zusätzliche Angaben, insbesondere zur Methodik seitens der Autoren erhoben werden konnten und die relevanten Outcomes für den gesamten geplanten Studienzeitraum und für alle Patienten berichtet wurden. Abstracts, die lediglich Zwischenergebnisse berichteten, wurden ausgeschlossen.

In die Auswertung wurden nicht alle in den Studien erfaßten Endpunkte einbezogen. "Bailout Stenting" wird als Bestandteil der PTCA akzeptiert, so daß diese Ereignisse nicht als Komplikation erfaßt wurden. Stentthrombosen, Blutungskomplikationen sowie klinische Endpunkte, die auf Komplikationen der Antikoagulation oder durch gegenwärtige antithrombotische Regime vermeidbare Komplikationen zurückzuführen sind, wurden ebenfalls nicht aufgenommen. Die Begründung dafür liegt in der mittlerweile verbesserten PTCA-Technik und medikamentösen Begleittherapie, die solche Komplikationen stark reduziert haben (siehe auch 2.3).

Nicht in die Analyse einbezogen wurden unkontrollierte und retrospektive Studien (z. B. sogenannte "matched-pairs"-Analysen, Register, Beobachtungsstudien, Vorher-Nachher-Vergleiche).

#### C.4.4 Auswertung und Bewertung der Studien

Die Studien wurden zunächst hinsichtlich ihrer internen Validität<sup>4</sup> überprüft. Wichtigstes Kriterium war hierbei die erfolgte Randomisierung in die Studiengruppen, um Unterschiede in den Gruppen zu minimieren. In der Bewertung wurde auch berücksichtigt, inwiefern die Allokation in die Studiengruppen verdeckt erfolgte ("concealed allocation"), d. h. der Patient wird einer Gruppe zugeordnet, *ohne* daß Arzt und Patient vorher Kenntnis davon besaßen. Dies geschieht üblicherweise in Form von versiegelten Umschlägen oder telefonischer Randomisierung durch eine Studienzentrale. Erfolgt keine verdeckte Zuordnung, dann besteht die Gefahr eines Selektionsbias und einer Überschätzung des Behandlungseffektes (Schulz et al. 1995).

Die Daten aus den Studien wurden schriftlich mit Hilfe von Vordrucken extrahiert. Für 7 berücksichtigten Studien wurde die Datenextraktion unabhängig von zwei weiteren Reviewern vorgenommen. Hier zeigten sich aber keine Unterschiede, so daß diese aufwendige Prozedur nicht weitergeführt wurde. Die methodische Qualität der Studien wurde separat in Übersichtstabellen erfaßt (vgl. Anhang I).

Angiographische und klinische frühe und späte Ergebnisse wurden, soweit sinnvoll, jeweils in Metaanalysen zusammengefaßt. Hierbei mußte, aufgrund fehlender individueller Patientendaten, auf die (aggregierten) Angaben aus den Publikationen zurückgegriffen werden. Dieses durchaus übliche Verfahren hat den Nachteil, daß Subgruppenanalysen nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich sind. Im Rahmen dieser Arbeit war jedoch die sonst wünschenswerte Erhebung der individuellen Patientendaten nicht möglich. Bei der Analyse der Daten kam die von der Cochrane Collaboration entwickelte Software ReviewManager<sup>®</sup> (Version 3.1.1, 1998) zur Anwendung. Die dichotomen Endpunkte wurden entsprechend dem Fixed Effects Modell als Odds Ratios (nach Peto) zusammengefaßt. Für kontinuierliche Endpunkte wurden Weighted Mean Differences (WMD) berechnet. Für alle Metaanalysen wurden Konfidenzintervalle (CI) auf dem 95%-Signifikanzniveau berechnet. Bei deutlicher Heterogenität der Ergebnisse wurde ein Random Effects Model angewendet. Dieses Modell beruht auf der Annahme, daß die Effekte der einzelnen Studien nicht gleichgerichtet sind; die Konsequenz sind weniger exakte Effektschätzer (weitere Konfidenzintervalle). Die Daten wurden entweder als Ereignisraten für dichotome Variablen (z. B. Mortalitäts- und Reinterventionsraten) oder als kontinuierliche Variablen mit der Standardabweichung (z. B. MLD, Durchmesserstenose) eingegeben.

Die aus den Studienergebnissen abgeleiteten Empfehlungen wurden entsprechend der Hierarchie der Evidenz eingeteilt (vgl. Anhang I), in der die Evidenzlevels I und II systematische Übersichten auf der Basis von RCTs bzw. einzelner RCTs darstellen.

---

<sup>4</sup> "Interne Validität" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die Glaubwürdigkeit der beobachteten Therapieeffekte innerhalb. Im Gegensatz hierzu beschreibt der Begriff "externe Validität" (oder Generalisierbarkeit) die Gültigkeit der Ergebnisse außerhalb der Studienpopulation.

## C.5 Ergebnisse

Nachfolgend werden zunächst die identifizierten HTA-Reports bzw. systematische Übersichten zusammenfassend beschrieben (5.1). Im Abschnitt 5.2 werden die Primärstudien detailliert analysiert und zusammenfassend ausgewertet.

### C.5.1 Beschreibung der HTA-Reports

Tabelle 8: Übersicht über die identifizierten HTA-Reports

Nr.	Titel	Organisation	Status	Literatur berücksichtigt bis
1	The role of percutaneous transluminal coronary angioplasty in coronary revascularization: Evidence, assessment, and policy	SBU <sup>1</sup> - Schweden	veröffentlicht 9/1992	1992
2	Nouvelles techniques d'angioplastie coronaire. État des connaissances	ANDEM <sup>2</sup> - Frankreich	veröffentlicht 11/1994	1994
3	Revascularization procedures for the treatment of stable angina pectoris - A state of the art review	CÉTS <sup>3</sup> - Quebec, Kanada	veröffentlicht 6/1996 update siehe unten	3/1995
4	Stents for coronary artery disease	Scottish Health Purchasing Information Centre*	veröffentlicht 1996, derzeit in Revision	1996
5	Coronary stents: An appraisal of controlled clinical studies	BCOHTA <sup>4</sup> - British Columbia, Kanada	veröffentlicht 12/1996	8/1996
6	Coronary stents: Clinical experience and cost-effectiveness	CCOHTA <sup>5</sup> - Kanada	veröffentlicht 2/1997 update des CÉTS-Reports von 1996	7/1996
7	Coronary stenting. A literature review	Australian Health Technology Advisory Committee	veröffentlicht 9/1997	5/1997
8	Management of stable angina	CRD <sup>6</sup> - England	veröffentlicht 10/1997	3/1997
9	Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review of effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions	NHS R&D HTA Programme	veröffentlicht 10/1998	1997

\* Dieser Report wurde nicht berücksichtigt, da die vollständige Version nicht zu erhalten war und die Zusammenfassung für eine Bewertung nicht detailliert genug war.

<sup>1</sup> Swedish Council on Technology Assessment, Stockholm, Schweden

<sup>2</sup> l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale, Paris, Frankreich

<sup>3</sup> Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec, Montréal, Kanada

<sup>4</sup> British Columbia Office for Health Technology Assessment, Vancouver, Kanada

<sup>5</sup> Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Ottawa, Kanada

<sup>6</sup> NHS Centre for Reviews and Dissemination, York, England

Wie aus der Tabelle hervorgeht, berücksichtigt der aktuellste systematische Review die Literatur lediglich bis Mai 1997; zu diesem Zeitpunkt lagen 4 RCTs zum Thema vor.

### **C.5.1.1 SBU: The role of percutaneous transluminal coronary angioplasty in coronary revascularization: Evidence, assessment, and policy**

Die SBU-Studie diskutiert deskriptiv die Anfang der 90er Jahre verfügbaren Stenttypen (Wallstent, PS, GR, Wiktor) im Hinblick auf die relativ hohe Mortalität durch subakute Stentthrombosen. Das Indikationsspektrum umfaßte Bailout-Stenting, Restenosen nach PTCA und Stenosen in Bypässen. Aufgrund der noch fehlenden RCTs werden in dem Bericht keine Empfehlungen formuliert. Von RCTs werden Aussagen zur Sicherheit, Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von Restenoseraten und Kosten-Effektivität im Vergleich zur PTCA oder anderen Alternativen erwartet.

### **C.5.1.2 ANDEM: Nouvelles techniques d'angioplastie coronaire. État des connaissances**

Dieser Report diskutiert die vorliegende Evidenz für vier Stenttypen (PS, GR, Wiktor, Strecker). In dem Konsensusreport von ANDEM werden keine konkreten Empfehlungen ausgesprochen, Ziel ist es vielmehr, den Forschungsstand möglichst objektiv darzustellen. Demnach wird Bailout-Stenting mit den PS- und GR-Stents als gesicherte Indikation gesehen. Daten bezüglich elektiver Indikationen liegen nur für den PS-Stent vor. Dieser kann für Patienten, die die BENESTENT-Kriterien erfüllen, eingesetzt werden, allerdings nur in Verbindung mit einem prospektiven Register. Die verfügbaren Möglichkeiten zur Reduktion der subakuten Stentthrombose (z. B. IVUS, Ticlopidin) sollten genutzt werden. Die Formulierungen in dem Report sind zurückhaltend und es wird darauf verwiesen, daß entsprechende Empfehlungen an anderer Stelle formuliert werden.

### **C.5.1.3 CÉTS: Revascularization procedures for the treatment of stable angina pectoris - A state of the art review**

Der CÉTS-Report spricht bezüglich Stenting Empfehlungen aus, die auf fünf RCTs basieren. Es besteht ausreichende Evidenz dafür, Stents in Bailout-Situationen anzuwenden (Evidenzgrad III, d. h. mind. eine klinische Studie). Allerdings sind die Langzeitfolgen aufgrund der Gefahr von subakuten Stentthrombosen ungewiß. Trotz der nachgewiesenen Sicherheit und Wirksamkeit in Hinblick auf Restenosen im Vergleich zur PTCA bei Patienten, die die BENESTENT-Kriterien erfüllen, spricht sich der Report gegen den Routineeinsatz von Stents bei dieser Patientengruppe aus (Evidenzgrad II, d. h. mindestens ein RCT). Dies wird damit begründet, daß kein Einfluß auf die Mortalität oder die Herzinfarktrate durch Stenting demonstriert wurde, außerdem ist die Dauer des Krankenhausaufenthaltes länger und es treten mehr vaskuläre und Blutungskomplikationen auf. Stents können dagegen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko (z. B. Vena-Saphena-Bypässen oder bei suboptimaler PTCA) eingesetzt werden (Evidenzgrad II).

#### **C.5.1.4 BCOHTA: Coronary stents: An appraisal of controlled clinical studies**

Der BCOHTA-Report analysiert insgesamt 12 kontrollierte Studien für elektive und Notfallsituationen. Der Report kommt zu dem Schluß, daß elektives Stenting von de novo-Läsionen nicht zu einem verbesserten Gesundheitszustand der Patienten führt. Auch in Notfallsituationen sind Stents nicht effektiver als prolongierte Inflation mit Ballonkathetern. Diese Schlußfolgerungen sind für die elektive Indikation zwar nachvollziehbar, verkennen jedoch, daß die bis dato vorliegenden Studien andere Endpunkte angestrebt haben, als die von den Autoren eingeforderte Inzidenz von AP, MI, koronarer Herzerkrankung und Gesamtmortalität. Da letztere nicht in den verfügbaren Studien adressiert waren, wird die Technologie des koronaren Stenting in dem Report im Grunde völlig abgelehnt. Hinsichtlich der Beurteilung des Stenting bei Bailout-Situationen wird nicht berücksichtigt, daß diese Indikation zum Zeitpunkt der Erstellung des Reports bereits breit akzeptiert war und die wenigen dazu laufenden RCTs nur schleppend vorankamen - eben weil kaum noch ein Kardiologe seinen Patienten den Stent in Bailout-Situationen vorenthalten wollte (vgl. Ruygrok & Serruys 1996).

#### **C.5.1.5 CCOHTA: Coronary stents: Clinical experience and cost-effectiveness**

Der CCOHTA-Report ist ein Update des CÉTS-Berichts von 1996. Die Evidenz wird für Bailout-Situationen, Restenosen nach PTCA und für die antithrombotische Therapie dargestellt. Empfehlungen werden nicht formuliert. Auf der Basis der verfügbaren Studien wird gefolgert, daß sich Stents in Bailout-Situationen bewährt haben. Weiterhin reduzieren Stents die Wahrscheinlichkeit von angiographischen Restenosen sowie die Revaskularisationsrate nach elektivem Stenting von Patienten entsprechend der BENESTENT-Kriterien. Die neueren antithrombotischen Medikamente (v. a. Ticlopidin) haben das Potential, Stent-bezogene Komplikationen zu reduzieren.

#### **C.5.1.6 AHTAC: Coronary stenting. A literature review**

Dieser HTA-Report stellt eine Vielzahl von Indikationen des Stenting dar, die teilweise schwer voneinander abzugrenzen sind. Die Abgrenzung von stabiler und instabiler AP beispielsweise läßt unberücksichtigt, daß in der STRESS-Studie fast die Hälfte aller Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung eine instabile AP hatten.

Elektives Stenting zur Verbesserung der Ergebnisse der PTCA bei neuen Stenosen verbessert die angiographischen sowie die akuten und mittelfristigen klinischen Ergebnisse (Evidenzgrad II). Schwächere Evidenz (Grad III) besteht für die Dauerhaftigkeit dieser Ergebnisse. Diese Folgerung ist jedoch nur für Patienten gültig, die die Einschlußkriterien der zitierten Studien erfüllen (BENESTENT und STRESS).

Für das Stenting in chronischen Okklusionen kommt der Report zu dem Schluß, daß Stenting die klinischen und angiographischen Outcomes verbessert, aber auch die Komplikationsraten und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Evidenzgrad III).

Sorgfältig ausgewählte Patienten mit nicht-restenotischen Läsionen in Vena-Saphena-Bypässen haben durch Stents bessere akute und kurzfristige klinische Resultate (Evidenzgrad II).

Für das Stenting im AMI liegt nicht genügend Evidenz vor, um es zu empfehlen.

#### **C.5.1.7 CRD: Management of stable angina**

Der Review beschränkt sich auf die Therapie der stabilen AP; nur 4 RCTs waren zum Zeitpunkt der Erstellung veröffentlicht; die Methodenkritik steht im Vordergrund der Würdigung der Stent-Studien; demgegenüber werden neuere Entwicklungen (IVUS, verbesserte antithrombotische Therapie, höhere Expansionsdrücke) nur peripher oder gar nicht behandelt.

Der CRD-Report sieht anhand der vorliegenden Studien keinen Vorteil des Stenting hinsichtlich MCEs nach 6 Monaten und nur angiographische Unterschiede bei den Restenosen; die Autoren raten angesichts der vorliegenden Evidenz dazu, Stenting nicht noch weiter in die Routineversorgung zu expandieren; mehrere Studien stehen zur endgültigen Beurteilung allerdings noch aus.

#### **C.5.1.8 NHS R&D HTA Programme: Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review fo effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions**

Es handelt sich um die vollständige Version des dem CRD-Reports zugrundeliegenden systematischen Reviews. Hinsichtlich Stents kommt der Report zu dem Schluß, daß gegenwärtig keine Empfehlung abgegeben werden kann, da zuwenig Studien vorliegen; außerdem hinken die Studiendesigns möglicherweise der aktuellen kardiologischen Praxis hinterher.

Erstaunlicherweise wurde dieser Report, der genau ein Jahr nach dem CRD-Bericht erschienen ist, nicht aktualisiert, so daß sich keine neuen Erkenntnisse ergeben.

Tabelle 9: Auswertung der identifizierten HTA-Reports

Nr.	HTA-Report	Dokumenttyp und Bezugsrahmen	Konkrete Fragestellung	Methodik	Ergebnisse	abschließende Beurteilung
1	SBU <sup>1</sup> : The role of percutaneous transluminal coronary angioplasty in coronary revascularization: Evidence, assessment, and policy	Umfassender HTA-Report, der im wesentlichen einen Vergleich von PTCA mit CABG und konservativer Therapie beinhaltet.	keine	Update eines früheren RAND-Reports hinsichtlich der Evidenz für PTCA, außerdem Datensammlung zu Nutzungs-raten, Kosten, funktionelle Outcomes und Angaben zur Indikation der PTCA in qualitativer Darstellung.	Drei Stents (GR, PS, Wallstent) werden anhand der 1992 verfügbaren Studien berücksichtigt. Indikationen bis dahin sind Bailout-Stenting bei PTCA, Restenose nach PTCA und Stenting von Bypass-Stenosen. Es wird kein abschließendes Urteil abgegeben, weil noch keine RCTs vorliegen.	Es handelt sich um einen umfassenden HTA-Report, der auf die PTCA ausgerichtet ist. Stents werden nur peripher behandelt; aufgrund fehlender Evidenz aus kontrollierten Studien enthält sich der Report jeglicher Empfehlungen zu Indikationen des Stenting.
2	ANDEM <sup>2</sup> : Nouvelles techniques d'angioplastie coronaire. État des connaissances	Aktualisierte Fassung eines ursprünglich 1992 verfaßten HTA-Berichts zum gleichen Thema in Konsultation mit einer Arbeitsgruppe französischer Kardiologen	Qualitative Zusammenstellung der Evidenz für eine Reihe neuer kardiologischer Interventionen bei KHK. Die Empfehlungen wurden im Expertenkonsens formuliert.	Angaben zur Methodik fehlen. Evidenz für vier Stent-Typen (PS, Strecker, GR, Wiktor) wird tabellenförmig dargestellt. Die STRESS und BENESTENT-Studien sind berücksichtigt. Gegenwärtige Indikationen und Kontraindikationen werden von einer Expertengruppe (offenbar im Konsensverfahren) formuliert.	Für den PS-Stent werden zur Zeit Empfehlungen unter Beachtung der folgenden Aspekte formuliert: a) zur Prävention der subakuten Stentthrombose stehen eine Reihe neuerer Medikamente zur Verfügung (z. B. ASS, Ticlopidin); b) durch IVUS und hohen Inflationsdruck kann die Implantation von Stents verbessert werden; c) Patienten sollten hinsichtlich des Gefäßdurchmessers besser selektiert werden; d) durch kleinere Katheter und verbesserte Medikation können vaskuläre Komplikationen der Einstichstelle reduziert werden. Außerdem sollte eine Indikationsausweitung entsprechend der BENESTENT-Kriterien nur im Zusammenhang mit einem prospektiven Register erfolgen, in dem alle Stent-Patienten mit de novo-Läsionen erfaßt werden. Der GR-Stent ist bisher nur für Notfallindikationen zu empfehlen. Für die beiden anderen Stents liegt noch keine ausreichende Evidenz für eine Aussage vor.	Es werden keine konkreten Empfehlungen ausgesprochen sondern der Forschungsstand dargestellt. Gesicherte Indikationen werden beim Bailout-Stenting mit dem PS- und GR-Stent gesehen sowie für de novo-Stenosen bei entsprechend ausgewählten Patienten.
3	CÉTS <sup>3</sup> : Revascularization procedures for the treatment of stable angina pectoris - A state of the art review	HTA-Report auf der Basis eines "state of the art review" unter Berücksichtigung der Reports von ANDEM und SBU.	Unspezifische Übersicht über die Behandlungsoptionen der stabilen AP.	Verfügbare Studien aller Art werden für die Indikationen Bailout-Stenting, Stenting bei stabiler AP und Stenting von Venen-Bypässen diskutiert und Empfehlungen gemäß dem Evidenzgrad abgegeben.	Insgesamt werden 5 RCTs (TASC I + II, BENESTENT, STRESS, SAVED) und zahlreiche Beobachtungsstudien berücksichtigt. Folgende Empfehlungen werden formuliert: Level III-Evidenz (vgl. Anhang IV) für Stenting in Bailout-Situationen. Evidenzgrad II gegen den Routineeinsatz von Stents bei stabiler AP in nach BENESTENT-Kriterien ausgewählten Patienten. Evidenzlevel III für Stents bei Vena-Saphena-Bypässen oder bei Patienten mit hohem Restenose-Risiko.	In Anbetracht der zitierten Evidenz sind die Empfehlungen und die Gradierung nach Evidenzlevels nachvollziehbar.

<p>5</p>	<p>BCOHTA<sup>4</sup>: Coronary stents: An appraisal of controlled clinical studies</p>	<p>Systematischer Review kontrollierter Studien ausschließlich zum Thema Stenting. Der Report berücksichtigt die Situation in der kanadischen Provinz British Columbia.</p>	<p>1) Gibt es valide Daten für die Verbesserung des Gesundheitszu- stands durch Stenting von de novo- oder Restenosen. 2) Gibt es Evidenz dafür, daß Stents effektiver sind als prolongierte Inflation bei Komplikationen bei der PTCA.</p>	<p>Qualitative Synthese kontrol- lierter Studien auf der Basis einer systematischen Literatur- recherche zum elektiven und notfallmäßigen Stenting hinsichtlich 'health outcomes' (MCEs), 'intermediate out- comes' (angiographische Ergebnisse, Revaskularisation- Ergebnisse und Validität bzw. Quali- tät der eingeschlossenen Studien. Zusätzlich erfolgt eine Diskussion der Antikoa- gulation, Kosten und Limitationen des Stenting.</p>	<p>Insgesamt wurden 12 kontrollierte Studien identifiziert, darunter als einzige RCTs die STRESS- und BENESTENT-Studien. Für beide Indikationen führen Stents nicht zu verbesserten 'health outcomes', allerdings zeigen Stents eine höhere Komplikationsrate. Intermediäre Ergebnisse sind eine geringere Revaskularisationsrate aber keine geringere Restenoserate. Nur 1 der 12 Studien erfaßte die Angina-Morbidität als Outcome. Die Ergebnisse sind nicht generalisierbar wegen der restriktiven Selektion der Studienteilnehmer. Schlußfolgerungen: 1) Stenting von de novo- Läsionen führt nicht zu verbesserten 'health outcomes'; 2) Stents sind nicht effektiver als prolongierte Inflation bei Bypass-Situationen.</p>	<p>Es handelt sich um den ersten systematischen HTA-Report, der ausschließlich Stents behandelt. Die Darstellung beruht auf einer gründlichen und gut dokumentierten Literaturrecherche und -aus- wertung, die Schlußfolger- ungen sind nachvollziehbar.</p>
<p>6</p>	<p>CCOHTA<sup>5</sup>: Coronary stents: Clinical experience and cost-effectiveness</p>	<p>HTA-Report auf Anforde- rung eines provinziellen Gesundheitsministeriums in Kanada, gleichzeitig update des CETS-Reports von 1996.</p>	<p>Überblick über die publizierten klinischen Erfah- rungen und die Kosten-Effektivität von koronaren Stents.</p>	<p>Es handelt sich um eine syste- matische Literaturrecherche und qualitative Darstellung hinsichtlich der folgenden Indikationen a) drohender oder akuter Verschuß nach PTCA (bailout); b) Restenose nach PTCA; c) antithrombotische Therapie. Außerdem erfolgt eine Diskussion der Kosten- Effektivität koronarer Stents.</p>	<p>Bailout-Stenting hat hohe Erfolgsraten, unabhängig vom verwendeten Stent-Typ, allerdings gibt es bisher keinen RCT, der Stenting mit Alternativen (z. B. prolongierte Inflation) vergleicht. Für Restenosen nach PTCA werden die Ergebnisse der STRESS- und BENESTENT-Studien diskutiert. Es gibt keine Unterschiede hinsichtlich MCEs, aber weniger Restenosen und Re-PTCAs nach Stenting. Für die antithrombotische Therapie wird der RCT von Schömgig et al. zitiert, der die Überlegenheit von Ticlopidin gegenüber Antikoagulation zeigt. Ticlo- pidin kann allerdings zu Neutropenien führen.</p>	<p>Die Literaturrecherche er- scheint vollständig. Es werden keine Schlußfolgerungen oder Empfehlungen formuliert. Im Gegensatz zum Report von BCOHTA wird eine Verring- erung der Revaskularisati- onsrate und der Restenoserate durch Stents gefolgert. Aller- dings erfolgt die Diskussion der Studien weniger ausführ- lich.</p>
<p>7</p>	<p>Australian Health Technology Advi- sory Committee (AHTAC): Coro- nary stenting. A literature review</p>	<p>HTA-Report auf der Basis eines systematischen Re- view unter Berücksichti- gung der aktuellen Situa- tion in Australien.</p>	<p>Einschätzung der Evidenz bezüglich klinischer Wirk- samkeit, Indikati- onen, Kosten und Kosten-Effektivität sowie Einfluß auf den Gesund- heitszustand.</p>	<p>Qualitative Datensynthese auf der Grundlage einer systema- tischen Literaturrecherche und Analyse von Nutzungsdaten in Australien. Die Ergebnisse werden nach Indikationen dargestellt.</p>	<p>6 publizierte RCTs werden berücksichtigt, 4 davon vergleichen Stent und PTCA (STRESS, BE- NESTENT, SICCO, SAVED). Für folgende Indika- tionen findet sich Level II-Evidenz dafür, daß Stenting der PTCA überlegen ist hinsichtlich Ver- besserung der angiographischen und akuten Ergeb- nisse bei selektierten Patienten, kurze, native Stenosen von Venen-Bypässen und Reduktion der Restenoserate bei ausgewählten Patienten.</p>	<p>Eine vollständige Literatur- recherche inklusive Hand- suche in Kongreßbänden wurde durchgeführt. Die Wer- tung der SICCO-Studie als Level-III-Evidenz ist nicht nachvollziehbar. Die Schluß- folgerungen sind nachvoll- ziehbar. Der Report beinhaltet eine Liste mit laufenden Stent- Studien. Die Fragestellung d) wird nicht wieder aufgegriffen.</p>



8	<p>CRD<sup>6</sup>: Management of stable angina</p>	<p>Systematischer Review der verschiedenen Therapieoptionen der KHK sowie der Organisation der Versorgung.</p>	<p>keine</p>	<p>Systematische und vollständige Literaturrecherche, explizite und dokumentierte Ein- und Ausschlusskriterien, Qualitätsbewertung und Detailbeschreibung der berücksichtigten Studien.</p>	<p>Bezüglich Stenting werden die STRESS, BENESTENT, Versaci- und SICCO-Studien, Studien zur Kosten-Effektivität sowie der Review von BCOHTA berücksichtigt. Die vorliegenden Studien zeigen keinen Vorteil des Stenting hinsichtlich MCEs nach 6 Monaten und nur angiographische Unterschiede bei den Restenosen. Die Autoren raten angesichts der vorliegenden Evidenz dazu, Stenting nicht noch weiter in die Routineversorgung zu expandieren. Mehrere Studien stehen zur endgültigen Beurteilung auch noch aus.</p>	<p>Der Review beschränkt sich auf die Therapie der stabilen AP. Nur 4 RCTs waren zum Zeitpunkt der Erstellung veröffentlicht. Die Methodenkritik steht im Vordergrund der Würdigung der Studien. Neuere Entwicklungsstudien (IVUS, verbesserte antithrombotische Therapie, höhere Expansionsdrücke) nur unzureichend behandelt.</p> <p>Berücksichtigt man die Tatsache, daß der vollständige Report genau ein Jahr nach der vom CRD veröffentlichten Kurzversion publiziert wurde, ist nicht nachzuvollziehen, warum die Evidenzlage nicht aktualisiert wurde.</p>
9	<p>NHS R&amp;D HTA Programme: Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review of effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions</p>	<p>Systematischer Review der verschiedenen Therapieoptionen der stabilen AP hinsichtlich Wirksamkeit, Kosten-Effektivität und Lebensqualität. Es handelt sich hierbei um die dem CRD-Bericht (Nr. 8) zugrundeliegende Vollversion.</p>	<p>Früher durchgeführte systematische Reviews sollen hinsichtlich neuerer Therapien, Nutzen für den Patienten und Kosten bzw. Kosten-Effektivität aktualisiert werden.</p>	<p>siehe unter 8</p>	<p>Hinsichtlich Stents kommt der Report zu dem Schluß, daß gegenwärtig keine Empfehlung abgegeben werden kann, da zuwenig Studien vorliegen. Außerdem hinken die Studiendesigns möglicherweise der aktuellen kardiologischen Praxis hinterher.</p>	

1 Swedish Council on Technology Assessment, Stockholm, Schweden  
 2 l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale, Paris, Frankreich  
 3 Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec, Montréal, Kanada  
 4 British Columbia Office for Health Technology Assessment, Vancouver, Kanada  
 5 Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Ottawa, Kanada  
 6 NHS Centre for Reviews and Dissemination, York, England

Mit Ausnahme des SBU-Reports, der sich aufgrund fehlender Evidenz jeglicher Empfehlungen zum Indikationsrahmen des koronaren Stenting enthält, stimmen die HTA-Reports in ihren Aussagen weitgehend überein. Der Einsatz des Stenting in "bailout"-Situationen wird von fast allen Autoren befürwortet. Der ANDEM-Report schränkt die Empfehlung auf den GR-Stent ein. Im BCOHTA-Report wird Bailout-Stenting als nicht effektiver eingeschätzt als bisher gebräuchliche Techniken.

Hinsichtlich des elektiven Stenting äußern sich die HTA-Reports zurückhaltend, insbesondere aufgrund der Ergebnisse der STRESS- und BENESTENT-Studien, die keine Verbesserung der gesundheitlichen Outcomes durch Stenting gezeigt haben. CÉTS lehnt einen Routineeinsatz ab, im BCOHTA-Report wird aufgrund einer methodenkritischen Analyse kein Vorteil durch Stenting identifiziert, abgesehen von der Verbesserung von Surrogatparametern (z. B. Reduktion der Notwendigkeit erneuter Revaskularisationen durch Stenting). Evidenz für das Stenting von kurzen, neu aufgetretenen Vena-Saphena-Bypässen sehen CÉTS und AHTAC.

Auf Stenting bei anderen Indikationen, insbesondere beim akuten Myokardinfarkt, wird nur im australischen Report eingegangen.

#### **C.5.1.9 Zusammenfassung**

Die identifizierten HTA-Reports sind als nicht ausreichend zur Beantwortung der hier zu bearbeitenden Fragen anzusehen. Insbesondere die mangelnde Aktualität machen daher eine Analyse der Primärstudien notwendig.

### C.5.2 Beschreibung der berücksichtigten RCTs und Informationssynthese

Insgesamt konnten 31 RCTs identifiziert werden, von denen 20 zum Zeitpunkt der Durchführung der Datensynthese bereits abgeschlossen und publiziert waren bzw. für die durch Kontakt mit den verantwortlichen Wissenschaftlern genügend Daten zur kritischen Bewertung erhoben werden konnten. Weitere 13 RCTs waren noch nicht abgeschlossen oder es lagen noch keine Publikationen der Endergebnisse vor oder es konnten keine weiteren, über Kongreßberichte hinausgehende Informationen eingeholt werden.

Die bislang vorliegenden RCTs können im wesentlichen in fünf Indikationsbereiche eingeteilt werden:

- Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen der Koronargefäße und stabiler AP.
- Elektives Stenting bei Restenosen nach Angioplastie.
- Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen.
- Elektives Stenting von chronischen Verschlüssen der Koronararterien.
- Notfall-Stenting bei akutem Myokardinfarkt.

Tabelle 10: Anzahl und Einteilung der identifizierten Studien nach Indikationsbereichen

Elektive Indikation			Notfallindikation		
Indikation	Anzahl		Indikation	Anzahl	
	publiziert	unpubliziert		publiziert	unpubliziert
Stenting vs. PTCA bei de novo Stenosen: - Ein- und Mehrgefäß- erkrankungen - Bypass-Stenosen	9 1	4	Stent vs. PTCA - Akuter Myokardinfarkt - instabile Angina pectoris	4 -	4 1
Stent vs. PTCA bei Restenosen	1	-			
Stent + PTCA vs. PTCA alleine - chronisch okkludierte Gefäße	5	2			

Details der identifizierten Studien können den Tabellen im Anhang I entnommen werden.

Notfallmäßiges Stenting bei Dissektionen oder anderen Komplikationen nach PTCA (Bailout Stenting) wird nach einem weitgehenden Konsens nicht mehr als eigenständige Indikation zum Stenting betrachtet, sondern als Bestandteil der PTCA gewertet. Daten aus Beobachtungsstudien,

die zwischen 1987 und 1993 durchgeführt wurden, zeigten konsistent eine hohe Erfolgsrate dieser Maßnahme in Bailout-Situationen und eine dadurch bedingte drastische Reduktion von Notfall-CABGs (Narins et al. 1998). Es sind auch einige RCTs begonnen worden, in denen Stenting mit anderen Maßnahmen in Bailout-Situationen verglichen wird. Allerdings haben diese Studien mit zögerlicher Rekrutierung von Patienten und hohen Cross-over-Raten zu kämpfen, da das Vertrauen in Stents in Notfallsituationen offenbar größer ist als in die therapeutischen Alternativen (vgl. Liste bei Ruygrok & Serruys 1996). Mittlerweile wird diese Indikation als so ausreichend gesichert angesehen, daß ein definitiver RCT als unethisch einzuschätzen wäre (Narins et al. 1998).

Für diese Übersicht wurde keine Einteilung nach Stenttyp vorgenommen, da der Einfluß der Stenttypen auf das klinische Ergebnis bisher nur fragmentarisch untersucht ist und keine einheitlichen Erkenntnisse vorliegen. So konnte in einem kürzlich abgeschlossenen RCT kein signifikanter Unterschied zwischen den klinischen Ergebnissen (MCEs) nach Stenting mit dem PS- oder dem GR II-Stent nachgewiesen werden. Es zeigt sich aber, daß unterexpandierte Stents zu einer höheren TLR-Rate führten, was als Hinweis darauf gewertet werden kann, daß technische Aspekte eine größere Rolle spielen als der Stenttyp (Dean et al. 1998). In einem weiteren RCT wurde der neuartige Bart XT-Stent mit dem PS-Stent verglichen. Auch hier fanden sich nach 6 Monaten keine signifikanten Unterschiede bei allen gemessenen Outcomes (Carrozza et al. 1998).

### **C.5.2.1 Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen der Koronargefäße**

Für diese Indikationen liegen bisher die meisten publizierten Studien vor. 9 RCTs mit Ergebnismitteilungen in 11 Publikationen wurden hierzu bislang veröffentlicht.

#### **C.5.2.1.1 Beschreibung der Einzelstudien**

Die ersten RCTs, die BENESTENT- und STRESS-Studien, wurden 1994 publiziert (Serruys et al. 1994, Fischman et al. 1994). Diese Studien untersuchten strikt nach klinischen und angiographischen Kriterien ausgewählter Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit des koronaren Stenting im Vergleich zur konventionellen PTCA. Es handelte sich um Patienten mit neu aufgetretenen symptomatischen Stenosen, Gefäßläsionen <15 mm Länge und >3 mm Durchmesser des Referenzsegments, mindestens 70% Stenose, keine Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Antithrombotika und Antikoagulantien, ventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) >40% und unkomplizierten Stenosen. In die BENESTENT-Studie wurden ausschließlich Patienten mit stabiler AP eingeschlossen, in der STRESS-Studie hatten insgesamt 47% der Patienten eine instabile AP. Die Patientenkollektive in den beiden Studien sind daher nicht direkt vergleichbar.

Insgesamt wurden in beiden Studien 923 Patienten randomisiert. Beide Studien zeigten hinsichtlich klinischer Kurz- und Langzeitergebnisse keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen mit Ausnahme einer geringeren Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation nach Stenting in der BENESTENT-Studie. Aufgrund der aggressiven Antikoagulationstherapien in beiden Studien war die Rate der Komplikationen in den Stent-Gruppen höher als in den PTCA-Gruppen.

Im Hinblick auf die primären Endpunkte unterschieden sich die Studien jedoch. Primäre Endpunkte in der BENESTENT-Studie waren MCEs und der angiographische MLD nach 6 Monaten. Während die MCEs in der Stentgruppe aufgrund der niedrigeren Revaskularisationsrate seltener waren, zeigte sich kein signifikanter angiographischer Unterschied im MLD. Primäre Endpunkte in der STRESS-Studie waren angiographische Restenosen und die (akute) prozedurale Erfolgsrate der Intervention. Die prozedurale Erfolgsrate (gemessen als angiographischer Erfolg ohne MCEs) war in der Stentgruppe höher als in der PTCA-Gruppe (96,1% vs. 89,6%), die Restenoserate nach 6 Monaten betrug in der Stentgruppe 31,6%, in der PTCA-Gruppe 42,1% ( $p=0,046$ ). Allerdings waren mehr PTCA- als Stent-Patienten "lost to follow-up" (17% vs. 8%), so daß die Ergebnisse zugunsten der Stentgruppe verzerrt sein könnten.

Die klinischen Ergebnisse dieser beiden Studien wurden in Follow-up-Studien über einen Zeitraum von jeweils einem Jahr weitgehend bestätigt (Macaya et al. 1996; George et al. 1998). Nach einem Jahr unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich jeglicher klinischer Ereignisse nicht signifikant voneinander (BENESTENT: 32% in der Stentgruppe vs. 38,9% in der PTCA-Gruppe; STRESS: 24,9% vs. 30,2%). Lediglich die Re-PTCA-Rate in der Stentgruppe war in der BENESTENT-Studie nach einem Jahr signifikant geringer als in der PTCA-Gruppe (10% vs. 21%).

Die bislang nur fragmentarisch publizierte START-Studie (Masotti et al. 1996 & 1997) randomisierte rund 450 Patienten entsprechend den BENESTENT/STRESS-Einschlußkriterien in eine Stent- und in eine PTCA-Gruppe. Die primären Endpunkte waren die angiographische Restenoserate und klinisch MCEs nach 6 Monaten. Die klinischen Ergebnisse sind nur in Form von relativen Risiken mitgeteilt. Die MCEs traten demnach in der Stentgruppe mit einem RR von 0,88 (95%-CI 0,36;2,12) während des Krankenhausaufenthaltes und mit einem RR von 0,6 (95%-CI 0,4;0,89) nach 6 Monaten auf. Die angiographische Restenoserate betrug 22% in der Stentgruppe und 37% in der PTCA-Gruppe ( $p<0,01$ ). Es ist allerdings unklar, ob die Studie nach dem Intention-to-treat-Prinzip ausgewertet wurde. Im Gegensatz zur STRESS-Studie (47%) wurde in der START-Studie ein relativ hoher Anteil von Patienten mit instabiler AP (71%)

randomisiert (in der BENESTENT-Studie hatten rund 20% der Patienten Beschwerden entsprechend der CCS-Klasse IV, die auch als instabile AP bezeichnet werden kann; vgl. Tab. 2).

Ein weiterer RCT untersuchte Stenting mit dem PS-Stent in isolierten Stenosen der LAD im Vergleich zur konventionellen PTCA (Versaci et al. 1997). Zwischen März 1992 und Juli 1995 wurden aus 3918 konsekutiven Patienten eines einzelnen Zentrums 120 Patienten mit einer LAD-Stenose, die die Einschlusskriterien erfüllten, randomisiert (3% aller Patienten). Im Gegensatz zur STRESS- und zur START-Studie wurden Patienten bereits mit Stenosen über 50% einbezogen. Nach einem klinischen Follow-up von 12 Monaten war der primäre Endpunkt, d. h. ereignisfreies Überleben, von 70% der PTCA-Patienten und von 87% der Stent-Patienten erreicht worden. Dieser Unterschied erklärt sich aus dem häufigeren Wiederauftreten von Angina-Symptomen in der PTCA-Gruppe (15 Patienten) als in der Stentgruppe (6 Patienten). Die Restenoserate war dementsprechend in der PTCA-Gruppe mit 40% signifikant höher als in der Stentgruppe (19%,  $p=0,02$ ).

In der Studie von Eeckhout et al. (1996) wurden ausschließlich Patienten mit nativen Stenosen der RCA randomisiert. Im Zeitraum von Juli 1992 bis März 1994 wurden aus 1040 konsekutiven Patienten in einem einzelnen Zentrum 93 Patienten ausgewählt, die die Einschlusskriterien erfüllten, davon wurden 84 (8% des Gesamtkollektivs bzw. 42% der Patienten mit einer Stenose der RCA) randomisiert. Bei dieser Studie wurde der Wiktor-Stent eingesetzt. Nach 6 Monaten Follow-up konnten keine signifikanten Unterschiede in den klinischen und angiographischen Endpunkten zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Insgesamt 586 Patienten wurden in der kanadischen WIN-Studie zur konventionellen PTCA oder zur Implantation eines Wallstent randomisiert (Bilodeau et al., 1997, 1998). Das Protokoll sah die sogenannte optimale Stent-Implantation vor, bei der der Stent mit hohem Druck dilatiert wird. Als Begleitmedikation wurde Ticlopidin eingesetzt. In dieser Studie wiesen im Vergleich zu STRESS, START und BENESTENT mehr Patienten eine Stenose der RCA auf (rund 50%, vgl. auch Tab. 1.5 im Anhang I). Im Follow-up nach 6 Monaten zeigten sich keine angiographischen oder klinischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die elektive Stentimplantation mit dem PS-Stent wurde in der STRESS II-Studie (Savage et al. 1998) für kleinere Gefäße ( $\leq 3\text{mm}$ ) untersucht. Das Studienprotokoll entsprach dem der STRESS-Studie (s. o.), die allerdings für die Dilatation von Gefäßen mit einem Durchmesser von  $>3\text{ mm}$  konzipiert war. Insgesamt 331 Patienten wurden randomisiert. Neben der angiographischen Restenoserate nach 6 Monaten wurde das klinische Outcome nach einem Jahr erfaßt. Die Restenoserate betrug in der Stentgruppe 34%, in der PTCA-Gruppe 55% ( $p<0,001$ ).

Klinische Ereignisse nach einem Jahr waren in den beiden Gruppen nur für das Outcome TLR signifikant unterschiedlich (16,1% in der Stentgruppe vs. 26,6% in der PTCA-Gruppe,  $p=0,015$ ).

Ein heparin-beschichteter PS-Stent wurde in der BENESTENT II-Studie eingesetzt (Serruys et al. 1998). In dieser Studie wurden 823 Patienten randomisiert, wobei in jeder Gruppe die Hälfte der Patienten in angiographisches und klinisches vs. nur klinisches Follow-up subrandomisiert wurde. Ein klinischer Endpunkt wurde von 12,8% aller Patienten in der Stentgruppe und von 19,3% in der PTCA-Gruppe ( $p=0,013$ ) erreicht, wobei die Rate der erneut notwendigen Revascularisationen wie schon in früheren Studien diesen Unterschied bedingten. Das Ergebnis des primären angiographischen Endpunktes, MLD nach 6 Monaten, war in der Stentgruppe um durchschnittlich 0,23 mm größer als in der PTCA-Gruppe (1,89 vs. 1,66 mm,  $p=0,0002$ ). Die angiographische Restenoserate betrug 16% in der Stentgruppe und 31% in der PTCA-Gruppe ( $p=0,0008$ ). Interessanterweise wurden Reinterventionen bei Stent-Patienten mit angiographischem Follow-up wesentlich häufiger durchgeführt als bei Stent-Patienten mit alleinigem klinischen Follow-up (13,5% vs. 5,4%). Bei den PTCA-Patienten wurden 18,7% Reinterventionen bei denjenigen mit angiographischem Follow-up und 12,4% bei solchen mit lediglich klinischem Follow-up durchgeführt. Beim angiographischen Follow-up gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich klinischer Ereignisse nach einem Jahr. Der Anteil an tatsächlich vorhandenen Restenosen bei Stent-Patienten mit Reintervention betrug 67%, in der PTCA-Gruppe 88%, d. h. die Reinterventionsschwelle war offenbar niedriger in der Stentgruppe. In der Subgruppe ohne angiographisches Follow-up traten signifikant mehr klinische Ereignisse in der PTCA- als in der Stentgruppe auf (ca. 15% in der PTCA-Gruppe vs. ca. 7% in der Stentgruppe, Angaben aus Abbildung geschätzt).

Ein weiterer RCT (Rodríguez et al. 1998) untersuchte optimale PTCA versus primäres Stenting bei symptomatischen Patienten mit neu aufgetretenen Stenosen in nativen Koronararterien. Diese Studie basiert auf früheren Untersuchungen der Autoren, daß Restenosen nach Angioplastie wesentlich häufiger (bis zu 70%) bei solchen Patienten auftreten, bei denen innerhalb der ersten Minuten bis Stunden nach der Intervention ein ausgeprägter MLD-Verlust auftritt ("early loss"). Mit dieser Studie sollte die Frage beantwortet werden, ob eine PTCA mit optimalem Ergebnis und ohne "early loss" hinsichtlich der Restenoserate mit der primären Implantation von Stents vergleichbar ist. 116 konsekutive Patienten (12% aller Patienten mit einer Angioplastie im Zeitraum von Dezember 1995 bis Juli 1996 in den teilnehmenden Zentren) wurden nach erfolgreicher PTCA (definiert als  $DS \leq 30\%$  postprozedural) in eine Stentgruppe ( $N=57$ ) und in eine PTCA-Gruppe ( $N=59$ ) randomisiert. In der PTCA-Gruppe wurde nach 30 Minuten eine Kontrollangiographie durchgeführt und bei einem frühen MLD-Verlust von  $> 0,3$  mm oder einer Zunahme der DS von  $> 10\%$  (d. h. also, wenn Patienten mit hohem Restenoserisiko identifiziert

wurden) ein Stent implantiert ("provisional stenting"). In der Stentgruppe wurde sofort ein Stent implantiert. Alle Patienten mit Stent erhielten für 4 Wochen Ticlopidin (2 x 250 mg täglich). Primäre Endpunkte waren die angiographische Restenose und die TVR nach 6 Monaten. Sekundärer Endpunkt war ereignisfreies Überleben nach 12 Monaten hinsichtlich Tod, MI, AP und erneute TVR. Außerdem wurden die Kosten der Intervention erfaßt.

Die Patienten in beiden Gruppen unterschieden sich nicht in den Ausgangscharakteristika. 8 Patienten (13,5%) wechselten wegen MLD-Verlust in die Stentgruppe. Es gab keine Unterschiede in den klinischen Ereignisraten während des Krankenhausaufenthaltes und im Follow-up. Die angiographischen Endpunkte unterschieden sich nach 6 Monaten ebenfalls nicht signifikant voneinander. Die Restenoserate betrug 19% in der Stent- und 16% in der PTCA-Gruppe. Eine erneute TVR war bei 17,5% der Stent-Patienten und bei 13,5% der PTCA-Patienten notwendig. Das ereignisfreie Überleben war zwischen den beiden Gruppen nach 6 Monaten und nach einem Jahr (81% Stent- vs. 83% PTCA-Gruppe) nicht unterschiedlich. In der PTCA-Gruppe gab es einen kardial bedingten Todesfall infolge einer CABG. Insgesamt wurden 6 verschiedene Stents benutzt, Unterschiede in der Restenoserate zwischen den Stentdesigns konnten nicht festgestellt werden.

#### C.5.2.1.2 Ergebnisse der Metaanalyse

Die vorhandenen Daten wurden in einer Metaanalyse gepoolt. Dabei wurde zwischen folgenden Outcomes unterschieden: angiographische Ergebnisse postprozedural und nach 6 Monaten Follow-up, klinische Ereignisse postprozedural und nach dem definierten Follow-up. Für die Metaanalyse standen die Studien von Bilodeau (1997/8), Eeckhout (1996), Fischman (1994), Masotti (1997), Serruys (1994, 1998) und Versaci (1997) zur Verfügung. In der Tabelle 11 werden die Ergebnisse zusammengefaßt. Die Detailergebnisse sind im Anhang I wiedergegeben.



Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse der Metaanalyse für elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen

	angiographisch				klinisch
	MLD <sup>1</sup> [mm]*	DS <sup>2</sup> [%]*	Nettogewinn [mm]*	Restenoserate [%]	MCEs <sup>3</sup> [%]†
Akuter- geb- nisse	+ 0,49 95%-CI 0,38;0,59	- 12,4 95%-CI 10;14,78	-	-	Stent: 6,2 PTCA: 6
Follow- up	+ 0,17 95%-CI 0,07;0,27	- 5,7 95%-CI 2,8;8,7	+ 0,18 95%-CI 0,06;0,3	Stent: 26,2 PTCA: 36 OR: 0,62¶ 95%-CI 0,52;0,74	Stent: 18,9 PTCA: 23,7 OR: 0,75¶ 95%-CI 0,63;0,9

<sup>1</sup> MLD = Minimal Lumen Diameter

<sup>2</sup> DS = Durchmesserstenose

<sup>3</sup> MCE = Major Cardiac Events

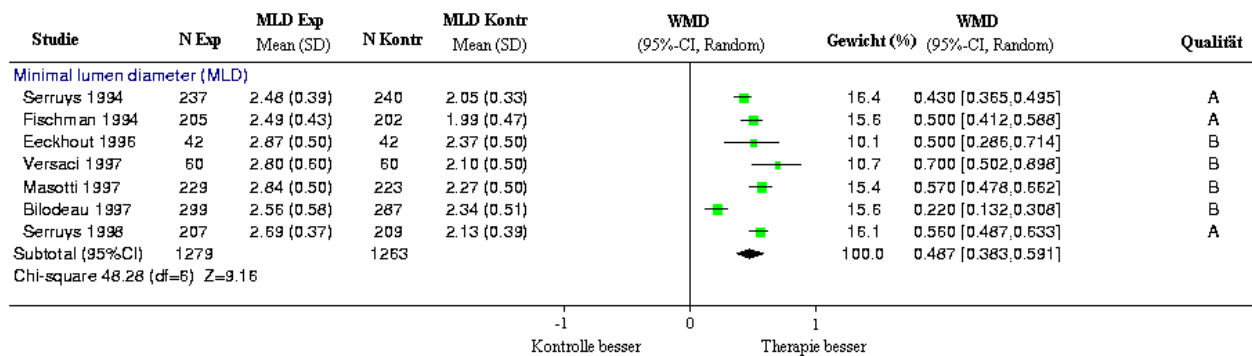
\* Differenz zwischen Stent- und PTCA-Gruppe

¶ Peto-OR: Ein Wert unter 1 bedeutet eine geringere Rate für die Stent-Gruppe

† Beinhaltet: Todesfälle, AMI, Schlaganfall, CABG, Re-PTCA

### Akutergebnisse

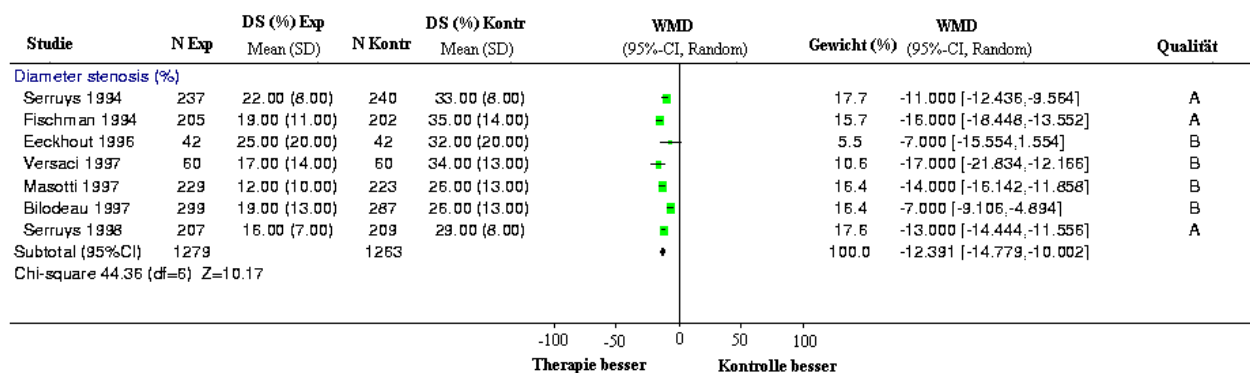
Angiographische Akutergebnisse lagen für 2542 Patienten vor. Der postprozedurale MLD vergrößerte sich durch Stenting um 0,49 mm (95%-CI 0,38;0,59), die Durchmesserstenose war in der Stentgruppe 12,4% geringer als in der PTCA-Gruppe (95%-CI 10;14,78).



Legende:

N Exp	Anzahl Patienten in der Stentgruppe
N Kontr	Anzahl Patienten in der Kontrollgruppe
WMD	Weighted Mean Difference
Qualität	A: adäquate Verblindung der Randomisierungsliste; B: unklar

Abbildung 5: Metaanalyse des MLD postprozedural für elektives Stenting von de novo-Stenosen



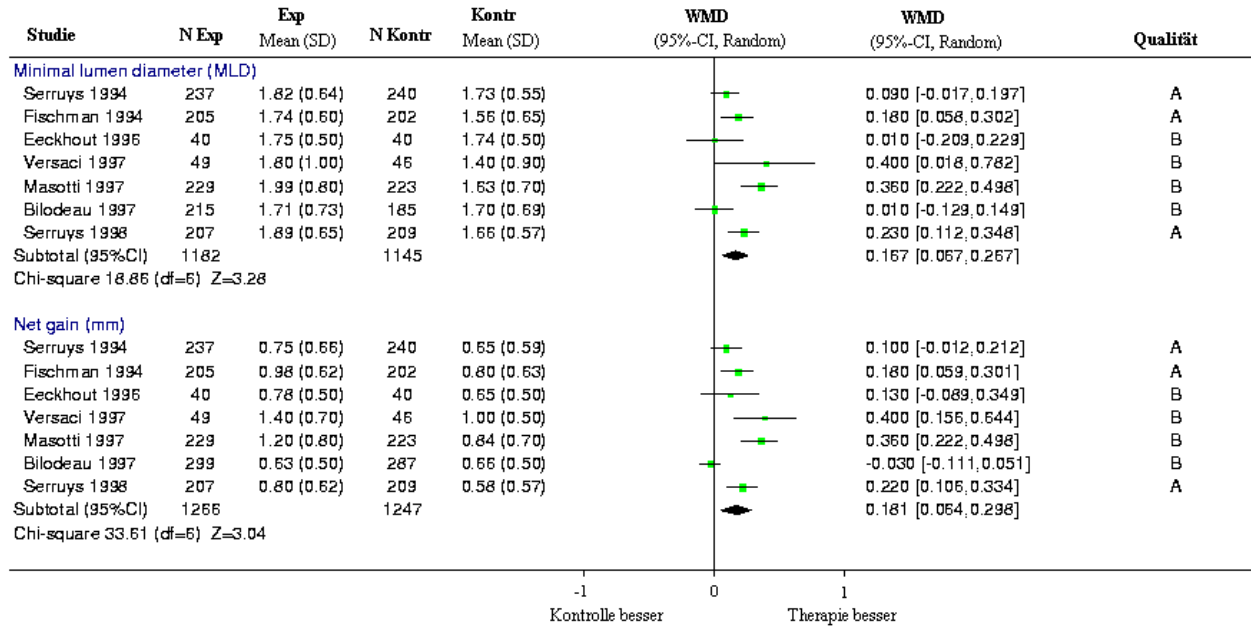
Legende:	
N Exp	Anzahl Patienten in der Stentgruppe
N Kontr	Anzahl Patienten in der Kontrollgruppe
WMD	Weighted Mean Difference
Qualität	A: adäquate Verblindung der Randomisierungsliste; B: unklar

Abbildung 6: Metaanalyse der Durchmesserstenose postprozedural für elektives Stenting von de novo-Stenosen

Die Häufigkeit klinischer Akutereignisse (Todesfälle, AMI, Schlaganfall, CABG, Re-PTCA) unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt traten in der Stentgruppe 71/1148 (6,2%), in der PTCA-Gruppe 69/1146 (6%) Ereignisse auf.

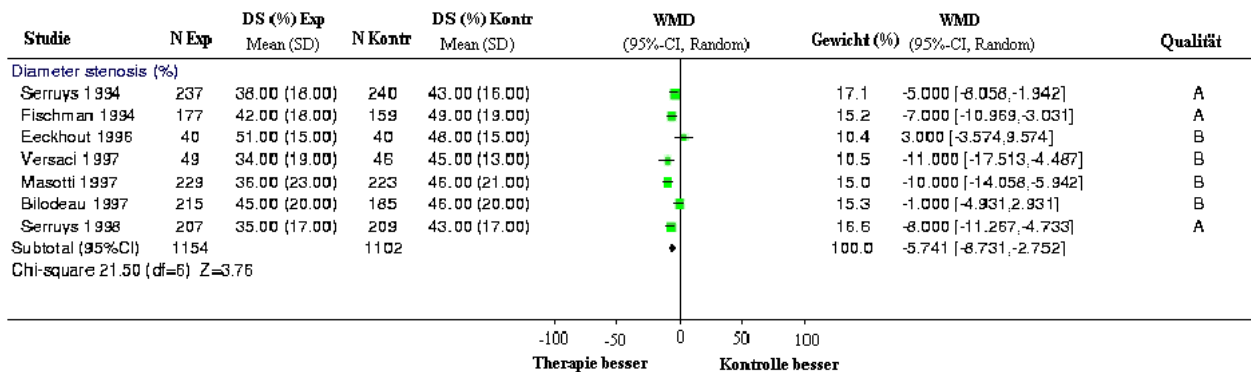
### Langzeitergebnisse

Für das angiographische Follow-up standen Angaben für 2327 Patienten (MLD) bzw. 2513 Patienten (Netto-Lumengewinn) und 2256 (Durchmesserstenose, Restenoserate) zur Verfügung. Der MLD war nach 6 Monaten bei Patienten mit Stent um durchschnittlich 0,17 mm (95%-CI 0,07;0,27) größer, der Netto-Lumengewinn betrug 0,18 mm (95%-CI 0,06;0,3). Die Durchmesserstenose war in der Stentgruppe 5,7% geringer als in der PTCA-Gruppe (95%-CI 2,8;8,7). Die angiographische Restenoserate betrug in der Stentgruppe nach 6 Monaten 302/1154 (26,2%), in der PTCA-Gruppe 397/1102 (36%), Peto OR 0,62 (95%-CI 0,52;0,74).



Legende:  
 N Exp                      Anzahl Patienten in der Stentgruppe  
 N Kontr                      Anzahl Patienten in der Kontrollgruppe  
 WMD                      Weighted Mean Difference  
 Qualität                      A: adäquate Verblindung der Randomisierungsliste; B: unklar

Abbildung 7: Metaanalyse des MLD und des Nettolumengewinns nach 6 Monaten für elektives Stenting von de novo-Stenosen



Legende:  
 N Exp                      Anzahl Patienten in der Stentgruppe  
 N Kontr                      Anzahl Patienten in der Kontrollgruppe  
 WMD                      Weighted Mean Difference  
 Qualität                      A: adäquate Verblindung der Randomisierungsliste; B: unklar

Abbildung 8: Metaanalyse der Durchmesserstenose nach 6 Monaten für elektives Stenting von de novo-Stenosen

Die klinischen Langzeitergebnisse waren in beiden Gruppen mit Ausnahme der Re-PTCA-Rate nicht signifikant unterschiedlich. Insgesamt traten in der Stent-Gruppe 273/1441 (18,9%) Ereignisse (Todesfälle, AMI, Schlaganfall, CABG, Re-PTCA), in der PTCA-Gruppe 338/1426 (23,7%) Ereignisse auf (OR 0,75, 95%-CI 0,63;0,9). Der Unterschied wird durch die höhere Re-PTCA-Rate in der PTCA-Gruppe bedingt. Ohne Re-PTCAs zeigte sich kein signifikanter Unterschied (9,5% Ereignisse in der Stent-Gruppe vs. 10,3% in der PTCA-Gruppe).

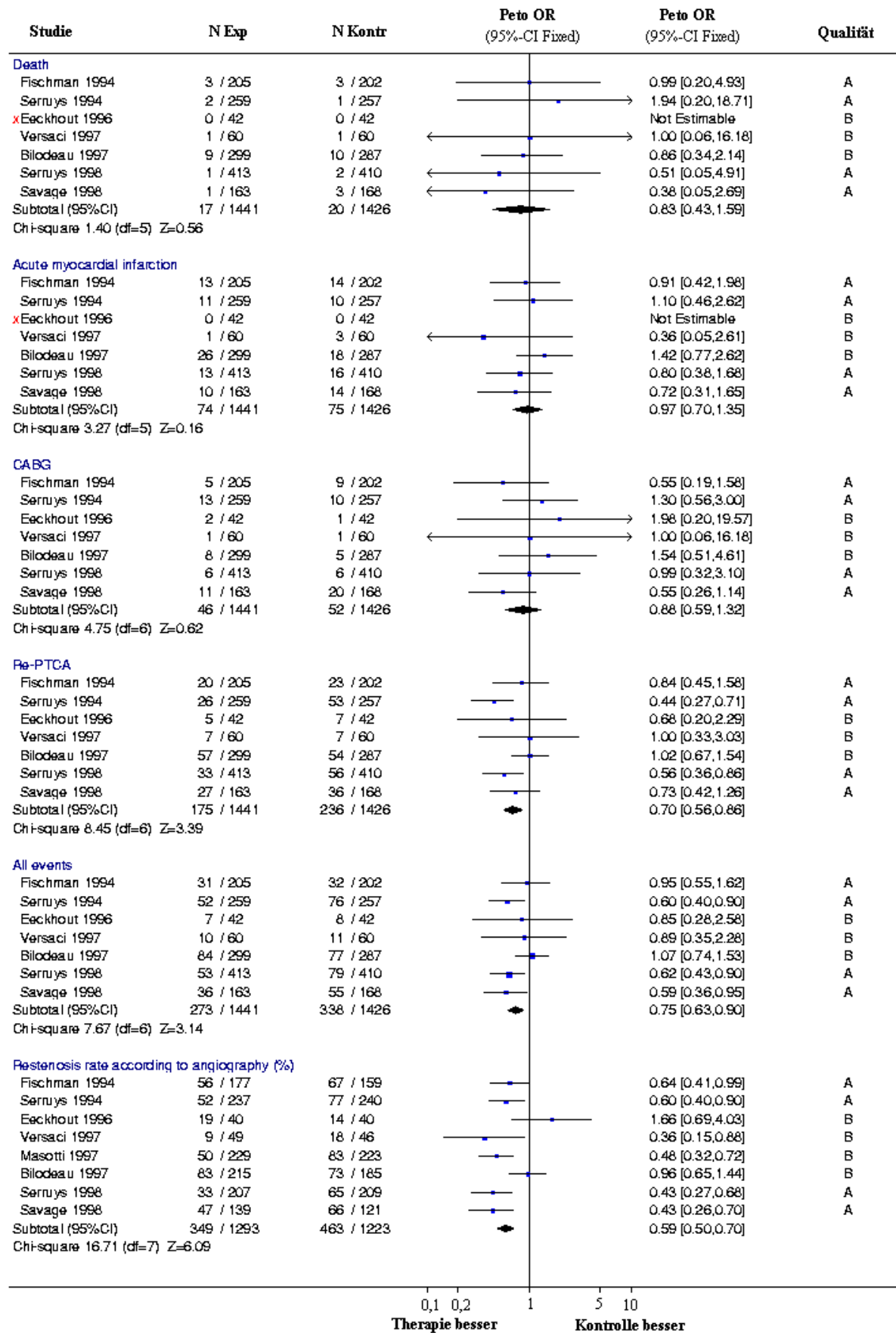


Abbildung 9: Metaanalyse der klinischen Ereignisse nach 6 Monaten für elektives Stenting von de novo-Stenosen

### **C.5.2.2 Elektives Stenting bei Restenosen nach Angioplastie**

Zu dieser Fragestellung wurde ein multizentrischer RCT publiziert (Erbel et al. 1998). Der Studie liegt die Hypothese zugrunde, daß die Restenoserate nach der primären PTCA und nachfolgenden Angioplastien nicht unterschiedlich sind, so daß durch Stenting bei Restenosen nach primär erfolgreicher PTCA ein positiver Effekt vermutet werden kann.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die eine Restenose > 50% und einer Läsionslänge von  $\leq 10$ mm nach erster, zweiter oder dritter oder häufigerer PTCA aufwiesen. Klinisch oder mittels Belastungs-EKG oder Thallium-Szintigraphie mußte eine AP vorliegen. Zur Verwendung kam der PS-Stent, der auf ein Ballon-Arterien-Verhältnis von 1,1 - 1,2 expandiert wurde. Die Patienten mit Stent wurden für drei Monate mit Phenprocoumon antikoaguliert, die Patienten in der PTCA-Gruppe erhielten ASS. QCAs wurden jeweils vor und nach der Prozedur sowie nach 6 Monaten durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die angiographische Restenoserate > 50% nach 6 Monaten. Sekundärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (Tod, MI, CABG, TVR) nach Follow-up.

Von Oktober 1991 bis Mai 1996 wurden 383 Patienten in 18 Zentren randomisiert, von denen 354 in die Analyse einbezogen werden konnten (176 PTCA, 178 Stent). Rund 80% der Patienten hatten eine stabile AP, zwei Drittel eine Ein-Gefäßerkrankung und 93% hatten bisher eine Angioplastie. Nach 6 Monaten betrug die angiographische Restenoserate in der Stent-Gruppe 18%, in der PTCA-Gruppe 32% ( $p=0,03$ ). Hinsichtlich der klinischen Ereignisse nach 6 Monaten ergaben sich lediglich bei der TVR und bei den durch die Antikoagulation bedingten Blutungskomplikationen signifikante Unterschiede. Eine TVR hatten in der Stent-Gruppe 9% (16/178), in der PTCA-Gruppe 24% (42/176) der Patienten ( $p<0,001$ ). Blutungskomplikationen traten dagegen in 20 Fällen in der Stent-Gruppe (11%) und bei einem Patienten in der PTCA-Gruppe auf ( $p<0,001$ ). Die Rate subakuter Thrombosen betrug in der PTCA-Gruppe 0,6% (1/176), in der Stent-Gruppe 3,9% (7/178).

### **C.5.2.3 Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen**

Bisher liegt ein publizierter RCT zum Stenting vs. PTCA bei Bypässen vor, die SAVED-Studie (Savage et al. 1997). Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die in den USA mit dem PS-Stent durchgeführt wurde. Getestet wurde die Wirksamkeit des Stents im Vergleich zur PTCA bei

neu aufgetretenen Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen. Klinische Einschlußkriterien waren Patienten mit AP bzw. nachgewiesener Myokardischämie. Angiographisch mußte eine Stenose von mindestens 60% in Gefäßen mit 3 - 5 mm Durchmesser vorliegen. Primäre Endpunkte waren die angiographische Restenoserate und klinische MCEs (Tod, MI, Re-CABG oder TLR) nach 6 Monaten. Randomisiert wurden insgesamt 220 Patienten.

Die Restenoserate war zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Eine Restenose trat bei 32/86 (37%) der Patienten mit Stents und bei 37/80 (46%) der PTCA-Patienten auf. Klinische Endpunkte wurden in der Stent-Gruppe (28/108, 26%) weniger häufig erreicht als in der PTCA-Gruppe (42/107, 39%,  $p=0,04$ ). Der am häufigsten erreichte Endpunkt war die Reinterventionsrate (TLR) (17% in der Stentgruppe vs. 26% in der PTCA-Gruppe,  $p=0,09$ ).

#### **C.5.2.4 Elektives Stenting von chronischen Verschlüssen der Koronararterien**

Fünf RCTs in 6 Publikationen, die Stenting mit PTCA bei chronischen Verschlüssen vergleichen, wurden identifiziert.

##### **C.5.2.4.1 Beschreibung der Einzelstudien**

Die Studie von Sato et al. (1995) liegt bisher erst in Form eines Abstrakts vor. Vom Autor konnten zusätzliche Angaben, insbesondere zur Methodik und zu Langzeitergebnissen eingeholt werden. Einschlußkriterien waren ein distaler Fluß  $\leq$  TIMI 1, Mindestverschlußdauer 14 Tage,  $\geq 2,5$  mm Gefäßdurchmesser und  $\leq 30$  mm Läsionslänge. Insgesamt 298 Läsionen mit chronischen Verschlüssen wurden hinsichtlich der Einschlußkriterien gescreent, 63 Läsionen (21%) wurden nach erfolgreicher Rekanalisation mit einem 1,5 mm Ballonkatheter schließlich in eine PTCA- und eine Stent-Gruppe randomisiert. Details zur Randomisierung wurden nicht berichtet. Verwendet wurden überwiegend PS-Stents und ein geringer Anteil AVE- und GR-Stents.

Das Alter der Verschlüsse betrug in der Stentgruppe durchschnittlich  $5,4 \pm 7,9$  Monate, in der PTCA-Gruppe  $9,8 \pm 23,1$  Monate. Dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Allerdings weist die viel größere Standardabweichung in der PTCA-Gruppe darauf hin, daß in dieser Gruppe einige Patienten mit sehr lang dauerndem Verschluß waren. Initial waren der MLD und die Durchmesserstenose signifikant größer in der Stent- als in der PTCA-Gruppe. Im Follow-up zeigten sich allerdings hinsichtlich der angiographischen Outcomes (MLD, Durchmesserstenose, Restenoserate) keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Klinische Ereignisse wurden nur unsystematisch berichtet. In jeder Gruppe gab es einen Todesfall. Reokklusionen traten in 6,3% der PTCA-Gruppe auf, in keinem Fall in der Stent-Gruppe.

Die skandinavische SICCO-Studie ist die bislang umfangreichste publizierte Studie zu chronischen Verschlüssen (Sirnes et al. 1996 & 1998). 117 Patienten wurden nach erfolgreicher PTCA in eine Stent-Gruppe (PS-Stent) mit Antikoagulationstherapie oder in eine Gruppe ohne weitere Dilatation randomisiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit chronischen Verschlüssen, die mindestens 2 Wochen alt waren und eine Flußrate von TIMI 0 oder 1 aufwiesen. Primäre Endpunkte waren die angiographische Restenoserate ( $\geq 70\%$  des Durchmessers) nach 6 Monaten und die klinische Ereignisrate. Ergebnisse des klinischen Follow-up liegen bis zu einem durchschnittlichen Zeitraum von 33 Monaten nach der Intervention vor (Sirnes et al. 1998).

Die Ausgangspopulation bildeten 3080 Patienten, bei denen im Zeitraum von März 1994 bis Mai 1995 eine PTCA durchgeführt wurde. Bei 590 dieser Patienten wurde eine chronische Okklusion erfolgreich rekanalisiert, 119 wurden randomisiert, davon erfüllten 117 (3,8% der Gesamtpopulation) die Einschlußkriterien. Aufgrund der Antikoagulationstherapie waren Blutungs- und vaskuläre Komplikationen in der Stent-Gruppe häufiger (11 Patienten in der Stent-Gruppe, kein Patient in der PTCA-Gruppe). Restenosen traten in der PTCA-Gruppe signifikant häufiger auf als in der Stent-Gruppe (74% vs. 32%,  $p < 0,001$ ). Die Reokklusionsrate war in der PTCA-Gruppe tendenziell höher (26% vs. 12%,  $p = 0,058$ ). Hinsichtlich des primären klinischen Endpunktes (Tod, Schlaganfall, MI, CABG, TLR) fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen nach 6 Monaten. Nach einem Follow-up von durchschnittlich 33 Monaten fanden sich bei 14 Patienten in der Stent-Gruppe (24%) und bei 35 Patienten in der PTCA-Gruppe (59%) MCEs ( $p = 0,0002$ ); die Differenz wurde durch eine höhere TLR-Rate in der PTCA-Gruppe bedingt.

In der Studie von Hancock et al. (1998) wurden aus einem Zentrum von Mai 1994 bis Oktober 1995 aus 187 Patienten mit versuchter Rekanalisation chronischer Verschlüsse 60 (32%) Patienten nach erfolgreicher PTCA in eine Gruppe mit keiner weiteren Therapie und in eine Gruppe mit PS-Stent randomisiert. Außerdem wurden zwei AVE- und ein Wiktor-Stent implantiert. Die Patienten der Stent-Gruppe erhielten für einen Monat Warfarin zur Antikoagulation. Die durchschnittliche Dauer der Okklusion betrug  $14 \pm 17$  Wochen in der Stent-Gruppe und  $9 \pm 10$  Wochen in der PTCA-Gruppe. AMIs traten in den letzten 14 Tagen bis 3 Tage vor der Randomisierung bei 8 Patienten (27%) der Stent-Gruppe und bei 11 Patienten (37%) in der PTCA-Gruppe auf. Einschlußkriterien waren AP-Beschwerden und chronische Verschlüsse mit einem TIMI 0 oder I-Fluß von mindestens 3 Tagen Dauer. Primärer Endpunkt war die angiographische Reokklusionsrate nach 6 Monaten. Bestandteil der Studie war auch die Änderung der linksventrikulären Funktion nach der Intervention. Diese wurde global in Form der LV-EF und regional durch die sogenannte Chord-Methode vor der Intervention und nach 6 Monaten bestimmt.



Reokklusionen traten bei 2 (7%) Stent-Patienten und bei 8 (29%) PTCA-Patienten auf ( $p < 0,02$ ). Die linksventrikuläre Funktion verbesserte sich in der Stent-Gruppe stärker als in der PTCA-Gruppe. Die Ausgangswerte für die LV-EF waren vor der Intervention für die Stent-Gruppe (59,5%) höher als in der PTCA-Gruppe (54,5%). Die Rate klinischer Ereignisse war in beiden Gruppen nach 6 Monaten nicht signifikant verschieden (13% Stent-Gruppe vs. 30% PTCA-Gruppe).

Eine italienische Multicenter-Studie (Rubartelli et al. 1998) randomisierte Patienten mit symptomatischer KHK und chronischen Verschlüssen, die älter als 30 Tage waren und einen TIMI 0 oder I-Flow aufwiesen und die für eine CABG geeignet gewesen wären. Die Studie lief von Februar 1992 bis Mai 1995. Ausgeschlossen wurden Patienten, die innerhalb der letzten 7 bis 30 Tage vor der Randomisierung einen MI oder Ruhe-Angina erlebten. Insgesamt wurden 110 Patienten nach erfolgreicher Rekanalisation mittels PTCA randomisiert. Zur Anwendung kamen manuell aufgezoogene PS-Stents. Patienten in der Stent-Gruppe wurden für einen Monat mit Warfarin antikoaguliert. Primärer Endpunkt war der MLD nach 9 Monaten Follow-up. Sekundäre Endpunkte waren Restenoserate ( $\geq 50\%$  des Durchmessers), MCEs, Blutungen und vaskuläre Komplikationen sowie der Symptomstatus entsprechend der CCS-Klassifikation.

Der MLD der Stent-Gruppe war nach dem Follow-up signifikant größer als in der PTCA-Gruppe (1,74 mm vs. 0,85 mm,  $p < 0,001$ ). Die Restenoserate war in der Stent-Gruppe niedriger als in der PTCA-Gruppe (32% vs. 68%,  $p = 0,0008$ ). MCEs (Tod, MI, CABG, Re-PTCA, TLR) waren häufiger in der PTCA-Gruppe (31,5% vs. 8,9%), davon entfielen auf TLRs 22% in der PTCA- bzw. 5,3% in der Stent-Gruppe. Vaskuläre Komplikationen traten bei 4 Stent-Patienten und bei keinem PTCA-Patienten auf. Zur Verteilung der Patienten entsprechend der CCS-Klassifikation wurden keine genauen Angaben gemacht.

Die deutsche SPACTO-Studie verglich die Restenoserate bei Patienten mit chronischen Okklusionen nach erfolgreicher PTCA mit Ergebnissen nach Stenting mit dem Wiktor-Stent. Die Studie ist bisher lediglich in Abstraktform publiziert, zusätzliche Informationen wurden vom Autor zur Verfügung gestellt (Höher et al. 1998). Im Gegensatz zu allen anderen bisher vorliegenden Studien wurden in die SPACTO-Studie ausschließlich Patienten mit totalen Verschlüssen (TIMI 0) eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren nachgewiesene Ischämie im Versorgungsgebiet und  $RD \geq 2,7$  mm. Das Studienprotokoll wurde für die Stent-Gruppe hinsichtlich der Begleitmedikation geändert, nachdem die ersten 40% der Patienten mit Phenprocoumon behandelt worden waren. Die verbleibenden 60% der Patienten wurden mit Ticlopidin und ASS für drei Monate behandelt. Primärer Endpunkt war die angiographische Reok-

klusionsrate und die Restenoserate  $\geq 50\%$  nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren MCEs (Tod, MI, Revaskularisationen und Wiederauftreten von AP).

Insgesamt wurden 85 Patienten in zwei Zentren randomisiert. Initial waren die beiden Gruppen nicht in allen relevanten Punkten balanciert. In der Stent-Gruppe waren mehr Frauen vertreten; zum Zeitpunkt der Randomisierung waren der RD und die Durchmesserstenose signifikant größer in der Stent- als in der PTCA-Gruppe. Angiographische Follow-up-Daten waren nur für 79% aller Patienten (33/42 in der Stent-Gruppe, 34/43 in der PTCA-Gruppe) verfügbar. Die Restenoserate betrug im Follow-up in der Stent-Gruppe 32%, in der PTCA-Gruppe 64% ( $p=0,01$ ). Die Reokklusionsrate betrug 3% in der Stent- und 24% in der PTCA-Gruppe ( $p=0,01$ ). Klinische Ereignisse traten in der Stent-Gruppe seltener auf als in der PTCA-Gruppe ( $p=0,04$ ).

#### C.5.2.4.2 Ergebnisse der Metaanalyse

Für die Metaanalyse der Ergebnisse von Studien zu chronischen Verschlüssen der Koronararterien konnten die Studien von Höher (1998), Rubartelli (1998), Sato (1995) und Sirnes (1996) ausgewertet werden. Diese Studien umfassen insgesamt 372 Patienten. Diese Studien sind hinsichtlich des Designs und der eingeschlossenen Patienten weitgehend vergleichbar. In die Studie von Hancock wurde ein größerer Teil von Patienten mit kürzlich erlittenem Herzinfarkt eingeschlossen. Aus diesem Grund und wegen der mangelhaften Berichtsqualität wurde diese Studie nicht in der Metaanalyse berücksichtigt.

Tabelle 12: Zusammenfassung der Ergebnisse der Metaanalyse für elektives Stenting bei chronischen Okklusionen

	<b>angiographisch</b>			
	<b>MLD<sup>1</sup> [mm]*</b>	<b>DS<sup>2</sup> [%]*</b>	<b>Restenoserate [%]</b>	<b>Reokklusionsrate [%]</b>
Akuter- ergebnisse	+ 0,63 95%-CI 0,45;0,81	- 14,6 95%-CI 12,2;17,1	-	-
Follow-up	+ 0,58 95%-CI 0,24;0,93	- 17,5 95%-CI 4,1;30,9	Stent: 31 PTCA: 62 OR: 0,29 <sup>¶</sup> 95%-CI 0,19;0,43	Stent: 8 PTCA: 28 OR: 0,26 <sup>¶</sup> 95%-CI 0,15;0,44

<sup>1</sup> MLD = Minimal Lumen Diameter

<sup>2</sup> DS = Durchmesserstenose

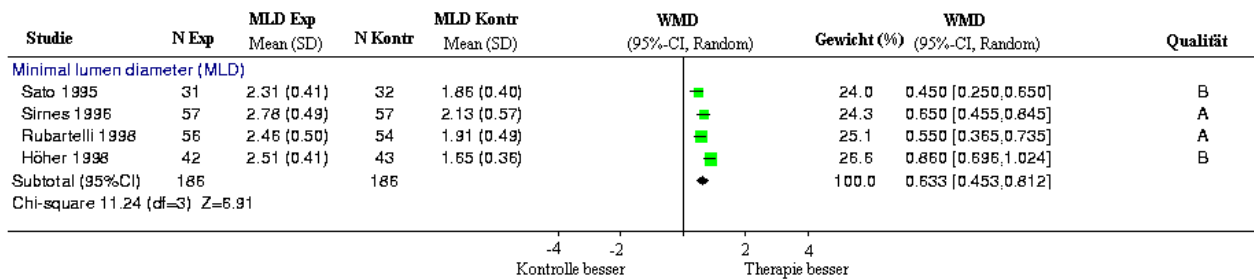
\* Differenz zwischen Stent- und PTCA-Gruppe

¶ Peto-OR: Ein Wert unter 1 bedeutet eine geringere Rate für die Stent-Gruppe

† Beinhaltet: Todesfälle, AMI, Schlaganfall, CABG, Re-PTCA

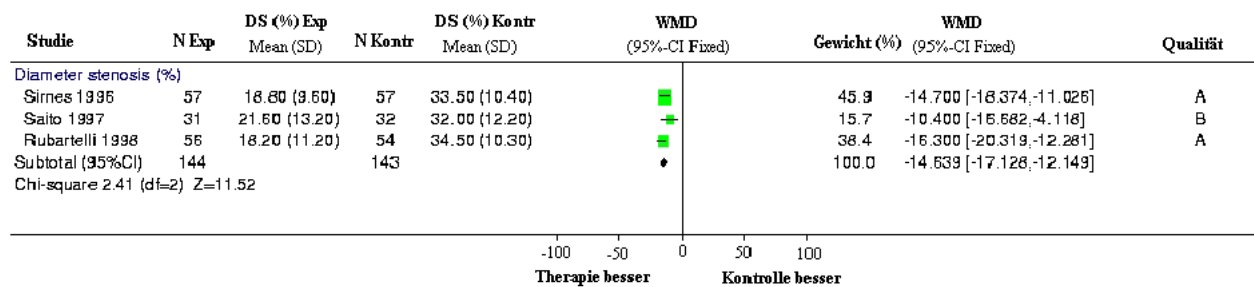
*Akutergebnisse*

Postprozedural betrug war MLD in der Stentgruppe um 0,63 mm (95%-CI 0,45;0,81) größer als in der PTCA-Gruppe, die Durchmesserstenose war um 14,6% geringer in der Stent- als in der PTCA-Gruppe (95%-CI 12,15;17,13). Für die Auswertung akuter klinischer Ereignisse standen nicht genug Daten zur Verfügung.



Legende:	
N Exp	Anzahl Patienten in der Stentgruppe
N Kontr	Anzahl Patienten in der Kontrollgruppe
WMD	Weighted Mean Difference
Qualität	A: adäquate Verblindung der Randomisierungsliste; B: unklar

Abbildung 10: Metaanalyse des MLD postprozedural für elektives Stenting von chronischen Verschlüssen

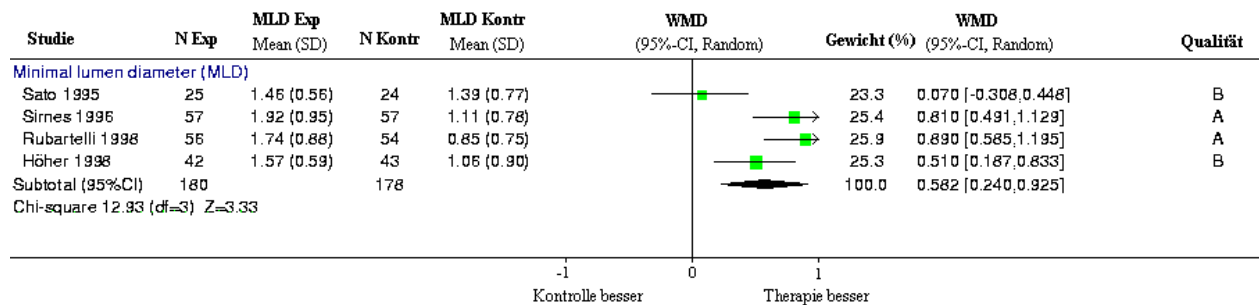


Legende:	
N Exp	Anzahl Patienten in der Stentgruppe
N Kontr	Anzahl Patienten in der Kontrollgruppe
WMD	Weighted Mean Difference
Qualität	A: adäquate Verblindung der Randomisierungsliste; B: unklar

Abbildung 11: Metaanalyse der Durchmesserstenose postprozedural für elektives Stenting von chronischen Verschlüssen

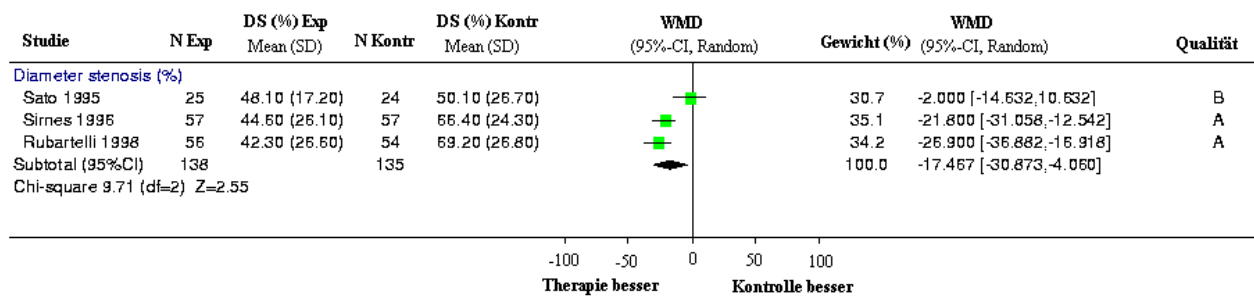
Langzeitergebnisse

Nach 6 Monaten war der MLD in der Stent-Gruppe 0,58 mm größer als in der PTCA-Gruppe (95%-CI 0,24;0,93), die Durchmesserstenose war um 17,5% geringer (95%-CI 4,1;30,9). Die angiographische Restenoserate betrug 31% in der Stentgruppe (62/198) und 62% in der PTCA-Gruppe (118/198), OR 0,29 (95%-CI 0,19;0,43). Die Reokklusionsrate war in der Stent-Gruppe ebenfalls deutlich niedriger als in der PTCA-Gruppe: 8% (14/175) vs. 28% (49/173), OR 0,26 (95%-CI 0,15;0,44).



Legende:  
 N Exp      Anzahl Patienten in der Stentgruppe  
 N Kontr      Anzahl Patienten in der Kontrollgruppe  
 WMD      Weighted Mean Difference  
 Qualität      A: adäquate Verblindung der Randomisierungsliste; B: unklar

Abbildung 12: Metaanalyse des MLD nach 6 Monaten für elektives Stenting von chronischen Verschlüssen



Legende:  
 N Exp      Anzahl Patienten in der Stentgruppe  
 N Kontr      Anzahl Patienten in der Kontrollgruppe  
 WMD      Weighted Mean Difference  
 Qualität      A: adäquate Verblindung der Randomisierungsliste; B: unklar

Abbildung 13: Metaanalyse der Durchmesserstenose nach 6 Monaten für elektives Stenting von chronischen Verschlüssen

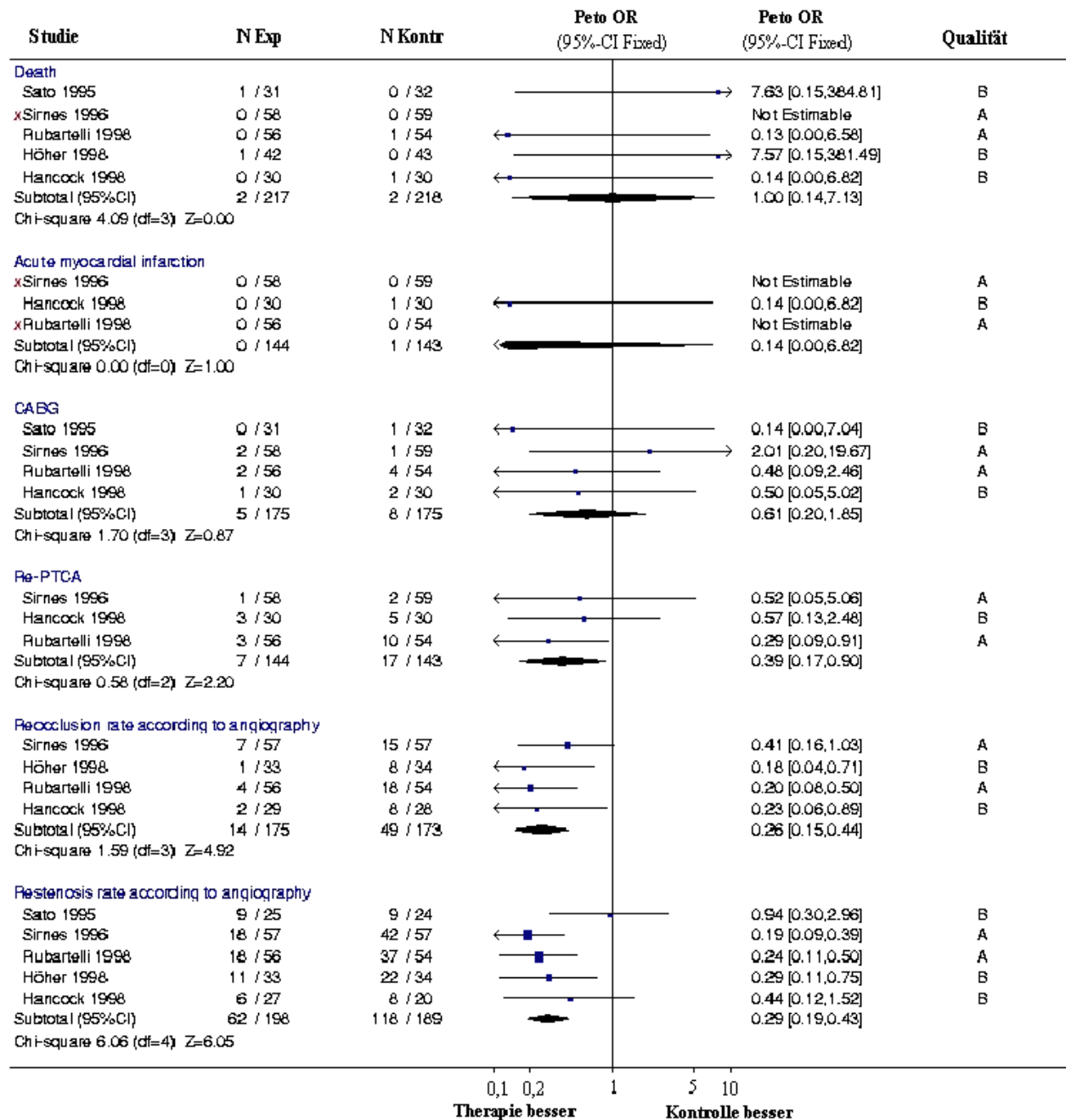


Abbildung 14: Metaanalyse der klinischen Ereignisse nach 6 Monaten für elektives Stenting von chronischen Verschlüssen

Ähnlich wie beim Stenting von nativen Stenosen waren die Ergebnisse zwischen den Gruppen mit Ausnahme einer geringeren Re-PTCA-Rate in der Stent-Gruppe nicht unterschiedlich. Die Ergebnismitteilung war uneinheitlich, insbesondere wurden MCEs unterschiedlich definiert, so daß hier keine summarische Berechnung durchgeführt wurde.



### C.5.2.5 Notfall-Stenting bei akutem Myokardinfarkt

Zum Vergleich von Stenting mit PTCA beim akuten Myokardinfarkt liegen bisher vier RCTs vor (Saito et al. 1997; Rodríguez et al. 1998; Suryapranata et al. 1998 und Antioniucci et al. 1998).

#### C.5.2.5.1 Beschreibung der Einzelstudien

Die japanische, bis jetzt nur als Abstrakt publizierte PASTA-Studie randomisierte an 6 Zentren 136 von 208 möglichen Infarkt-Patienten in je eine Gruppe mit primärer PTCA und in eine Stent-Gruppe nach standardisierter Vordilatation mit einem Ballon (Saito et al. 1995). Zur Anwendung kam ein von Hand aufgezogener PS-Stent. Die Begleitmedikation war Ticlopidin für 4 Wochen und ASS für die Stent-Gruppe und ASS für die PTCA-Gruppe. Einschlusskriterien waren MI innerhalb von 12 Stunden vor der Intervention und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten. Angiographische Ausschlusskriterien waren TIMI  $\geq$  II, Gefäßdurchmesser  $\leq$  2,5 mm, starke Schlängelung oder Kalzifikation des Infarktgefäßes. Primärer Endpunkt waren MCEs (Tod, Re-MI, TLR) während der initialen Hospitalisierung und nach 6 Monaten. Sekundäre, angiographische Endpunkte waren Reokklusion bzw. Restenose der Infarktarterie. Etwa 75% der Patienten waren in die Killip-Klassen I-II eingeordnet.

Ein primärer Endpunkt wurde von Patienten in der Stent-Gruppe seltener erreicht als in der PTCA-Gruppe, und zwar während des Krankenhausaufenthaltes (4/67 Patienten, 6% vs. 13/69 Patienten, 19%,  $p=0,023$ ) und nach 6 Monaten (14/67, 21% vs. 32/69, 46%,  $p<0,0001$ ). Den Hauptanteil an den MCEs hatten dabei TLRs mit 12% in der Stent-Gruppe und 26% in der PTCA-Gruppe. Nach 12 Monaten Follow-up war dieses Ergebnis unverändert. Die Restenose-raten betragen nach 6 Monaten 17% in der Stent- und 37,5% in der PTCA-Gruppe ( $p=0,02$ ), die Reokklusionsraten 3% und 17% ( $p=0,015$ ).

In der südamerikanischen, multizentrischen GRAMI-Studie (Rodríguez et al. 1998) wurden 104 Patienten mit AMI zum Stenting mit dem GR-II-Stent oder zur konventionellen PTCA randomisiert. Eingeschlossen wurden Patienten, für die eine der folgenden Bedingungen zutrifft: herzinferkttypische Beschwerden für mindestens 30 Minuten und entsprechende EKG-Veränderungen, Beginn der Symptome vor weniger als 24 Stunden, Alter unter 75 Jahre und entweder Patienten im kardiogenen Schock (Killip-Klasse IV), vorhergehender Bypass-Operation oder Kontraindikation für Lysetherapie. Patienten wurden nur nach Einwilligung (informed consent) randomisiert. Ausgeschlossen wurden Patienten u. a. mit Kontraindikationen für eine der verwendeten antithrombotischen Medikationen (Heparin, Ticlopidin, ASS) bzw. mit einer Allergie für diese Medikamente, schweren Erkrankungen mit einer Überlebenszeit von weniger als einem Jahr, Hauptstammstenose  $> 50\%$ , RD des Infarktgefäßes  $< 2,5$  mm und nicht identifizierbares

Infarktgefäß bzw. Normalbefund, Patient ungeeignet für Angioplastie. Alle Patienten erhielten ASS, Heparin und Ticlopidin für 30 Tage, letzteres nur für die Stent-Gruppe. Primäre Endpunkte waren MCEs (Tod, Re-Ischämie, Reinfarkt, Notfall-CABG) im Krankenhaus bzw. innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention und die angiographische TIMI 3-Flußrate. Weitere, sekundäre Endpunkte waren prozedurale Erfolgsrate, ereignisfreies Überleben, TVR und angiographische Restenoserate nach 6 Monaten.

Ein primärer Endpunkt wurde von 4/52 (7,7%) der Patienten in der Stent- und von 14/52 (19,2%) der Patienten in der PTCA-Gruppe erreicht ( $p=0,03$ ). TIMI 3-Fluß zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus bestand bei 98% der Patienten mit Stent und bei 83% der Patienten nach PTCA ( $p<0,03$ ). Die prozeduralen Erfolgsraten waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (98% vs. 94%). Nach einem Jahr Follow-up wurden in der Stent-Gruppe bei 7 Patienten und in der PTCA-Gruppe bei 10 Patienten eine Revaskularisation des Zielgefäßes durchgeführt ( $p=NS$ ). Das (kumulative) ereignisfreie Überleben betrug in der Stent-Gruppe 83%, in der PTCA-Gruppe 65% ( $p=0,002$ ). Ergebnisse für die angiographische Restenoserate wurden nicht mitgeteilt.

In einer niederländischen Single Centre Studie wurden insgesamt 227 Patienten nach Prädilatation in eine Stent-Gruppe oder in eine PTCA-Gruppe randomisiert (Suryapranata et al. 1998). Die Patienten wurden entweder innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn oder innerhalb von 6 - 24 bei persistierenden Symptomen in die Studie aufgenommen. Außerdem mußte ein Infarktgefäß, das auch für Stenting geeignet ist (Durchmesser  $> 3$  mm), in der Angiographie darstellbar und rekanalisiert sein. Die Ausschlußkriterien waren vergleichbar mit denjenigen in der GRAMI-Studie, mit der Ausnahme, daß (beatmungspflichtige) Patienten im kardiogenen Schock ausgeschlossen wurden. Zum Stenting wurde der PS-Stent eingesetzt, der nach Prädilatation auf den Ballonkatheter von Hand montiert wurde. Zur Stentimplantation wurden hohe Drücke ( $>13$  atm) verwendet. Als Begleitmedikation wurde in der Stent-Gruppe initial Warfarin (6/1995), ab Januar 1996 Ticlopidin, Heparin und ASS eingesetzt. Primärer Endpunkt war das Eintreten von MCEs (Tod, Re-MI, CABG, Re-PTCA der Infarktarterie). Die Indikation für eine Re-PTCA mußte durch nachweisbare Re-Ischämie belegt sein.

Die 227 randomisierten Patienten entstammten einer Gesamtzahl von 532 im Studienzeitraum (6/1995 - 3/1997) eingewiesenen Patienten mit AMI. Bei 498 wurde eine sofortige CAG durchgeführt, die bei 452 Patienten zur Entscheidung einer primären PTCA führte. 225 dieser Patienten erfüllten aus verschiedenen Gründen die Einschlußkriterien nicht, in 90% der Fälle waren dies angiographische Kriterien, z. B. zu kleine Infarktarterie. Ein primärer Endpunkt wurde in der PTCA-Gruppe häufiger erreicht als in der Stent-Gruppe (6 vs. 23,  $p=0,0012$ ). Der häufigste



Endpunkt war die Revaskularisation des Zielgefäßes, die bei 19 PTCA-Patienten, aber nur bei 4 Stent-Patienten notwendig wurde ( $p=0,016$ ).

In der italienischen FRESCO-Studie (Antoniucci et al. 1998) wurden Infarktpatienten erst nach optimaler PTCA in eine Stent-Gruppe oder zu keiner weiteren Therapie randomisiert. Die Ein- schlußkriterien waren wie in der Studie von Suryapranata definiert, wobei aber ausdrücklich Patienten im Schock eingeschlossen wurden. Infarktgefäße mußten  $> 2,5$  mm Durchmesser haben. Die randomisierten Patienten entstammten einer Gesamtpopulation von 223 Patienten, bei denen zwischen 1/1996 und 3/1997 aufgrund eines AMI eine primären PTCA durchgeführt wurde. Davon wurden nach Ausschluß nicht erfolgreicher (3) bzw. suboptimaler Prozeduren (70) noch 150 Patienten randomisiert. Es gab keine Altersgrenze. Stent der ersten Wahl war der GR- Stent, der in 87% eingesetzt wurde. Begleitend erhielten alle Patienten Heparin für drei Tage, ASS unlimitiert und Ticlopidin für zwei Monate. Primäre Endpunkte waren MCEs (Tod, Re-MI, TVR aufgrund von Re-Ischämie) nach 6 Monaten, sekundäre Endpunkte waren die an- giographische Restenose- bzw. Reokklusionsrate nach 6 Monaten.

Neun Prozent der Patienten in der Stent- und 28% in der PTCA-Gruppe erreichten einen primären Endpunkt ( $p=0,003$ ). Dieser Unterschied wurde durch die höhere TVR-Rate in der PTCA-Gruppe bedingt (19/75, 25% in der PTCA- vs. 5/75, 7% in der Stent-Gruppe,  $p=0,002$ ). Die kombinierte Reokklusions- und Restenoserate lag in der Stent-Gruppe bei 17% (12/70) und in der PTCA- Gruppe bei 43% (29/68) ( $p=0.001$ ).

#### C.5.2.5.2 Ergebnisse der Metaanalyse

Für die Metaanalyse konnten die Daten aller vier vorliegenden Studien einbezogen werden. In- gesamt umfassen die vier Studien 604 (angiographische Ergebnisse) bzw. 617 Patienten (klinische Ergebnisse).

Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse der Metaanalyse für Stenting bei akutem Myokardinfarkt

	angiographisch		klinisch		
	MLD <sup>1</sup> [mm]*	DS <sup>2</sup> [%]*	Todesfälle [%]	Reinfarkte [%]	MCEs <sup>3</sup> [%]†
Akuter- geb- nisse	+ 0,37 95%-CI 0,29;0,44	- 10,5 95%-CI 0,1;11,98	Stent: 2,3 PTCA: 4,8 OR: 0,48¶ 95%-CI 0,2;1,12	Stent: 1,3 PTCA: 4,5 OR: 0,33¶ 95%-CI 0,13;0,83	Stent: 3,9 PTCA: 13,5 OR: 0,3¶ 95%-CI 0,17;0,52
Follow- up	-	-	-	-	Stent: 11,8 PTCA: 30,5 OR: 0,31¶ 95%-CI 0,21;0,46

<sup>1</sup> MLD = Minimal Lumen Diameter

<sup>2</sup> DS = Durchmesserstenose

<sup>3</sup> MCE = Major Cardiac Events

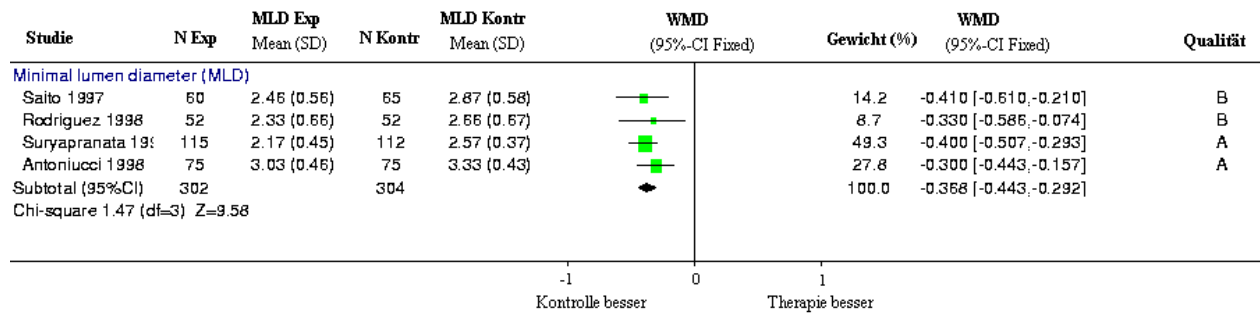
\* Differenz zwischen Stent- und PTCA-Gruppe

¶ Peto-OR: Ein Wert unter 1 bedeutet eine geringere Rate für die Stent-Gruppe

† Beinhaltet: Todesfälle, Reinfarkte, CABG, Re-PTCA bzw. erneute TLR

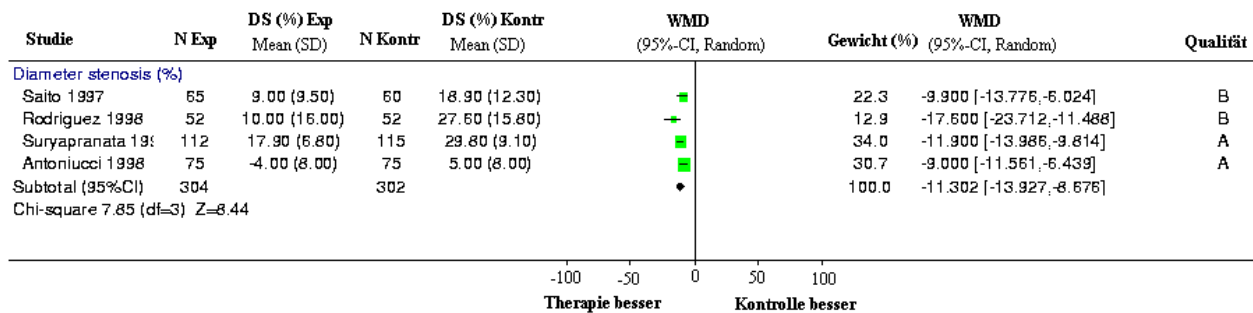
### Akutergebnisse

Der postprozedurale MLD war in der Stent-Gruppe im Durchschnitt um 0,37 mm größer als in der PTCA-Gruppe (95%-CI 0,29;0,44). Die Durchmesserstenose reduzierte sich in der Stent-Gruppe um 10,5% stärker als in der PTCA-Gruppe (95%-CI 0,1;11,98). Klinische Akutereignisse traten in der Stent-Gruppe seltener auf als in der PTCA-Gruppe. In der Stent-Gruppe kam es zu 7/306 (2,3%), in der PTCA-Gruppe zu 15/311 (4,8%) Todesfällen (OR 0,48, 95%-CI 0,2;1,12). Reinfarkte traten bei 4/306 (1,3%) der Patienten mit Stents und bei 14/311 (4,5%) der PTCA-Patienten auf (OR 0,33, 95%-CI 0,13;0,83). Insgesamt kam es zu signifikant weniger Ereignissen in der Stent- als in der PTCA-Gruppe (12/306, 3,9% vs. 42/311, 13,5%; OR 0,3, 95%-CI 0,17;0,52).



Legende:  
 N Exp      Anzahl Patienten in der Stentgruppe  
 N Kontr      Anzahl Patienten in der Kontrollgruppe  
 WMD      Weighted Mean Difference  
 Qualität      A: adäquate Verblindung der Randomisierungsliste, B: unklar

Abbildung 15: Metaanalyse des MLD postprozedural für Stenting bei akutem Myokardinfarkt



Legende:  
 N Exp      Anzahl Patienten in der Stentgruppe  
 N Kontr      Anzahl Patienten in der Kontrollgruppe  
 WMD      Weighted Mean Difference  
 Qualität      A: adäquate Verblindung der Randomisierungsliste, B: unklar

Abbildung 16: Metaanalyse der Durchmesserstenose postprozedural für Stenting bei akutem Myokardinfarkt

### Langzeitergebnisse

Bei den Langzeitergebnissen waren lediglich die klinischen Daten auswertbar. Die Gesamtergebnisrate war in der Stent-Gruppe geringer als in der PTCA-Gruppe, was durch die geringere TVR-Rate in der Stent-Gruppe bedingt war (16/239, 6,7% vs. 48/242, 19,8%; OR 0,32, 95%-CI 0,19;0,54). Gesamt-MCEs: 36/306 (11,8%) in der Stent-Gruppe, 95/311 (30,5%) in der PTCA-Gruppe (OR 0,31, 95%-CI 0,21;0,46).

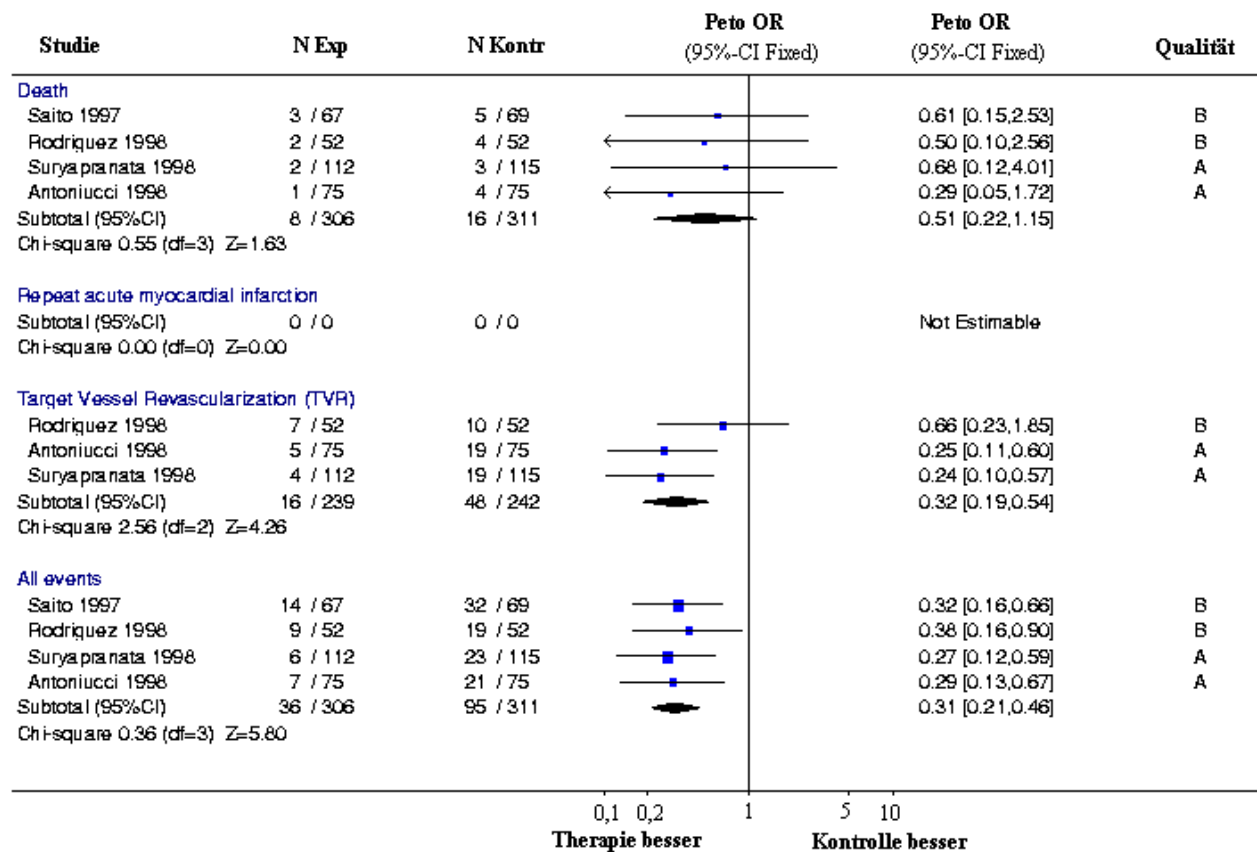


Abbildung 17: Metaanalyse der klinischen Ereignisse nach 6 Monaten für Stenting bei akutem Myokardinfarkt

### C.5.3 Kontextdokumente

Drei aktuelle Kontextdokumente (Richtlinien der DKG,<sup>5</sup> Empfehlungen eines kanadischen Expertenpanels<sup>6</sup> und ein Konsensusdokument des ACC<sup>7</sup>) konnten identifiziert werden, die explizit koronares Stenting berücksichtigen.

#### C.5.3.1 Richtlinien der interventionellen Koronartherapie, herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung

Die Richtlinien der DKG wurden von der Arbeitsgruppe "Interventionelle Kardiologie" dieser Fachgesellschaft erarbeitet und 1998 im Internet veröffentlicht. Die Empfehlungen der Arbeitsgruppe bauen auf früheren Empfehlungen des ACC und der AHA auf und tragen den Charakter von Leitlinien. Angaben zur Methodik der Erstellung fehlen in dem Dokument; es wurde in die Analyse mit einbezogen, weil es die derzeit einzige Leitlinie in Deutschland ist, die koronares Stenting berücksichtigt. Die Leitlinie umfaßt Empfehlungen zur präinterventionellen Diagnostik, Technik und Komplikationen der PTCA, Indikationen, Erfolgsbeurteilung der PTCA, neue Angioplastieverfahren (Laser, Rotablation, Atherektomie), Stentimplantation und prozedurale Aspekte der Katheterinterventionen.

Neben technischen Hinweisen werden auch Empfehlungen zu Indikationen der koronaren Stentimplantation abgegeben. Die Indikationen werden in drei Kategorien eingeteilt:

##### Kategorie A: Gesicherte Indikation

- Patienten mit symptomatischer Dissektion oder Dissektion mit Flußlimitierung nach PTCA
- Patienten nach erfolgloser PTCA

##### Kategorie B: Mögliche (umstrittene) Indikationen

- Bypass-Stenosen
- Typ-C-Dissektion ohne Ischämienachweis aber erhöhtem Okklusionsrisiko
- Restenose nach PTCA

---

<sup>5</sup> Richtlinien der interventionellen Koronartherapie, herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie von R. Erbel, H.J. Engel, W. Kübler, T. Meinertz, K. L. Neuhaus, G. Sauer, B. E. Strauer, T. Bonzel, K. Ewen (<http://www.dgkardiol.de/>; Stand November 1998, publiziert in Z Kardiol 1997;86:1040-63).

<sup>6</sup> Cardiac Care Network of Ontario (Kanada) Expert Panel on Intracoronary Stents, Final Recommendations 1997 (<http://www.ccn.on.ca/publications/stentpan.html>; Stand: August 1998).

<sup>7</sup> Holmes DR, Hirshfeld J, Faxon D, Vlietstra RE, Jacobs A, King III SB. ACC Expert consensus document on coronary artery stents. Document of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 1998;32:1471-82 (siehe auch Anhang IV).

- Patienten mit unbefriedigendem PTCA-Erfolg
- Patienten mit rekanalisierten Gefäßverschlüssen

Kategorie C: Keine empfehlenswerte Indikation

- Gefäßdurchmesser < 2,5 mm
- Typ-A-Stenose und gutes angiographisches Resultat nach PTCA
- suboptimaler Anstieg der koronaren Flußrate nach PTCA
- gutes angiographisches Resultat nach PTCA und Reststenose < 30%

Kategorie D: Keine Indikation

- Patienten mit ungeschützter Hauptstammstenose
- schwierige prästenotische Gefäßverhältnisse

Bei In-Stent-Restenosen soll zunächst die Art der Stenose (mangelnde Stentaufdehnung, Recoil oder Neointimalhyperplasie) geklärt werden, bevor über die Therapie entschieden wird. Neben anderen Therapiemöglichkeiten kann auch eine Stent-in-Stent-Implantation erforderlich werden.

#### **C.5.3.2 Cardiac Care Network of Ontario (Kanada) Expert Panel on Intracoronary Stents**

Ende 1996 wurde ein Expertenpanel in der kanadischen Provinz Ontario vom Cardiac Care Network of Ontario<sup>8</sup> berufen, um im Auftrag der Provinzregierung Empfehlungen zur Kostenübernahme von koronaren Stentimplantationen sowie Anhaltzzahlen für Nutzungshäufigkeiten zu formulieren.

Dem Dokument liegt eine extensive Literatursuche zugrunde, die die Datenbanken Medline und HealthStar (1990 - November 1996), die wichtigsten internationalen Kardiologenkongresse von 1994 - 1996 sowie der HTA-Report von CCOHTA umfaßte. Relevante Studien wurden nach Läsion oder klinischer Kategorie sortiert und an die Panelmitglieder weitergeleitet. Die Experten klassifizierten die Studien nach ihrem Evidenzlevel, extrahierten die Daten und formulierten vorläufige Empfehlungen. Diese vorläufigen Empfehlungen wurden nach einem mehrschrittigen Konsensusverfahren als endgültige Empfehlungen verabschiedet. Die Empfehlungen wurden zwischen Oktober 1996 und Januar 1997 erarbeitet.

---

<sup>8</sup> Das Cardiac Care Network of Ontario ist ein Sachverständigengremium, welches das Gesundheitsministerium der Provinz Ontario hinsichtlich der Koordination der Erwachsenenkardiologie in der gesamten Provinz berät. Siehe auch im Internet unter <http://www.ccn.on.ca/>.

Gegliedert nach Läsionen wurden folgende Empfehlungen formuliert:

- "Favourable lesions" (für PTCA geeignete Läsionen, bei denen ein Erfolg mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist: einzelne, neu aufgetretene Läsionen in großen Gefäßen der Typen A und B1 [vgl. Tab. 3]):
  - Stenting ist indiziert in "favourable lesions", in denen kein Stent-ähnliches Ergebnis erzielt wurde; das schließt auch Läsionen in Gefäßen mit einem Durchmesser > 2,5 mm ein. Läsionen in der proximalen LAD mit geeigneter Morphologie sollten primär Stents erhalten.
- Restenosen
  - Stents sollten bei Restenosen nach PTCA implantiert werden.
- Akuter oder drohender Verschuß
  - Stenting ist bei akuten oder drohenden Verschlüssen nach PTCA indiziert.
- Vena-Saphena-Bypässe
  - Stenting ist als primäre Therapie bei Vena-Saphena-Stenosen indiziert.
- Chronische Verschlüsse
  - Stenting wird empfohlen bei geeigneter Gefäßmorphologie und bei erfolgreicher Durchquerung der Läsion mit dem Führungsdraht.
- Akuter Myokardinfarkt
  - Stenting wird empfohlen, wenn die Läsion auch für die direkte PTCA geeignet ist.
- Weitere Indikationen für Stenting sind:
  - Aorto-ostiale Läsionen, Läsionen in überlebenswichtigen Gefäßen, Hauptstammstenosen bei inoperablen Patienten oder bei geschütztem Hauptstamm.

Auf der Grundlage von Datenerhebungen und Expertenschätzungen wurden Anhaltszahlen für die Stentnutzung als Anteile der durchgeführten PTCAs für diese Subgruppen festgelegt. Zusammenfassend wurde geschätzt, daß Stents bei Einhaltung dieser Empfehlungen bei etwa 55% aller Angioplastien eingesetzt werden können. Die jeweiligen Anteile der Stent-geeigneten Läsionen bezogen auf alle PTCAs sind dabei 15% für "favourable lesions"; 18% für chronische Verschlüsse, Aorto-ostiale Läsionen, Hauptstammstenosen bei inoperablen Patienten und bei geschütztem Hauptstamm; 6% bei Restenosen; 10% bei Vena-Saphena-Bypässen; 2% bei AMI; und 4% bei Läsionen in überlebenswichtigen Gefäßen.

### **C.5.3.3 ACC Expert consensus document on coronary artery stents**

Das ACC-Konsensudokument ist die Aktualisierung eines früheren Expertenstatements (Pepine et al. 1996), das lediglich auf zwei bis dahin abgeschlossene RCTs zurückgreifen konnte.

In dem Dokument finden sich nur unzureichende Angaben zur Methodik. Insbesondere ist die unklar, warum ein Konsensdokument und keine Leitlinie (die in einem stärker formalisierten Verfahren entsteht) verfaßt wurde. Dem Dokument liegt eine systematische, allerdings auf Medline und englischsprachige Literatur beschränkte Recherche zugrunde. Eingeschlossen wurden RCTs (auch abgeschlossene aber noch nicht publizierte) und Beobachtungsstudien, wobei Multizenter-RCTs ein größeres Gewicht gegeben wurde. Die Be- und Auswertung der Literatur erfolgte durch die Mitglieder des Expertenpanels. Konsens zwischen den Experten für die Empfehlungen wurde in einem modifizierten Delphi-Verfahren erzielt. Arbeitsgrundlage für die Arbeit des Expertenkommittees ist ein Manual des ACC, das die Vorgehensweise vorgibt. Das "Technology and Practice Executive Committee" ist für die Einhaltung dieser Kriterien verantwortlich, um die Qualität des Dokuments zu sichern.<sup>9</sup>

Empfehlungen werden für eine Reihe von elektiven Indikationen formuliert:

- Prävention von Restenosen:
  - Stents werden zur Reduktion von Restenoseraten in nativen Koronargefäßen bei fokalen Stenosen (BENESTENT-STRESS-Kriterien) mit ASS und Ticlopidin als Begleitmedikation empfohlen.
- Chronische totale Verschlüsse:
  - Stents sind indiziert, da die längerfristigen Ergebnisse verbessert und Restenoserate reduziert werden.
- Vena-Saphena-Bypass-Stenosen:
  - Stents sind bei Patienten mit fokalen (d. h. nicht diffusen) Läsionen indiziert.
- Restenosen:
  - Stents werden für Patienten mit Restenosen nach PTCA empfohlen. Stenting von In-Stent-Restenosen ist umstritten.
- Kleine Gefäße, lange Läsionen und diffuse Gefäßstenosen:
  - Stents sind bei kleinen Gefäßen < 3 mm nur indiziert, wenn mittels PTCA kein optimales Ergebnis erzielt werden konnte. Stenting von langen Läsionen und diffusen Gefäßstenosen ist umstritten.

Empfehlungen für Notfall-Indikationen:

- Akuter oder drohender Verschuß:
  - Stents sind die Therapie der Wahl in Bailout-Situationen.

---

<sup>9</sup> Nach mündlicher Auskunft von Grace Ronan, American College of Cardiology, 6. 1. 1999.



Für "Unfavourable lesions" (Bifurkationsläsionen, Ostiumstenosen, Hauptstammstenosen) sowie für akuten Myokardinfarkt werden aufgrund unzureichender Evidenz keine Empfehlungen abgegeben.

## C.6 Diskussion

Insgesamt konnten für diese Übersicht Daten aus 18 RCTs aus 21 Publikationen ausgewertet werden. Für die vier untersuchten Indikationsbereiche liegen damit Erfahrungen mit 4590 randomisierten Patienten vor, das Follow-up umfaßt eine Spannbreite von 6 bis 33 Monaten. Die meisten Patienten wurden in Multizenter-Studien randomisiert, an denen auch zahlreiche deutsche Zentren beteiligt waren. Allerdings wurden die bisher vorliegenden RCTs überwiegend in akademischen Zentren und Katheterlabors mit hohem Patientenaufkommen durchgeführt. Alle Studien vergleichen Stenting gegen den bisherigen Standard PTCA; bisher liegen noch keine Studien vor, die Stenting mit CABG vergleichen, obgleich einige RCTs hierzu begonnen sind.

### C.6.1 Methodik

Die Qualität der eingeschlossenen RCTs war aufgrund der stark variierenden Berichtsqualität nicht in allen Fällen eindeutig einzuschätzen. Unklar waren die Angaben insbesondere zum Methodenteil, und zwar in bezug auf Berechnungen der statistischen Trennschärfe (Power), Güte des Randomisierungsverfahrens und Follow-up-Raten in den Therapiearmen. Angaben zur Powerkalkulation fehlten bei 9/19 (47%) der Studien, Details zum Randomisierungsverfahren fehlten sogar bei 11 der 19 Studien (58%).

Die statistische Trennschärfe (Power) ist unter anderem bei der Interpretation negativer Studienergebnisse von Bedeutung. In einer Analyse von Moher et al. (1994) von allen RCTs, die in den Jahren 1975, 1980, 1985 und 1990 in drei bedeutenden Zeitschriften (JAMA, NEJM, Lancet) publiziert wurden, wiesen 27% negative Ergebnisse auf. Lediglich bei einem Drittel der negativen Studien fanden sich Angaben zur Berechnung der statistischen Trennschärfe. Für dichotome und kontinuierliche Outcomes hatten nur 16 bzw. 36% dieser Studien ausreichende statistische Trennschärfe (80%), um eine relative Differenz von 25 bzw. 50% nachzuweisen. Es kann daher bei Studien mit negativen Ergebnissen, die keine Angaben zur Berechnung der statistischen Trennschärfe berichten, nicht ausgeschlossen werden, daß es sich um falsch-negative Ergebnisse handelt. Dies könnte zum Beispiel bei den Studien von Bilodeau et al. (1997 & 1998), Rodríguez et al. (1998) und Sato et al. (1995) der Fall sein. Ein weiteres Problem von Studien mit multiplen Outcomes besteht auch darin, daß die Kalkulation der statistischen Trennschärfe in der Regel auf nur einen Endpunkt bezogen ist (bei Stent-Studien beispielsweise auf den Nachweis reduzierter Restenoseraten), aber bezogen auf andere Endpunkte (z. B. Mortalität und Herzinfarkte, die wesentlich seltener auftreten) nicht genügend statistische Trennschärfe (Power) besitzen.

Generell kann die Evidenzlage jedoch als gut bezeichnet werden. Dies liegt zum einen daran, daß sich der RCT als Standard der Evaluation dieser Technologie offenbar durchgesetzt hat; im Laufe der nächsten zwei Jahre sind die Ergebnisse von zahlreichen weiteren RCTs zu erwarten (siehe Anhang I). Andererseits sind die Studienprotokolle (Endpunkte, Begleitmedikation, angiographische Meßverfahren) vergleichsweise einheitlich, so daß eine gute Vergleichbarkeit zwischen den meisten Studien besteht.

Alle Studien vergleichen Stenting mit zum Teil unterschiedlichen Stenttypen (vorwiegend PS- und GR-Stents) mit konventioneller PTCA. Seit etwa 1996 wurde aufgrund der Studien von Colombo et al. (1995) und Schömig et al. (1996) das Vorgehen bei elektiven Stentimplantationen dahingehend modifiziert, daß mit höheren Dilatationsdrücken gearbeitet und auf aggressive Antikoagulationsregime zugunsten von Ticlopidin verzichtet wird. Dies hat zu einer drastischen Senkung von subakuten Stentthrombosen einerseits und zu einer Reduktion von Komplikationen der Einstichstelle und von Schlaganfällen andererseits geführt. Diese Änderungen scheinen sich aber nicht gravierend auf die Langzeitergebnisse des Stenting (z. B. MCEs, angiographische Restenoserate, MLD) ausgewirkt zu haben, da sich diesbezüglich kein systematischer Unterschied bei diesen Outcomes bemerkbar macht.

Es gibt auch Diskussionen darüber, ob die bei vielen Studien niedrigeren Dilatationsdrücke in der PTCA-Gruppe und die Ticlopidin-Gabe ausschließlich an die Patienten der Stentgruppe nicht zu den besseren Ergebnissen der Stents beigetragen haben (vgl. z. B. Bittl, 1995, Adelman, 1997). Schließlich ist in den meisten Studien unklar, inwieweit der Stentimplantation eine Vordehnung, und wenn, mit welchen Dilatationsdrücken vorausgegangen ist. Eine weitere wichtige Frage, die nicht in den vorliegenden RCTs adressiert ist, betrifft das Management von Restenosen. Es gibt Hinweise aus Beobachtungsstudien darauf, daß Restenosen nach PTCA sicher und effektiv mit Re-PTCA behandelt werden können, während Restenosen in Stents bei der Redilatation ein erhöhtes Komplikationsrisiko in sich bergen (Schwartz 1995).

In allen vorliegenden RCTs werden als klinische Endpunkte Kombinationen aus einer Reihe von möglichen Ereignissen (MCEs) definiert. Hierzu gehören in der Regel Todesfälle, CABGs, Re-PTCAs, Infarkte bzw. Re-Infarkte. Dies liegt darin begründet, daß die erreichbaren Patientenzahlen nicht ausreichen, um statistisch verwertbare Aussagen zu den einzelnen Endpunkten zu erzielen. Eine wichtige Implikation dieses Vorgehens ist, daß patientenrelevante Outcomes, wie zum Beispiel der Symptomstatus, dadurch oft nicht erfaßt werden. Bei den bisher durchgeführten Studien spielte auch die Lebensqualität der Patienten keine Rolle. Im Vordergrund standen Aspekte der Sicherheit und Wirksamkeit der angewandten Techniken.

## C.6.2 Ergebnisse

Im folgenden werden die Ergebnisse für die im Review behandelten Indikationen getrennt diskutiert.

### C.6.2.1 Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen der Koronargefäße und stabiler AP

Die ursprüngliche Zielsetzung bei der Einführung von Stents bei neu aufgetretenen Stenosen der Koronargefäße war es, die Ergebnisse der PTCA zu verbessern, was sich vor allem auf die Reduktion der Restenoseraten bezog. Deshalb war die (angiographische) Restenoserate bei den meisten der bisher vorliegenden RCTs einer der primären Endpunkte bzw. die Grundlage der Kalkulation der statistischen Trennschärfe. Die Restenoserate der PTCA bei elektiven Indikationen liegt bei etwa 35-40% (Task Force of the European Society of Cardiology 1997). Weiterhin erhoffte man sich von Stents eine Reduktion der Rate akuter Verschlüsse während oder nach der PTCA, einer gefürchteten Komplikation, meist auf der Basis einer durch die Aufdehnung verursachten Dissektion. Zusätzlich kommt es durch die elastischen Rückstellkräfte der aufgedehnten Arterie zu einem postprozeduralen Lumenverlust von bis zu 50%, der ebenfalls durch Stents geringer ausfallen sollte (Haude et al. 1993). Stenting etablierte sich daher zuerst in Notfallsituationen während der PTCA als sogenanntes Bailout-Stenting.

Vielversprechende Ergebnisse aus nicht-experimentellen Studien zeigten auch einen positiven Effekt auf die späte Restenoserate nach Stenting im Vergleich zur konventionellen PTCA, was zum Design der STRESS- und BENESTENT-Studien führte (Haude et al. 1993, Fischman et al. 1994; Serruys et al. 1994).

Hinsichtlich der Restenoserate nach 6 Monaten erweist sich Stenting der PTCA als überlegen. In der Metaanalyse wurde für alle Studien (außer der STRESS II-Studie) eine Reduktion nach 6 Monaten von rund 36% auf 26% ermittelt, wobei allerdings nur die Studien signifikante Ergebnisse aufwiesen, die den PS-Stent verwendeten. In der Studie von Eeckhout et al. (1996) waren Restenosen in der Stentgruppe (mit dem Wiktor-Stent) sogar tendenziell häufiger; allerdings war die Patientenzahl mit 42 in jeder Gruppe relativ gering, so daß es sich auch um ein Zufallsphänomen gehandelt haben kann. In kleinen Studien kann es trotz adäquater Randomisierung zur Ungleichverteilung von Risiken kommen, die in unerwarteten Ergebnissen resultieren können (Ioannidis & Lau 1997). In der STRESS-Studie (Fischman et al. 1994) war die Follow-up-Rate in der PTCA-Gruppe um 9% niedriger als in der Stentgruppe, was die Möglichkeit eines Bias zugunsten des Stenting nicht ausschließt.

Nach der Publikation der BENESTENT II-Studie (Serruys et al. 1998) muß die Aussagekraft des angiographischen Follow-up neu diskutiert werden, was sich vor allem auf die durch die Angiographie induzierten Revaskularisationen bezieht. In dieser Studie wurden in jeder Gruppe die Hälfte der Patienten in angiographisches und klinisches vs. nur klinisches Follow-up subrandomisiert. Damit sollte der Einfluß des spontanen Verhaltens der Kardiologen auf Therapieentscheidungen getestet werden, um möglichst realitätsnahe Ergebnisse zur vergleichenden Wirksamkeit der zwei Therapiestrategien zu erhalten. Wie bereits unter 5.2.1.1 beschrieben, wurden Reinterventionen bei Stent-Patienten mit angiographischem Follow-up 2,5 mal so häufig durchgeführt wie bei Stent-Patienten mit alleinigem klinischen Follow-up. Auch bei den PTCA-Patienten wurden Reinterventionen in der Gruppe mit angiographischem Follow-up häufiger durchgeführt als mit nur klinischem Follow-up, allerdings nur 1,5 mal so häufig. Der Anteil tatsächlicher Restenosen lag in der Stent- niedriger als in PTCA-Gruppe, woraus auf eine niedrigere Reinterventionsschwelle in der Stentgruppe mit angiographischem Follow-up geschlossen werden kann. Andererseits war die absolute Reinterventionsrate in der PTCA- deutlich höher als in der Stentgruppe mit nur klinischem Follow-up. Dieses Phänomen wurde von den Autoren darauf zurückgeführt, daß ein vorhandener Stent zu einem höheren Sicherheitsgefühl führe und eine durchgeführte PTCA das Wissen um die relativ hohe Restenoserate die Reinterventionsschwelle erniedrige.

Die Konsequenz aus diesen Befunden sollte laut den Autoren darin bestehen, die Studienprotokolle so zu modifizieren, daß Reinterventionen nur nach strikten (klinischen) Kriterien im voraus festgelegt werden und im konkreten Fall nach einer Online-Konsultation der angiographischen Befunde mit der Studienzentrale bestätigt werden. Vergleicht man die in der BENESTENT II-Studie präsentierten Kaplan-Meier-Kurven für ereignisfreies Überleben, dann fällt auf, daß die Kurven für die verschiedenen Formen des Follow-up bis zu einem halben Jahr weitgehend parallel verlaufen, in der PTCA-Gruppe treten etwa 8% mehr klinische Endpunkte auf. Erst ab einem Follow-up von einem halben Jahr weichen die Kurven für alle Patienten und für die Patienten mit rein klinischem Follow-up stärker voneinander ab. In den Gruppen mit angiographischem Follow-up steigen die Reinterventionsraten nach einem halben Jahr steil an, bleiben aber weiterhin parallel und nach einem Jahr ist die Differenz nicht statistisch signifikant, die absolute Differenz beträgt rund 3%. Ähnliche Anstiege in den klinischen Ereignissen aufgrund von erhöhten Interventionsraten zum Zeitpunkt des angiographischen Follow-up finden sich auch in der BENESTENT-I- und in der STRESS-I-Studie (Serruys et al. 1994; Macaya et al. 1996; George et al. 1998). Dies stützt die These der nicht klinisch- sondern angiographie-induzierten Indikation zur Reintervention. Das Problem wird durch den nicht blinden Charakter der Studien noch verstärkt.

Daten aus einer retrospektiven Analyse aller 12.000 Patienten, bei denen zwischen 1980 und 1994 in der kardiologischen Abteilung der Emory University in Atlanta/USA eine PTCA durchgeführt wurde, zeigen, daß angiographische Restenosen nur bei 30% aller Patienten ohne klinische Symptome, aber bei 87% der Patienten mit entsprechender Symptomatik vorlagen. Restenosen gingen in diesem Kollektiv mit einer Mortalität von 1% einher, 3% erlitten einen Herzinfarkt, 3,6% wurden operiert und bei 13% wurde eine Re-PTCA durchgeführt. Von den Patienten, bei denen ein angiographisches Follow-up durchgeführt wurde, hatten 36% kein klinisches Ereignis (Weintraub et al. 1998). Diese Daten zeigen, daß angiographisches Routine-Follow-up, das nicht durch klinische Symptomatik getriggert ist, zu unnötigen Untersuchungen und dadurch auch unnötigen Kosten führt.

Hinsichtlich anderer klinisch relevanter Endpunkte (Tod, AMI, CABG) finden sich keine Unterschiede zwischen Stent- und PTCA-Gruppen, und zwar sowohl für akute wie für Langzeitergebnisse. Es kann also gefolgert werden, daß Stenting tatsächlich zu einer verringerten Reinterventionsrate in Verbindung mit einer geringeren angiographischen Restenoserate führt (Evidenzgrad II), wobei allerdings die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, daß zumindest ein Teil der geringeren Reinterventionen durch einen Untersucherbias bedingt ist.

Inwiefern der Stenttyp einen Einfluß auf die Restenose- bzw. die Reinterventionsrate hat, muß offen bleiben, da widersprüchliche Untersuchungsergebnisse vorliegen. So zeigen die Studien von Eeckhout et al. (1996) mit dem Wiktor-Stent und von Bilodeau et al. (1997/8) mit dem Wallstent (und Dilatationsdrücken  $> 14$  atm), im Gegensatz zu den mit dem PS-Stent durchgeführten Studien, keine Unterschiede zwischen der Stent- und der PTCA-Gruppe im Follow-up hinsichtlich Reinterventions- und Restenoseraten (Evidenzgrad II). Es liegen erst wenige RCTs vor bzw. sind in der Rekrutierungsphase, die verschiedene Stenttypen direkt miteinander vergleichen. Ein deutscher multizentrischer RCT (Dirschinger et al. 1998) vergleicht fünf verschiedene Stents (PS, NIR, Pura A, ID und ACS) direkt miteinander. Die bisher publizierten Akutergebnisse zeigen bei unterschiedlichen Erfolgsraten, bedingt durch die unterschiedliche Plazierbarkeit in den Zielläsionen, keine Unterschiede in den MCEs und Okklusionsraten. In der SMART-Studie werden der AVE- und der PS-Stent bei neuauftretenden Läsionen miteinander verglichen. Die Akutergebnisse zeigen vergleichbare prozedurale Erfolgsraten aber bessere angiographische Ergebnisse für den AVE-Stent. Die klinischen und angiographischen Langzeitergebnisse zeigten aber eine Äquivalenz zwischen den beiden Stents (Heuser et al. 1997; Topol & Serruys 1998). In der ACSSENT-Studie wurden das ACS MULTI-LINK Stent-System und der PS-Stent ebenfalls bei nativen Läsionen miteinander verglichen. Hier zeigten sich innerhalb der ersten 30 Tage weniger MCEs mit dem ACS-Stent als mit dem PS-Stent, die

Langzeitergebnisse unterschieden sich nicht signifikant (Baim et al. 1997). Zwei bereits 1994 bzw. 1995 publizierte RCTs vergleichen den PS-Stent mit jeweils dem Wiktor- und dem Strecker-Stent in Bailout-Situationen (Reifart et al. 1994; Goy et al. 1995). Beide Studien fanden keinen signifikanten Unterschied sowohl in den angiographischen wie in den klinischen akuten und Langzeitergebnissen zwischen den Stents. Ob nun die beiden Studien, in denen der Wiktor- und der Wallstent mit PTCA verglichen werden, zufällig oder aufgrund von Eigenschaften der Stents schlechtere Ergebnisse als der PS-Stent lieferten, kann anhand der vorliegenden Daten nicht entschieden werden. Eine weitere Äquivalenzstudie, die den PSS mit dem GR II-Stent vergleicht, zeigte hingegen bessere angiographische und klinische Resultate für den PSS (Topol & Serruys 1998). Im übrigen könnte auch die Vermutung zutreffen, die Ruygrok & Serruys (1996) zum Ausdruck brachten: "Although niches for particular stents are evolving, the advantage of one stent over another may never be defined scientifically, and it is likely that market forces will be a major determinant of clinical choice." Hinzu kommt noch die Frage der Sinnhaftigkeit multipler Vergleiche, da sich die Stentdesigns schneller ändern als Vergleichsstudien durchgeführt werden können.

Angiographische Outcomes favorisieren in der Regel Stents, sowohl hinsichtlich der Akutergebnisse wie auch der Langzeitergebnisse. Der mittlere MLD ist in allen berücksichtigten RCTs postprozedural in der Stentgruppe deutlich größer als in der PTCA-Gruppe. Im Langzeit-Follow-up ist dieses Bild weniger konsistent, insgesamt ist der MLD in der Stentgruppe nur noch marginal größer als in der PTCA-Gruppe. Bei der Durchmesserstenose ist das bessere Ergebnis in der Stentgruppe postprozedural ebenfalls deutlich besser und relativiert sich im Follow-up. Akut beträgt die Differenz rund 12%, nach 6 Monaten nur noch rund 6%. Die Gerüstfunktion des Stents vermindert das von der Angioplastie her bekannte Phänomen der elastischen Rückstellung der aufgedehnten Gefäße ("elastic recoil"). Quantitative angiographische Messungen von PTCA- und Stentergebnissen bei den gleichen Patienten konnten nachweisen, daß durch PS-Stents die elastische Rückstellung auf ein Minimum reduziert wird (Haude et al. 1993). Eeckhout et al. (1996) führten ihre Studienergebnisse unter anderem darauf zurück, daß die elastische Rückstellung durch den Wiktor-Stent weniger stark reduziert wird als durch den PS-Stent.

Diese Unterschiede sind relativ gering und sind außerdem als Surrogatendpunkte zu betrachten, da sie nicht die Outcomes von Interesse für die Patienten (z. B. Morbidität, Mortalität, Lebensqualität) darstellen. Eine signifikante Verbesserung der Symptomatik der Patienten entsprechend der Klassifikation nach der CCS (vgl. Tab. 2) konnte in der BENESTENT-I-Studie nicht nachgewiesen werden (Serruys et al. 1994; Macaya et al. 1996), in der BENESTENT-II-Studie waren tendenziell weniger Patienten nach Stenting der Klasse III zugeordnet (Serruys et al. 1998). Allerdings kann der angiographische Erfolg, insbesondere der postprozedurale MLD, auch als

Prädiktor für spätere Restenosen, und somit als Ersatzendpunkt für den klinischen Erfolg, aufgefaßt werden. Hierbei soll die Technik (also PTCA oder Stent) selbst nicht der entscheidende Faktor sein, sondern das Erzielen des größtmöglichen postprozeduralen MLD (Fischman et al. 1994).



Die im Rahmen dieser Übersicht durchgeführte Metaanalyse kommt zu Ergebnissen in der gleichen Größenordnung wie eine frühere Metaanalyse, die klinische Outcomes der BENESTENT-, STRESS- und START-Studien zusammenfaßte (Masotti et al. 1997). Eine weitere Metaanalyse auf der Basis von 16 RCTs liegt bisher nur als Abstrakt vor und kann daher nicht zum detaillierten Vergleich herangezogen werden (Kong et al. 1998). Die darin präsentierten Ergebnisse stimmen aber ebenfalls mit den in der hier vorgelegten Metaanalyse ermittelten Effektschätzern überein.

Um die Validität der durchgeführten Metaanalyse einzuschätzen, wäre es zunächst wichtig zu wissen, ob alle verfügbaren RCTs einbezogen wurden. Hierzu wurde kürzlich ein Test vorgeschlagen, mit dem mit Hilfe einer Regressionsberechnung ein möglicher Publikationsbias abgeschätzt werden kann (Egger et al. 1997). Der Test wurde jedoch in dieser Übersicht nicht angewendet, weil durch die extensive Suche ein solcher Bias weitgehend reduziert worden sein dürfte. Wichtiger ist die Frage nach der Heterogenität zwischen den Studien, die vor allem bei den angiographischen Ergebnissen die Anwendung von Random Effects-Modellen notwendig machte. Diese Heterogenität dürfte teilweise auf die unterschiedliche Verteilung der Lokalisationen der Stenosen in den einzelnen Studien mit resultierenden unterschiedlichen mittleren RDs zurückzuführen sein. Eine Aufteilung der einzelnen Studienergebnisse nach Lokalisation wäre demnach wünschenswert, um die Heterogenität zu reduzieren. Hierzu lagen allerdings keine Daten vor. Eine weitere Möglichkeit, Heterogenität zu reduzieren, wäre die Stratifizierung der Studien nach dem Gefäßdurchmesser, wie ansatzweise in der STRESS-II-Studie durchgeführt (Savage et al. 1998). Dies wäre auch schon deshalb von Bedeutung, weil nach Schätzung der Autoren der STRESS-II-Studie rund die Hälfte aller koronaren Interventionen an Gefäßen < 3 mm Durchmesser vorgenommen wird.

#### **C.6.2.2 Elektives Stenting bei Restenosen nach Angioplastie**

Die Studie von Erbel et al. (1998) kommt zu dem Schluß, daß Stenting für Patienten mit symptomatischen Restenosen nach primärer Angioplastie empfohlen werden kann. Die angiographische Restenoserate nach 6 Monaten konnte mit dem PS-Stent auf etwa 10% reduziert werden. Die in dieser Studie häufigen Blutungskomplikationen, bedingt durch die aggressive Antikoagulation (die Studie lief von 1991 bis 1996), sind durch die moderne Begleitmedikation nicht mehr zu erwarten.

Die Studie hat jedoch einige Limitationen, die zu diskutieren sind. Leider werden in der Studie keine Angaben zur Gesamtzahl der Patienten mit Restenosen gemacht, die für einen Einschluß in die Studie überprüft wurden. Deshalb sind Aussagen zur Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse

problematisch. Details zur Randomisierung fehlen, insbesondere ob die Randomisierungsliste tatsächlich verborgen war. Allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede in den Charakteristika der Studiengruppen, so daß von einer adäquaten Randomisierung ausgegangen werden kann. Abgesehen von einer höheren TVR-Rate in der PTCA-Gruppe (und der höheren Rate an antikoagulationsbedingten Blutungskomplikationen in der Stentgruppe) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die höhere Rate an subakuten Thrombosen in der Stentgruppe führte zu einer höheren absoluten Zahl klinisch relevanter Komplikationen in dieser Gruppe, die allerdings im Vergleich nicht statistisch signifikant war.

Die Studie von Erbel et al. (1998) ist der bisher einzige veröffentlichte RCT zu dieser Fragestellung. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten zu 80% eine stabile AP und zwei Drittel hatten eine Eingefäßerkrankung. Angaben zur LV-EF liegen nicht vor, der hohe Anteil von Patienten mit stabiler AP legt aber einen überwiegend guten Gesundheitszustand der Patienten nahe. Ob aus diesem Patientengut auf einen ähnlich positiven Effekt bei schwerer erkrankten Patienten geschlossen werden kann, ist unklar. Hierfür wären weitere Studien mit breiter angelegten Einschlusskriterien notwendig.

### **C.6.2.3      Elektives Stenting bei neu aufgetretenen Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen**

Für diese Indikation liegt bisher ein voll publizierter RCT vor (Savage et al. 1997). Das Studienprotokoll der SAVED-Studie war ähnlich wie in den BENESTENT- und STRESS-Studien. Primäre Endpunkte waren die angiographische Restenose bzw. klinisch MCEs. Für diese Studie gelten demnach ähnliche Einschränkungen wie für die RCTs bei nativen Stenosen hinsichtlich der Aussagekraft. Die Restenoseraten waren nicht signifikant unterschiedlich, MCEs wurden weniger häufig in der Stent- als in der PTCA-Gruppe erreicht. Der Unterschied kam durch eine höherer TLR-Rate in der PTCA-Gruppe zustande. Die Restenoseraten lagen mit 37% (Stentgruppe) und 46% (PTCA-Gruppe) jedoch deutlich über denen der RCTs bei neuauftretenden Stenosen. Da der RCT nicht verblindet durchgeführt werden konnte, besteht die Möglichkeit von Bias hinsichtlich der Entscheidung zur Revaskularisation. Diese Möglichkeit wurde von den Autoren allerdings ausgeschlossen, da der Anteil von Patienten, die nach der Follow-up-Angiographie mit Verdacht auf Restenose revaskularisiert wurden, in beiden Gruppen gleich groß war (rund 60%).

Diese Indikation ist von zunehmender Bedeutung, da sich die Zahl der durchgeführten Bypass-Operationen in den letzten Jahren stark erhöht hat. Es wird geschätzt, daß innerhalb von 10 Jahren rund die Hälfte aller Bypässe relevante Stenosen oder totale Verschlüsse aufweisen. PTCA oder Stenting werden als risikoärmere Alternative zu einer zweiten Bypass-Operation angesehen.

Allerdings sind die Ergebnisse der PTCA in stenotischen Bypässen schlechter als in neu aufgetretenen Stenosen. Mit der SAVED-Studie erhoffte man sich eine Verbesserung der PTCA-Ergebnisse durch Stenting (Savage et al. 1997).

Die vorliegende Studie zeigt eine Reduktion der Revaskularisationsrate in der Stentgruppe gegenüber der PTCA-Gruppe (Evidenzgrad II). Insgesamt ist die Evidenzlage für diese Indikation jedoch sehr viel schlechter als bei den übrigen hier untersuchten Indikationen. Beispielsweise liegen keine Ergebnisse über die Langzeiteffekte von Stents in Bypässen vor. Histologische Untersuchungen zeigen für den Wallstent nach wenigen Monaten aggressives Intimawachstum, thrombotische Ablagerungen und atherosklerotische Veränderungen (Kaufmann & Meier 1997). Insbesondere konnte bisher nicht demonstriert werden, ob Stenting gegenüber PTCA zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik oder zu einem längeren Überleben führt.

#### **C.6.2.4 Elektives Stenting von chronischen Verschlüssen der Koronararterien**

Versuche, chronisch verschlossene Koronararterien mit Hilfe der PTCA zu rekanalisieren, sind durch Reokklusionsraten bis 40%, hohe Restenoseraten bis über 70% bei prozeduralen Erfolgsraten zwischen 50 und 80% gekennzeichnet. Obwohl das Komplikationsrisiko für die Rekanalisation als gering gilt, sind diese hohen Restenose- und Reokklusionsraten unbefriedigend. Von Stents erhofft man sich eine starke Reduktion der Restenosen und Reokklusionen (Sirnes et al. 1996).

Die bisher vorliegenden RCTs, die Stenting mit PTCA bei chronischen Verschlüssen vergleichen, sind hinsichtlich der Berichtsqualität und der eingeschlossenen Patienten vergleichsweise heterogen. Es gibt beispielsweise keine international gültige Übereinkunft darüber, ab wann ein Verschuß als "chronisch" zu bezeichnen ist. Die verwendete Zeitspanne liegt zwischen 3 Tagen und > 4 Wochen. Diese Situation spiegelt sich auch in den vorliegenden Studien wider. Die Einschlusskriterien für die einzelnen Studien waren dementsprechend heterogen. Patienten wurden nach einer Verschußzeit von mindestens 3 Tagen (Hancock et al. 1998) bis zu 28 Tagen (Höher et al. 1998) in die Studien aufgenommen. Eine bedeutsame Quelle für Heterogenität ist demnach die geschätzte tatsächliche Dauer der Okklusionen. Diese rangierte in den einzelnen Studien von durchschnittlich 9 Wochen bis zu 9 Monaten. Die Implikationen dieser Unterschiede sind allerdings unklar.

Neben diesen Limitationen zeigen die Studien auch methodische Schwächen. In der SPACTO-Studie waren zum Zeitpunkt der Randomisierung der RD und die Durchmesserstenose in der Stentgruppe signifikant größer als in der PTCA-Gruppe, was möglicherweise zu einem Bias

zugunsten der Stentgruppe geführt hat. Die angiographische Follow-up-Rate in dieser Studie betrug lediglich 79%. In der Studie von Hancock et al. (1998) wurden die angiographischen Meßwerte retrospektiv von nicht verblindeten Untersuchern und auch nicht mit einer "automatic edge detection" vorgenommen, was ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse, zumindest aber zu einer verminderten Vergleichbarkeit mit anderen Studien, geführt haben könnte.

Mit Ausnahme der SPACTO-Studie wurden Patienten mit Flußraten von TIMI 0 oder 1 in der verschlossenen Arterie aufgenommen. In der SPACTO-Studie wurden nur Patienten mit totalen Verschlüssen (TIMI 0) randomisiert. In der Studie von Hancock et al. (1998) hatten rund 30% der Patienten in den letzten 3 - 14 Tagen vor Einschluß in die Studie einen Herzinfarkt erlitten, für die anderen Studien fehlen diese Angaben. In der GISSOC-Studie (Rubartelli et al. 1998) waren zu Studienbeginn etwa 55% den CCS-Klassen I-II zugeordnet, in der SICCO-Studie nur rund 22% (Sirnes et al. 1996).

Eine Gemeinsamkeit dieser RCTs besteht darin, daß die Patienten erst nach erfolgreicher Rekanalisation und nach zufriedenstellendem PTCA-Ergebnis (d. h. in der Regel TIMI-Fluß 2 oder 3 und Durchmesserstenose <50%) der Stenose randomisiert wurden, und zwar zu Stent oder keiner weiteren Therapie.

Die in der Metaanalyse gepoolten Ergebnisse zeigen eine Überlegenheit des Stents hinsichtlich der angiographischen Parameter MLD und DS postprozedural und nach 6 Monaten. Deutlich besser sind auch die Reokklusions- und Restenoseraten nach Follow-up in der Stentgruppe (Evidenzgrad II), wobei die Restenoserate nach Stenting mit rund 30% im Vergleich zum Stenting von nativen Stenosen relativ hoch ist. Die klinischen Langzeitergebnisse sind allerdings, mit Ausnahme der nur marginal besseren Re-PTCA-Rate, nicht unterschiedlich. Welche Befunde eine erneute Revaskularisation konkret auslösten, ist bei den vorliegenden RCTs nicht klar beschrieben. Hancock et al. (1998) berichten beispielsweise, daß 80% der Reokklusionen asymptomatisch waren, also bei nur klinischem Follow-up nicht aufgefallen wären. Daraus kann gefolgert werden, daß in dieser Studie Revaskularisationen möglicherweise alleine aufgrund des angiographischen Befundes durchgeführt wurden.

Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik demonstrierte als bisher einzige Studie die SPACTO-Studie. Patienten in der Stentgruppe verbesserten sich in der CCS-Klasse um durchschnittlich 1,3 Punkte, in der PTCA-Gruppe lediglich um rund 0,3 Punkte ( $p < 0,01$ ). In dieser Studie sind aber die Gruppen hinsichtlich der angiographischen Parameter nicht balanciert gewesen, was auf Schwächen bei der Randomisierung hinweisen könnte. Allerdings dürften die Studien zur Detektion von Unterschieden in der Symptomatik auch zu wenig statistische Trennschärfe (Power) haben.

### **C.6.2.5 Notfall-Stenting bei akutem Myokardinfarkt**

Ähnlich wie bei den bisher diskutierten Indikationen für koronares Stenting ist auch nach PTCA bei AMI mit einer hohen Reokklusions- bzw. Restenoserate zu rechnen. Antoniucci et al. (1998) geben nach erfolgreicher PTCA Re-Ischämieraten aufgrund von Restenosen oder Reokklusionen der Infarktarterie von  $> 50\%$  nach einem halben Jahr an. MCEs treten im gleichen Zeitraum in bis zu 30% der Fälle auf. Der primäre Einsatz von Stents bei AMI wird auch hier mit der Erwartung der Reduktion dieser Raten in Verbindung gebracht.

Die Studienprotokolle der vorliegenden vier RCTs sind relativ homogen, wobei allerdings einschränkend festzustellen ist, daß das Vorgehen vor der Randomisierung nur in der PASTA-Studie (Saito et al. 1997) und in der Studie von Antoniucci et al. (1998) eindeutig beschrieben ist. Bei Saito et al. wurden die zum Stenting vorgesehenen Läsionen für mindestens 30 Sekunden und einem Druck von 8 atm. prädilatiert. In der Studie von Antoniucci et al. wurden die Patienten erst nach optimaler PTCA randomisiert, in eine Stentgruppe und in eine Gruppe ohne weitere Therapie. In den Studien von Suryapranata et al. (1998) und in der GRAMI-Studie muß aufgrund der Beschreibung von einer Prädilataion mit einem PTCA-Ballon vor dem Stenting ausgegangen werden.

Die prozedurale Erfolgsraten waren in allen Studien mit 94 - 99% hoch, initial konnte mit beiden Verfahren eine vergleichbare Rate an wiedereröffneten Gefäßen mit TIMI 3-Fluß erzielt werden. Die akuten klinischen Ergebnisse sind in der Stentgruppe seltener, insbesondere kommt es tendenziell zu weniger Re-Infarkten im Vergleich zur PTCA-Gruppe (Evidenzgrad II). Dies scheint vor allem darauf zurückzuführen zu sein, daß Stents wirksam vor Dissektionen schützen (Antoniucci et al. 1998). Die klinischen Langzeitergebnisse favorisieren Stents gegenüber der PTCA bei AMI aufgrund der MCE-Rate in der Stentgruppe (Evidenzgrad II). Ähnlich wie bei den bisher schon beschriebenen Indikationen, trug auch bei dieser Indikation die Revaskularisationsrate wesentlich zum besseren klinischen Langzeitergebnis in der Stentgruppe gegenüber der PTCA-Gruppe bei.

### **C.6.2.6 Sonstige Indikationen**

Es gibt einige weitere mögliche Indikationen für die Stentimplantation. Hierzu gehören Stenting bei Herztransplantierten mit Transplantat-Vaskulopathie und Stenting von Hauptstammstenosen. Weitere derzeit diskutierte Indikationen sind Stenting von langen Läsionen und Stenosen kleiner Gefäße (Kaufmann & Meier 1997).

Für einige dieser Fragestellungen wurden RCTs durchgeführt, deren Ergebnisse aber noch nicht vorliegen. Für das Stenting von Stenosen bei Herztransplantierten gibt es Evidenz aus einer Beobachtungsstudie, daß Stents ohne erhöhtes Komplikationsrisiko implantiert werden können und im Vergleich zur PTCA die angiographischen Ergebnisse akut und mittelfristig verbessern können (Heublein et al. 1997). Für keine dieser Indikationen liegt jedoch genügend Evidenz für eine valide Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

Ein zunehmendes Problem stellen In-Stent-Restenosen dar. Die Restenoserate nach Stenting bei elektiven Indikationen nativer Stenosen in den hier analysierten Studien lag bei etwa 20% - 30% (im Vergleich zur PTCA mit Restenoseraten bis zu 50%). Im klinischen Alltag kann diese jedoch wesentlich höher sein (Haude et al. 1998). Bisher wird die In-Stent-Restenose am häufigsten mittels PTCA dilatiert. Die Restenoseraten nach PTCA von In-Stent-Restenosen lag in Beobachtungsstudien zwischen 30 und 57%, bei diffusen Stenosen sogar bei 85% (Narins et al. 1998). Die nur bedingt erfolgreiche PTCA führt zum Teil dazu, daß Patienten häufiger einer CABG zugeführt werden (Rodríguez et al. 1998). Es gibt allerdings Daten aus klinischen Studien, die zeigen, daß Verfahren wie die Laserablation zur Abtragung neointimaler Wucherungen (sogenanntes Debulking) der konventionellen PTCA überlegen sind, insbesondere bei diffusen Restenosen. Dies ist jedoch noch in RCTs zu bestätigen, da hierzu bisher lediglich retrospektive Untersuchungen vorliegen (Rutsch & Baumann 1998).

### **C.6.2.7 Schlußfolgerungen**

Koronare Stents verbessern im Vergleich zur konventionellen PTCA die akuten und mittelfristigen (6 Monate) angiographischen Ergebnisse inklusive angiographischer Restenosen bei hochselektierten Patienten mit nativen Stenosen der großen Gefäße bzw. von Vena-Saphena-Bypässen sowie von Gefäßen mit Restenose nach initial erfolgreicher PTCA, haben aber keinen Einfluß auf die Mortalität, Herzinfarktrate oder die Operationshäufigkeit. Die Reinterventionsrate wird durch Stents reduziert (Evidenzgrad II).

Bei hochselektierten Patienten mit chronischen totalen Okklusionen unterschiedlicher Dauer verbessern Stents die angiographischen kurz- und mittelfristigen Ergebnisse sowie die Reokklusions- und Restenoseraten nach 6 Monaten. Mittel- und langfristig zeigen sich keine Unterschiede in der Mortalität, Herzinfarktrate oder Operationshäufigkeit, die Reinterventionsrate wird durch Stenting marginal reduziert (Evidenzgrad II).

Stents können nach erfolgreicher PTCA oder primär bei AMI in selektierten Patienten mit ausreichender Sicherheit und einer der PTCA vergleichbaren prozeduralen Erfolgsrate eingesetzt werden. Akut kommt es durch Stents zu weniger Re-Infarkten im Vergleich zur PTCA. Mortalität, Herzinfarktrate und Operationshäufigkeit werden mittelfristig nicht durch Stents reduziert. Stenting reduziert nach 6 Monaten die Reinterventionsrate im Vergleich zur PTCA (Evidenzgrad II).

### **C.6.3 Vergleich mit den identifizierten HTA-Berichten**

Hinsichtlich der Formulierung von Empfehlungen auf der Basis der zugrundeliegenden Evidenz stimmen der australische HTA-Report und der CÉTS-Bericht miteinander überein und entsprechen auch den Schlußfolgerungen in diesem Bericht. Der Report von BCOHTA zieht eine sehr kritische Bilanz, die hier nicht übernommen werden kann. Die restlichen Reports enthalten sich konkreter Empfehlungen.

### **C.6.4 Diskussion der Kontextdokumente**

#### **C.6.4.1 Richtlinien der interventionellen Koronartherapie, herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung**

Zu dieser Leitlinie liegen leider keine Angaben zur Methodik vor, was die Einschätzung der Validität und die Nachvollziehbarkeit der Empfehlungen erschwert. Die Einteilung in die vier Kategorien wird nicht begründet, was das Verständnis erschweren kann. Die Unterscheidung von Kategorie C und D beispielsweise scheint nicht trennscharf zu sein. Als gesicherte Indikation gilt nach der Leitlinie Bailout-Stenting und "erfolglose PTCA". Da in der Leitlinie nicht definiert wird, was unter erfolglos zu verstehen ist, kann diese Aussage nicht bewertet werden. Hinsichtlich der Indikationen der Kategorie B (mögliche Indikation) stimmen die Leitlinie und die Ergebnisse dieser Übersicht überein, wobei die angiographischen Voraussetzungen in der Leitlinie nicht angegeben sind. Die Aussagen für die Kategorien C und D decken sich ebenfalls mit der verfügbaren (bzw. nicht vorhandenen) Evidenz.

#### **C.6.4.2 Cardiac Care Network of Ontario (Kanada) Expert Panel on Intracoronary Stents**

Die kanadischen Empfehlungen beruhen auf einer gut dokumentierten Literaturrecherche und berücksichtigen die Anfang 1997 vorliegende Evidenz. Die Einteilung der Empfehlungen nach Läsionsarten entspricht dieser Evidenzlage. Die Empfehlungen sind nachvollziehbar, da sie mit dem zugehörigen Evidenzgrad begründet werden. Mit Ausnahme der Stent-Empfehlung für aorto-ostiale Läsionen, Hauptstammstenosen und Läsionen in überlebenswichtigen Gefäßen widersprechen die Empfehlungen nicht der hier dargelegten Evidenz. In Anbetracht der zum Teil lediglich auf Beobachtungsstudien beruhenden Datenlage erscheinen die Empfehlungen zu wenig differenziert.

#### **C.6.4.3 ACC Expert consensus document on coronary artery stents**

Ähnlich wie in dem kanadischen Dokument und wie in dieser Übersicht werden die Indikationen nach Art der Läsion eingeteilt. Die Empfehlungen entsprechen exakt der hier ermittelten Evidenzlage.

### **C.6.5 Übertragbarkeit**

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den vorliegenden RCTs soll in Hinblick auf zwei Aspekte diskutiert werden. Ein Aspekt ist die Übertragbarkeit der überwiegend im Ausland durchgeführten Studien auf die Situation in Deutschland. Eine andere Frage ist die der Übertragbarkeit auf andere als die in den Studien berücksichtigten Patientenpopulationen.

#### **C.6.5.1 Generalisierbarkeit/Extrapolation**

Die Frage der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse soll gesondert diskutiert werden. Dies geschieht vor dem Hintergrund des Verdachts der unangemessenen Indikationsausweitung für koronare Eingriffe in Deutschland (vgl. z. B. Dirschedl et al. 1998; Kiefer et al. 1998; für Daten aus den USA siehe auch Holmes et al. 1997). RCTs stellen durch ihre in der Regel strikten Protokolle Idealumgebungen für die zu testenden Interventionen dar. Die tatsächliche Praxis berücksichtigt aber nur in begrenztem Maße die dadurch vorgegebenen Selektionskriterien für Patienten. Dies führt beispielsweise dazu, daß in der Praxis Patienten mit schlechterem Risikoprofil der Intervention unterzogen werden und die Ergebnisse möglicherweise schlechter sind. Andererseits ist es auch möglich, daß im klinischen Alltag bei Patienten mit anderem Risikoprofil auch bessere Ergebnisse erzielt werden können.

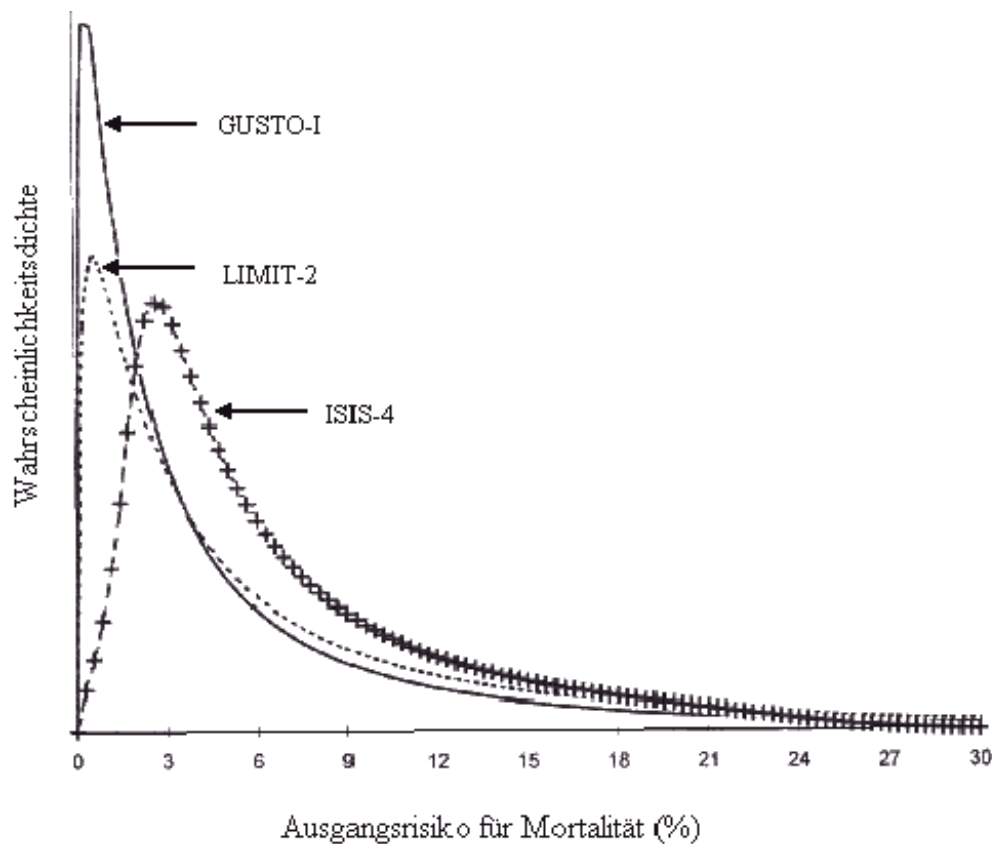


Werden größere Patientengruppen mit der in Frage kommenden Zielkondition durch weit gefaßte Ausschlußkriterien in einem RCT nicht berücksichtigt, dann können Nachteile entstehen. Erstens könnte die Extrapolation von Studienergebnissen auf die ausgeschlossenen Patientengruppen nicht angemessen sein. Zweitens besteht die Möglichkeit, daß effektive Maßnahmen Patienten vorenthalten werden, die von der Maßnahme profitieren würden, aber von der Studie ausgeschlossen waren (also bei fehlender Extrapolation). Ein weiterer Nachteil ist darin zu sehen, daß mehrere RCTs mit ähnlichen Einschlusßkriterien die Sammlung von Evidenz hinsichtlich des für eine Intervention in Frage kommenden Patientenspektrums verzögern. Dies trifft auch auf die meisten der bisherigen Studien zum Stenting zu (Britton et al. 1998).

Ioannidis und Lau (1997) haben in einer Untersuchung zur Generalisierbarkeit von Therapiestudien den möglichen Einfluß der Auswahl der Studienteilnehmer auf die Studienergebnisse untersucht. Sie verglichen dabei die Verteilung des Ausgangsrisikos verschiedener Studienpopulationen für den untersuchten Endpunkt (hier: Aids- und Herzinfarktmortalität), die entsprechend den Einschlusßkriterien modelliert wurden. In Studien, die sehr enge Einschlusßkriterien festlegen, kann die resultierende Studienpopulation im Vergleich zu Studien mit sehr breiten Einschlusßkriterien sehr unterschiedlich hinsichtlich der Risikoverteilung sein. Große Studien mit strikten Einschlusßkriterien können bestimmte Hochrisikogruppen ausschließen und einen insgesamt geringeren Effekt nachweisen, da das durchschnittliche Ausgangsrisiko der Patienten relativ gering ist. Umgekehrt kann die Überrepräsentierung von Hochrisikogruppen oder die Präsenz noch unbekannter Risikofaktoren (wie beispielsweise die Viruslast bei HIV-Infizierten) die Verallgemeinerbarkeit von Studienergebnissen einschränken. Diese Vorbehalte sind insbesondere dann von Bedeutung, wenn der Nutzen einer Therapie nicht über das gesamte Spektrum von Ausgangsrisiken gleich ist. Die Autoren plädieren deshalb für eine Prästratifizierung von Patienten vor dem Studieneinschlusß nach ihren jeweiligem Risikoprofil.

Die Modellierung der Konsequenzen von therapeutischen Studien zur Magnesiumgabe bei akutem Herzinfarkt soll hier kurz dargestellt werden. Dabei wurden im wesentlichen die Ergebnisse von drei Studien-Modellen (ISIS-4, GUSTO-I, LIMIT-2) miteinander verglichen (Abb. 7). Die GUSTO-I-Studie lieferte für das Modell das Profil einer heterogenen Studienpopulation, in der 10% der Hochrisikopatienten die Hälfte der Gesamtmortalität beitrug. ISIS-4 schloß Patienten mit Patienten mit sehr hohem und sehr niedrigem Risiko aus (steilerer Abfall der Kurve in Abb. 7), mit dem Ergebnis einer relativ homogenen Population. Die LIMIT-2-Studie umfaßte eine heterogene Studienpopulation mit einem höheren durchschnittlichen Ausgangsrisiko (14% der Patienten tragen zwei Drittel der Gesamtmortalität bei) als GUSTO-I. Patienten mit einem 20%-

Mortalitätsrisiko nach einem Monat tragen demnach im ISIS-4-Modell 12%, im GUSTO-I-Modell 44% und im LIMIT-2-Modell zur Gesamtmortalität bei.



Quelle: Ioannidis & Lau 1997

Abbildung 18: Modellierung der Wahrscheinlichkeitsverteilung für Mortalität in drei Studien zur Therapie des AMI

Die in diesem Report analysierten Studien erlauben eine derartige Modellierung nicht ohne weiteres. Tabelle 14 veranschaulicht jedoch für einige Studien, wie restriktiv die Ergebnisse im Einzelfall ausgelegt werden müssen. Für elektive Indikationen liegt die Einschlußquote zwischen 3 und 21%, für Stenting bei AMI ist die Quote deutlich höher.

Tabelle 14: Grundgesamtheit und den Einschlusskriterien entsprechend randomisierte Patienten

Studie	Indikation	Anzahl gescreenter Patienten	Tatsächlich eingeschlossene Patienten	
			absolut	%
Eeckhout et al. 1996	primärer Stent vs. PTCA bei nativer Stenose der RCA	1040	84	8
Versaci et al. 1997	Stenting vs. PTCA bei symptomatischen isolierten proximalen Stenosen der LAD	3918	120	3
Rodríguez et al. 1998	optimale PTCA versus primäres Stenting bei nativen Läsionen	967	116	12
Sato et al. 1995	Stent vs. PTCA bei chronischen Verschlüssen	298	63	21
Sirnes et al. 1996	Stent vs. kein Stent nach zufriedenstellender PTCA bei chronischen Verschlüssen	3080	117	3,8
Suryapranata et al. 1998	primäre PTCA vs. Stent nach Prädilatation bei AMI	532*	227	43
Antoniucci et al. 1998	zusätzliches Stenting nach optimaler PTCA vs. optimaler PTCA alleine bei AMI	223*	150	67

\* Alle Patienten, die mit Verdacht auf Herzinfarkt eingewiesen wurden.

Im Kontext der vorliegenden RCTs zum koronaren Stenting lassen sich noch weitere Vorbehalte hinsichtlich der Verallgemeinerbarkeit ableiten.

Studien, die die tatsächliche Stenting-Praxis mit den Ergebnissen aus RCTs vergleichen, sind bisher kaum vorhanden. In einer amerikanischen Untersuchung erfüllten nur 27% der Läsionen bei 316 konsekutiven Patienten, die einen Stent erhielten, die BENESTENT-STRESS-Kriterien (BS-Kriterien). Die Rate notwendiger Revaskularisationen in der Gruppe von Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten, war dreimal so hoch wie in Patienten, die die BS-Kriterien erfüllten (Tilli et al. 1996). In einer kanadischen Studie wurden 100 konsekutive Stent-Patienten hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Nur 16% erfüllten die BENESTENT-STRESS-Kriterien, die Restenoserate in der Kohorte war mit 44% wesentlich höher als in den RCTs, während die Restenoserate der 16 Patienten, die die Kriterien erfüllten nur bei 25% lag (Schwartz & Blew 1996). In einer weiteren Serie von 522 konsekutiven Patienten, die einen Stent erhielten, erfüllten nur 7% die BENESTENT-STRESS-Kriterien. Ein klinischer Endpunkt (Tod, MI, TLR) nach

einem Jahr wurde von 15% der B/S-Patienten, aber von 31% der Patienten erreicht, die nicht diese Kriterien erfüllten (George et al. 1997). In einer an einem deutschen Zentrum durchgeführten Studie wurden die Indikationen und Outcomes von 300 konsekutiven Stent-Patienten untersucht. 60% erhielten Stents nach suboptimalem PTCA-Ergebnis (Residualstenose >40%), 20% für Restenosen, 12% in Bailout-Situationen und 7% bei chronischen totalen Verschlüssen (Pizzulli et al. 1997). Demnach wurden rund 80% der Stents in dieser Kohorte ohne in RCTs gesicherten Indikationen implantiert. Nach einem halben Jahr betrug die TVR-Rate 21%, die Restenoserate 47%.

Diese punktuellen Untersuchungen lassen vermuten, daß die Ergebnisse aus den verfügbaren RCTs nicht auf unselektierte Patienten, die nach der gegenwärtigen Praxis Stents erhalten, übertragbar sind.

Die jährliche Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung für 1997 (Gleichmann et al. 1998) ergab eine Stenträte von 48%, das sind bei rund 136.000 in diesem Jahr durchgeführten Angioplastien ca. 65.000 implantierte Stents. Aufgrund fehlender Daten kann für die Angemessenheit des Stenting in Deutschland derzeit keine Aussage getroffen werden, die Angaben von Pizzulli et al. (1997) deuten aber darauf hin, daß möglicherweise ein hoher Prozentsatz der Stents nicht durch RCTs abgesichert ist und auch schlechtere Ergebnisse zeitigt.

#### **C.6.5.2 Übertragbarkeit auf die Situation in Deutschland**

Die überwiegend nicht in Deutschland durchgeführten Studien dürften, was den technischen Standard betrifft, problemlos auf die deutsche Situation übertragbar sein. Sowohl sämtliche bisher untersuchten Stenttypen wie auch die Begleitmedikamente sind in Deutschland zugelassen.

Schwieriger zu beantworten ist die Frage nach dem Setting, in dem die Studienergebnisse erzielt wurden. Die meisten Patienten wurden in Universitätskliniken randomisiert, in denen ein hohes Patientenaufkommen vermutet werden kann. Abgesehen von der weitgehenden Standardisierung des Vorgehens durch Studienprotokolle hängen die Untersuchungsergebnisse bzw. die Komplikationsraten auch von der Erfahrung und Übung der durchführenden Kardiologen ab. Es ist davon auszugehen, daß in klinischen Studien die Interventionen in erster Linie von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Das Verhältnis der Häufigkeit von Angioplastien bezogen auf Krankenhäuser und die einzelne Leistung erbringende Ärzte wurde auf der Grundlage eines Registers ermittelt, das alle Patienten erfaßte, bei denen im Zeitraum von 1991 bis 1994 in New York eine PTCA durchgeführt wurde

(Hannan et al. 1997). In diesem Register wurden demographische Angaben, Identifikationsnummern für das Labor, den Kardiologen und den Patienten, präprozedurale Risikofaktoren, Komplikationen nach der PTCA, Entlassungsdatum und Angaben zu Lokalisation und Morphologie der erkrankten Koronargefäße sowie das therapeutische Vorgehen erfaßt. Als primäre Komplikationen wurden Mortalität und CABG während desselben Krankenhausaufenthaltes definiert. Mit Hilfe der logistischen Regression wurden Risikofaktoren identifiziert, die mit einem der beiden Outcomes assoziiert waren. Die Daten wurden nach verschiedenen Häufigkeiten von PTCAs für die Ebene der Labors und der Kardiologen stratifiziert. Insgesamt wurden Daten von 62.670 Patienten ausgewertet. Eine Reihe von Risikofaktoren (insbesondere LV-EF < 20%, MI vor weniger als 6 Stunden, Schock und hämodynamische Instabilität, Niereninsuffizienz) waren einer erhöhten Mortalität und CABG assoziiert. Die Gesamtmortalität betrug 0,9%, sie war in Krankenhäusern mit weniger als 400 Prozeduren pro Jahr signifikant höher (1,12%). Insgesamt 3,43% der Patienten mußten sich einer CABG während desselben Krankenhausaufenthaltes unterziehen. Diese Rate betrug in Krankenhäusern mit weniger als 400 PTCAs 4,19% und in Krankenhäusern mit 400 - 599 Prozeduren 3,7%. Auf der Ebene der einzelnen Kardiologen war die Mortalität bei weniger als 75 PTCAs pro Jahr signifikant auf 1,03% und die CABG-Rate auf 3,93% erhöht. Die günstigsten Ergebnisse wurden beobachtet, wenn die Häufigkeit der Prozeduren sowohl bei den Kardiologen wie auch bei den Labors über 400 bzw. 75 lag.

Eine Münchener Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Durchführung von Stentprozeduren durch einzelne Kardiologen und den zugehörigen Komplikationsraten für den Zeitraum von 1992 bis 1997 (Kastrati et al. 1998). Erfaßt wurden 3409 Patienten, die in diesem Zeitraum einen Stent erhielten. Die Gesamtkomplikationsrate betrug 2,99%. Bei der risikoadjustierten und nach Stenthäufigkeit stratifizierten Auswertung zeigte sich eine signifikant geringere Komplikationsrate (als kombinierter Endpunkt von Tod, MI oder CABG innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention), je mehr Stents von einem Arzt jährlich implantiert wurden. Wurden weniger als 90 Stentprozeduren jährlich von einem Arzt durchgeführt, stieg die Komplikationsrate signifikant an. Die Stenterfahrung erwies sich in multivariaten Analysen als unabhängiger Prädiktor von Komplikationen neben instabiler AP, schlechter linksventrikulärer Funktion und komplexen Läsionen. Die Autoren empfehlen wenigstens 70 Stentprozeduren pro Kardiologen pro Jahr als Mindestleistung auf der Basis von mindestens 100 implantierten Stents.

Die folgende Abbildung zeigt Häufigkeitsgruppen von Angiographien und Angioplastien für alle Katheterlabors in Deutschland für 1996. Etwa 90% aller Katheterlabor führten demnach weniger als 1000 Angioplastien in diesem Jahr durch.

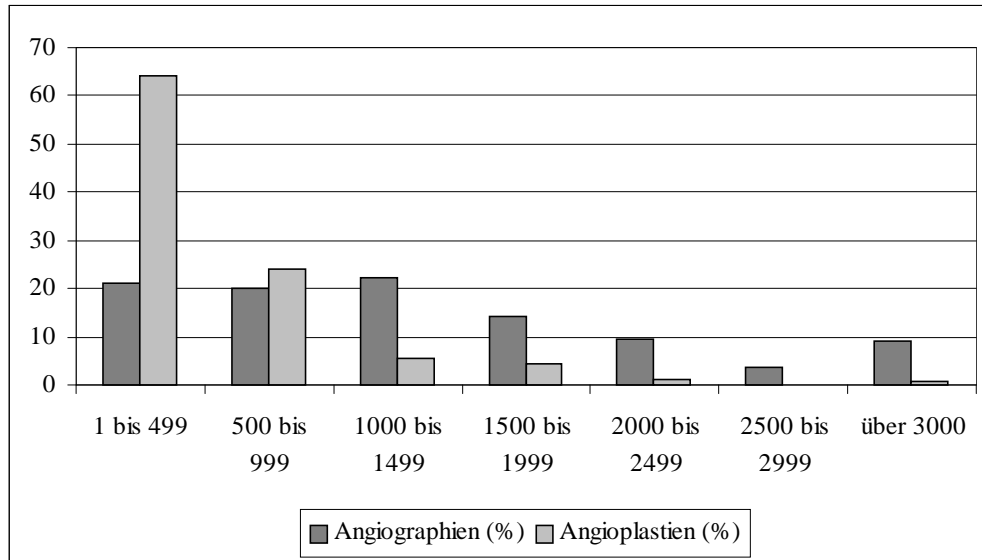


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung für Angiographien bzw. Angioplastien in den Katheterlabors in Deutschland für das Jahr 1996

In Abbildung 20 sind die Angioplastiehäufigkeiten genauer aufgeschlüsselt. Dies zeigt, daß etwa 18% aller Katheterlabors unter 100 Angioplastien pro Jahr durchführen. Das PTCA/Stent-Verhältnis wird in Deutschland für 1997 auf etwa 48% (1996: 34%) geschätzt, d. h. daß rund 20% aller Katheterlabors unterhalb dieser Empfehlung liegen dürften (Gleichmann et al. 1997 & 1998). Damit ist allerdings noch nichts über die Erfahrung der einzelnen Kardiologen ausgesagt, da die Beobachtungseinheit in dieser Abbildung das Katheterlabor ist. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung empfiehlt eine Mindestanzahl von 50 PTCA-Eingriffen pro Kardiologe pro Jahr (Erbel et al. 1998).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Situation in Deutschland kann damit nicht abschließend beantwortet werden, sie ist aber möglicherweise in Einrichtungen mit wenig Stent-Erfahrung eingeschränkt.

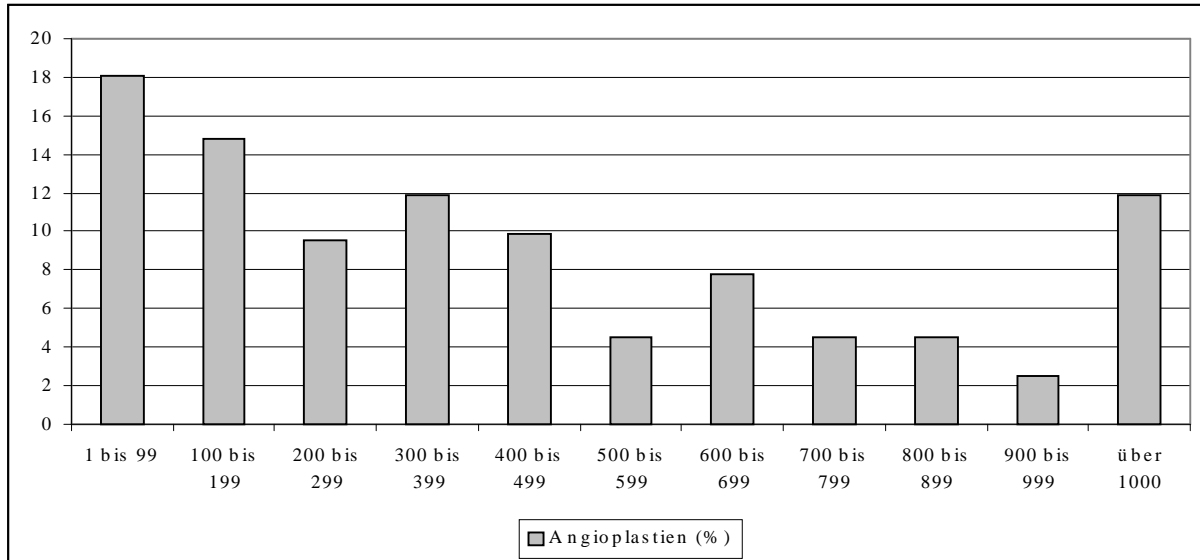


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung für Angioplastien in den Katheterlabors in Deutschland für das Jahr 1996

### C.6.5.3 Klinische Relevanz

Während sich zeigen läßt, daß Stents bei hochselektierten Patientengruppen mit nicht komplexen Stenosen und unkomplizierter Gefäßmorphologie die Restenoseraten reduziert und die angiographischen Ergebnisse verbessert, gilt dies nicht in gleicher Weise für die klinisch bedeutsamen Parameter (z. B. Häufigkeit und Schweregrad des Auftretens von AP, Mortalität an KHK).

Nach der derzeit vorliegenden Evidenz sind im Vergleich zur PTCA bessere Ergebnisse hinsichtlich Restenose- und Revaskularisationsraten für folgende Indikationen zu erwarten:

- Elektives primäres Stenting bei Patienten mit stabiler und instabiler AP und ausreichender LV-EF (50 - 60%) mit neu aufgetretenen Läsionen, unkomplizierter Gefäßanatomie, Stenosen > 50%, Läsionen < 15 mm Länge (bzw. beim heparin-beschichteten Stent < 18 mm) und Gefäßdurchmesser über 3 mm (bzw. für den PS-Stent auch für Gefäße unter 3 mm Durchmesser).
- Stenting von Restenosen > 50% und einer Läsionslänge von  $\leq 10$ mm nach erster, zweiter oder dritter oder häufigerer primär erfolgreicher PTCA mit dem PS-Stent
- Elektives Stenting bei Patienten mit stabiler und instabiler AP, LV-EF > 50%, neu aufgetretenen Stenosen (> 60%) von Vena-Saphena-Bypässen und Gefäßdurchmessern von 3 - 5 mm.
- Elektives Stenting von Patienten mit chronischen totalen Verschlüssen der großen Gefäße nach zufriedenstellender PTCA der Läsion und nachgewiesene oder auslösbare Ischämie im

Versorgungsgebiet der Zielarterie. Kriterien für die Läsion sind Alter > 14 Tage, TIMI 0 oder 1, Gefäßdurchmesser > 2,5 mm, nicht vorbehandelte Läsion.

- Stenting bei gesichertem akutem MI bei Patienten innerhalb von 6 Stunden nach Einsetzen der Symptomatik bzw. innerhalb von 24 Stunden bei persistierender Symptomatik, unkomplizierter Gefäßanatomie, und die nicht unter schweren konsumierenden Erkrankungen leiden.

Die Verbesserung der Prognose der KHK durch Stenting im Vergleich zur konventionellen PTCA wurde demnach bisher nicht gezeigt. Eric J. Topol hat die Situation in seinem Editorial zur REST-Studie folgendermaßen zusammengefaßt: "It is disappointing on how stenting was fully embraced by the cardiology community for the wrong reasons" (Topol 1998).

Die Technik der PTCA hat sich ebenfalls weiterentwickelt, die Ergebnisse hinsichtlich Restenoseraten wurden in den letzten Jahren weiter verbessert. In diesem Zusammenhang konnte die DEBATE-Studie (Serruys et al. 1997) zeigen, daß die Bestimmung der poststenotischen Blutflußrate (mittels Ultraschall-Doppler-Untersuchung) in Verbindung mit der Messung der Durchmesserstenose eine Prognose hinsichtlich der Restenosewahrscheinlichkeit ermöglicht. Dadurch ist es auch möglich, Patienten zu identifizieren, die von einem Stent profitieren würden. Diese Hypothese wird derzeit in der DEBATE-II-Studie getestet. In dieser randomisierten Studie wird eine Strategie des "provisional stenting" mit direktem Stenting verglichen. Kürzlich publizierte Zwischenergebnisse (Serruys et al. 1998b) zeigen, daß rund 50% der Patienten mit unkomplizierter Eingefäßerkrankung und optimalem PTCA-Ergebnis ein dem Stenting vergleichbares Ergebnis nach 6 Monaten aufweisen.

Auch die Verbesserung der medikamentösen Begleittherapie (vgl. Kap. 2.3.2) durch den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten Abciximab kann, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko, den Bedarf für erneute Revaskularisationen sowie die Herzinfarktrate nach PTCA senken (CÉTS 1998).

Demgegenüber haben sich Stents als Mittel der Wahl in Bailout-Situationen etabliert, die erhoffte Lösung des Restenoseproblems nach PTCA blieb aber aus. Durch Stents tritt sogar ein bisher nicht bekanntes Problem auf, das zudem schwierig zu behandeln ist, die In-Stent-Restenose.

Deshalb wird von namhaften Kardiologen gefordert, Stents in elektiven Situationen nicht als Ersatz der PTCA sondern als Ergänzung einzusetzen, und zwar dann, wenn mit einer aggressiven PTCA-Technik kein optimales Ergebnis erzielt werden kann ("provisional stenting"). Ein weitergehender Einsatz von Stents erscheint erst dann gerechtfertigt, wenn a) das Problem der In-



Stent-Restenose gelöst ist; b) die Überlegenheit von Stents bei komplexer Gefäß- und Läsionsmorphologie gezeigt worden ist; c) die Kosten von Stents reduziert werden können; d) Langzeitbeobachtungen vorliegen, die die Ungefährlichkeit dauerhaft implantierter Stents zeigten; e) sich die primäre geplante Stentimplantation der aggressiven PTCA mit optionalem Stenting als überlegen erweist. Dies würde jedoch eigene RCTs voraussetzen (Narins et al. 1998).

## C.7 **Schlußfolgerungen**

Koronare Stents verbessern im Vergleich zur konventionellen PTCA die akuten und mittelfristigen (6 Monate) angiographischen Ergebnisse inklusive angiographischer Restenosen bei hochselektierten Patienten mit nativen Stenosen der großen Gefäße bzw. von Vena-Saphena-Bypässen sowie von Gefäßen mit Restenose nach initial erfolgreicher PTCA, haben aber keinen Einfluß auf die Mortalität, Herzinfarktrate oder die Operationshäufigkeit. Die Reinterventionsrate wird durch Stents reduziert (Evidenzgrad II).

Bei hochselektierten Patienten mit chronischen totalen Okklusionen unterschiedlicher Dauer verbessern Stents die angiographischen kurz- und mittelfristigen Ergebnisse sowie die Reokklusions- und Restenoseraten nach 6 Monaten. Mittel- und langfristig zeigen sich keine Unterschiede in der Mortalität, Herzinfarktrate oder Operationshäufigkeit, die Reinterventionsrate wird durch Stenting marginal reduziert (Evidenzgrad II).

Stents können nach erfolgreicher PTCA oder primär bei AMI in selektierten Patienten mit ausreichender Sicherheit und einer der PTCA vergleichbaren prozeduralen Erfolgsrate eingesetzt werden. Akut kommt es durch Stents zu weniger Re-Infarkten im Vergleich zur PTCA. Mortalität, Herzinfarktrate und Operationshäufigkeit werden mittelfristig nicht durch Stents reduziert. Stenting reduziert nach 6 Monaten die Reinterventionsrate im Vergleich zur PTCA (Evidenzgrad II).

Der Einsatz von Stents ist demnach nur für einige eng umschriebene Indikationen gesichert, insbesondere kann mit einer Reduktion der Restenoserate gerechnet werden und einem dementsprechend geringeren Bedarf an erneut notwendigen Revaskularisationen. Die Überlegenheit von Stents in bezug auf Patienten-relevante Outcomes, wie z. B. verbesserte Lebensqualität oder längeres Überleben, wurde in den identifizierten Studien aber nicht gezeigt. Darüber hinaus sind eine Reihe von Problemen noch nicht gelöst, die einen weitergehenden als hier beschriebenen Einsatz von Stents derzeit nicht rechtfertigen:

- das Problem der In-Stent-Restenose ist noch ungelöst;
- die Wirksamkeit von Stents bei komplexer Gefäß- und Läsionsmorphologie wurde bisher nicht untersucht;
- es liegen keine Langzeitbeobachtungen vor, die die Ungefährlichkeit dauerhaft implantierter Stents zeigen;
- die Strategie der primären geplanten Stentimplantation hat sich der aggressiven PTCA mit optionalem Stenting ("provisional stenting") bisher nicht als überlegen erwiesen.

## C.8 Literatur

### C.8.1 In der Analyse berücksichtigte Literatur

#### C.8.1.1 RCTs

1. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction. Results from the Florence Randomized Elective Stenting Acute Coronary Occlusions (FRESCO) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1234-9
2. Bilodeau L, Schreiber T, Hilton DJ, Rosenblum S, Mehta S, McIvor M, Krajcer Z, Wilson BH, Senerchia C, Beck LD, Pedan A. The Wallstent native coronary arteries (WIN) multicenter randomized trial: In-hospital acute results. *Circulation* 1997;96 (Suppl.):I-592-3
3. Bilodeau L, Schreiber T, Hilton DJ, Rosenblum S, Mehta S, McIvor M, Krajcer Z, Wilson BH, Senerchia C, Beck LD, Pedan A. The Wallstent native coronary arteries (WIN) multicenter randomized trial: 6 months follow-up. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl.):48
4. Eeckhout E, Stauffer JC, Vogt P, Debbas N, Kappenberger L, Goy JJ. Comparison of elective Wiktor stent placement with conventional balloon angioplasty for new-onset lesions of the right coronary artery. *Am Heart J* 1996;132:263-8
5. Erbel R, Haude M, Höpp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, Fischer K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsch W, Probst P, for the Restenosis Stent Study Group. Coronary artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1998;339:1672-8.
6. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501
7. George CJ, Baim DS, Brinker JA, Fischman DL, Goldberg S, Holubkov R, Kennard ED, Veltri L, Detre KM. One-year follow-up of the Stent Restenosis (STRESS I) study. *Am J Cardiol* 1998;81:860-5
8. Hancock J, Thomas MR, Holmberg S, Wainwright RJ, Jewitt DE. Randomised trial of elective stenting after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty of occluded coronary arteries. *Heart* 1998;79:18-23
9. Höher M, Grebe O, Wöhrle J, Kochs M, Hombach V, Buchwald AB. Stenting versus PTCA after recanalization of chronic total occlusions: results from the SPACTO trial with the Wiktor stent. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl.):47
10. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, Urban P, DenHeijer P, Koch K, Simon R, Morice MC, Crean P, Bonnier H, Wijns W, Danchin N, Bourdonnec C, Morel MA. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:255-61

11. Masotti M, Serra A, Betriu A. Stent en lesiones coronarias de novo. Metaanálisis. *Rev Esp Cardiol* 1997;50(Suppl.2):3-9
12. Masotti M, Serra A, Fernandez-Avilés F, Alonso J, Colman T, Zueco J, Delcan JL, Garcia E, Gimeno F, Calabuig J, Betriu A. Stent vs. Angioplasty Restenosis Trial (START). Angiographic results at six month follow-up. *Circulation* 1996;94(Suppl.1):I-685
13. Rodríguez A, Ayala F, Bernardi V, Santaera O, Marchand E, Pardiñas C, Mauvecin C, Vogel D, Harrell LC, Palacios IF on behalf of the OCBAS investigators. Optimal coronary balloon angioplasty with provisional stenting versus primary Stent (OCBAS). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1351-7
14. Rodríguez A, Bernardi V, Fernández M, Mauvecin C, Ayala F, Santaera O, Martínez J, Mele E, Roubin GS, Palacios I, Ambrose JA. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty acute myocardial infarction (GRAMI trial). *Am J Cardiol* 1998;81:1286-91
15. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, Giachero C, Zimarino M, Fontanelli A, Vassanelli C, Campolo L, Martuscelli E, Tommasini G for the Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche (GISSOC): Stent implantation versus balloon angioplasty chronic coronary occlusions: Results from the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:90-6
16. Saito S, Hosokawa G. Primary Palmaz-Schatz stent implantation for acute myocardial infarction: the final results of Japanese PASTA (Primary Angioplasty vs Stent Implantation AMI Japan) trial. *Circulation* 1997;96(Suppl.):I-595
17. Sato Y, Kimura T, Nosaka H, Nobuyoshi M. Randomized comparison of balloon angioplasty (BA) versus coronary stent implantation (CS) for total occlusion (TO): preliminary results. *Circulation* 1995;92(Suppl.):475
18. Savage MP, Douglas Jr. JS, Fischman DL, Pepine CJ, King III SB, Werner JA, Bailey SR, Overlie PA, Fenton SH, Brinker JA, Leon MB, Goldberg S, Saphenous Ve De Novo Trial Investigators. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;337:740-7
19. Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I, Nobuyoshi M, Moses J, Hirshfeld J, Heuser R, Baim D, Cleman M, Brinker J, Gebhardt S, Goldberg S. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:307-11
20. Serruys PW, DeJaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95
21. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA, for the Benestent Study Group: Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352:673-81
22. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Mølsted P, Albertsson P, Mangschau A, Endresen K, Kjekshus J. Sustained benefit of stenting chronic coronary occlusion: Long-term clinical

- follow-up of the Stenting Chronic Coronary Occlusion (SICCO) Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:305-10
23. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P, Brekke M, Mangschau A, Endresen K, Kjekshus J. Stenting Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1444-51
  24. Suryapranata H, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2502-5
  25. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Giofrè PA. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997;336:817-22

### **C.8.1.2 HTA-Dokumente**

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale: Nouvelles techniques d'angioplastie coronaire. État des connaissances. 1994, Paris
2. Australian Health Technology Advisory Committee: Coronary Stenting. A literature review. 1997, Canberra, Australien
3. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CÉTS) . Revascularization procedures for the treatment of stable angina pectoris - A state of the art review. 1996, Montréal: CÉTS
4. Goodman,C. The role of percutaneous transluminal coronary angioplasty coronary revascularization: Evidence, assessment, and policy. 1992, Stockholm: SBU
5. Madan, J, Waugh, N. Stents for coronary artery disease. Aberdeen 1996
6. NHS Centre for Reviews and Dissemination: Management of stable angina. *Effective Health Care* 1997;3, No. 5
7. Noorani, H.Z. Coronary stents: clinical experience and cost-effectiveness. CCOHTA Report 1997:1E, Ottawa: CCOHTA
8. Savoie, I, Sheps, S. Coronary stents: An appraisal of controlled clinical studies. 1996, Vancouver, BC, Canada
9. Sculpher MJ, Petticrew M, Kelland JL, Elliott RA, Holdright DR, Buxton MJ. Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review fo effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions. *Health Technology Assessment* 1998;2(10)

### **C.8.1.3 Kontextdokumente**

1. Cardiac Care Network of Ontario (Kanada) Expert Panel on Intracoronary Stents, Final Recommendations 1997 (<http://www.ccn.on.ca/publications/stentpan.html>; Stand: August 1998)
2. Erbel R, Engel HJ, Kübler W, Meinertz T, Neuhaus KL, Sauer G, Strauer BE, Bonzel T, Ewen K. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung.

Richtlinien der interventionellen Koronartherapie, herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. <http://www.dgkardiol.de/>, Stand November 1998, publiziert in *Z Kardiol* 1997;86:1040-63

3. Holmes DR, Hirshfeld J, Faxon D, Vlietstra RE, Jacobs A, King III SB. ACC Expert consensus document on coronary artery stents. Document of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1471-82

#### **C.8.1.4 Methodische Literatur**

1. Antes G. EBM praktizieren: Wie erhalte ich Antwort auf meine Fragen? In: Perleth M, Antes G. (Hrsg.) *Evidenz-basierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag*. München: MMV Medizin Verlag, 1998:19-26
2. Britton A, McKee M, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Choosing between randomised and non-randomised studies: a systematic review. *Health Technology Assessment* 1998;2(13)
3. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34
4. Ioannidis JPA, Lau J. The impact of high-risk patients on the results of clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1089-98
5. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 1994;272:122-4
6. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12

#### **C.8.2 Sonstige zitierte Literatur**

1. ACC/AHA Task Force Report: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:529-45
2. Adelman AG. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty. *N Engl J Med* 1997;337:277-8
3. Almagor Y, Feld S, Kiemeneij F, Serruys PW, Morice MC, Colombo A, Macaya C, Guermontprez JL, Marco J, Erbel R, Penn IM, Bonan R, Leon MB. First international new intravascular rigid-flex endovascular stent study (FINESS): clinical and angiographic results after elective and urgent stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:847-54
4. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:609-16

5. Baim DS, Cutlip DE, Midei M, Linnemeier TJ, Schreiber TL, Cox D, Saucedo JF, Ho KK, Zhang Y, Robertson LK, Kuntz RE, Kereiakes D, Lindner E. Acute 30-day and late clinical events the randomized parallel-group comparison of the ACS MULTI-LINK Coronary Stent System and the Palmaz-Schatz Stent. *Circulation* 1997;96(Suppl.):I-593
6. Berger PB. Stents with high-pressure balloon inflations and intravascular ultrasonography - applicable in all patients? *Mayo Clin Proc* 1997;72:185-7
7. Bittl JA. Coronary-stent placement compared with balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1995;332:536
8. Bittl JA. Letter. *N Engl J Med* 1995;332:536
9. Bonzel T, Grube E, Reil GH, Hanrath P, Heinrich KW, Alber G, Vogt A, Neuhaus KL on behalf of the Multicenter Quality Control Project of the ALKK Study Group. PTCA stent registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK): Analysis of results and stent practice in 13772 stent procedures. *Eur Heart J* 1997;18:627
10. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-4
11. Brener SJ, Ellis SG, Hansen-Apperson C, Leon MB, Topol EJ. Comparison of stenting and balloon angioplasty for narrowings aortocoronary saphenous vein conduits place for more than five years. *Am J Cardiol* 1997;79:13-8
12. Bruckenberg E. 8. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamtinnen und Medizinalbeamten (AGLMB) zur Situation der Herzchirurgie 1995 Deutschland. 1996, Hannover
13. Buchwald AB, Werner GS, Moller K, Unterberg C. Expansion of Wiktor stents by oversizing versus high-pressure dilatation: a randomized, intracoronary ultrasound-controlled study. *Am Heart J* 1997;133:190-6
14. Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit und Krankenhausbehandlung nach Krankheitsarten 1993. Bonn 1997:35 und 251
15. Carrozza J, Kereiakes D, Caputo R, Knopf W, Rubin D, Schreiber T, Cutlip D, Popma J, Kuntz R for the EXTRA Investigators: Acute, 30-day and 6-month clinical outcome from the randomized US EXTRA trial comparing the operator-mounted Bard XT stent and the Palmaz-Schatz coronary stent. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl.):136
16. Carrozza JP, Schatz RA, George CJ, Leon MB, King III B, Hirshfeld JW, Curry Jr. RC, Ivanhoe RJ, Buchbinder M, Cleman MW, Goldberg S, Ricci D, Popma JJ, Safian RD, Baim DS for the NACI Investigators: Acute and long-term outcome after Palmaz-Schatz stenting: Analysis from the New Approaches to Coronary Intervention (NACI) Registry. *Am J Cardiol* 1997;80:78K-88K
17. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec. Emploi de l'abciximab (c7E3 Fab) comme traitement d'appoint à l'angioplastie coronarienne transluminale per ballonnet (CETS 98-8 RF). Montréal: CÉTS 1998
18. Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H, Kalden JR, Koch KM, Meyer J, Spengel FA, Ziegler R. Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. 1997, München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg
19. Cohen DJ, Breall JA, Ho KK, Kuntz RE, Goldman L, Baim DS, Weinstein MC. Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic

- single-vessel coronary disease. Use of a decision-analytic model. *Circulation* 1994;89:1859-74
20. Cohen DJ, Krumholz HM, Sukin CA, Ho KK, Siegrist RB, Cleman M, Heuser RR, Brinker JA, Moses JW, Savage MP et al. In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. Results from a randomized clinical trial. Stent Restenosis Study Investigators. *Circulation* 1995;92:2480-7
  21. Cohen EA, Schwartz L. Coronary artery stenting: indications and cost implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;39:83-110
  22. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg L, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88
  23. Dean LS, George CJ, Holmes DR, Carrozza JB, King III B, Vlietstra RE, Moses JW, Kereiakes D, Roubin GS. The use of the Gianturco-Roubin intracoronary stent: The New Approaches to Coronary Intervention (NACI) Registry experience. *Am J Cardiol* 1997;80:89K-98K
  24. Dean LS, Holmes DR, Roubin GS, George BS, Safian RD, O'Shaughnessy CD, Raizner AE, Fry ETA, Leon MB on behalf of the GR II Clinical Investigators: Does stent type determine clinical outcome? Final results of the Gianturco Roubin II randomized trial. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl.):47
  25. Debbas NMG, Eeckhout E, Goy JJ. Randomized trials on PTCA and stenting in the treatment of de novo coronary artery stenosis: An overview on existing data in June 1994. *J Interv Cardiol* 1995;8(Suppl.):752-5
  26. Debbas NMG, Sigwart U, Eeckhout E, Vogt P, Stauffer JC, Kappenberger L, Goy JJ. Late in-stent restenosis in coronary arteries and in grafts. *Eur Heart J* 1997;18:528-30
  27. DiMario C, Moses J, Colombo A. et al. on behalf of the DESTINI study group: Multicenter randomized comparison of primary stenting vs. balloon angioplasty optimized by QCA and Doppler: procedural results 580 patients. Interim Report Mailand 1998
  28. Dirschedl P, Krause R, Freund J, Mohrmann M. Interventionelle Kardiologie - Leistungszahlen im internationalen Vergleich. *Gesundheitswesen* 1998;60:A-40
  29. Dirschinger J, Neumann FJ, Hausleiter J, Schühlen H, Giehl W, Pache J, Wehinger A, Elezi S, Boekstegers P, Alt E, Blasini R, Steinbeck G, Schömig A. Randomisierter, multizentrischer Vergleich 5 verschiedener Stenttypen. *Z Kardiol* 1998;87(Suppl.):39
  30. Edelman ER, Rogers C. Pathobiologic responses to stenting. *Am J Cardiol* 1998;81:4E-6E
  31. Fischman DL, Savage MP, Brinker J, Pepine CJ, King S, Topol E, Rake R, Rehmann D, Goldberg S. Are randomized trials necessary to assess long-term outcomes with new devices for coronary intervention? *J Am Coll Cardiol* 1997;29(Suppl.A):495A
  32. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg.). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 1996, Heidelberg-Berlin-Oxford: Spektrum Akademischer Verlag
  33. Frey AW, Überfuhr P, Machon L, Suciú A, Ziegler S. Reinnervation nach Herztransplantation im Langzeit Follow-up. *Z Kardiol* 1998;87 (Suppl. 1):201



34. Frombach R, Schwartau M, Seger W. Die Stentimplantation in Herzkranzgefäße - heutiger Stand. *Gesundheitswesen* 1997;59:447-51
35. Fry ET, Hermiller JB, Peters TF, Orr CM, VanTassel J, Waller BF, Pinkerton CA. Indications for and applications of the Gianturco-Roubin coronary stent. *Cardiol Clin* 1994;12:631-49
36. George C, Kennard E, Holubkov R, Detre K. Are STRESS results generalizable? The NACI-PSS experience. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(Suppl.A):495A
37. Ghazzal ZMB, King III B, Douglas J Jr, Weintraub WS. Late angiographic status of coronary angioplasty site which was <50% narrowed 4 to 12 months after successful angioplasty. *Am J Cardiol* 1994;73:892-4
38. Gleichmann U, Mannebach H, Horstkotte D. 14. Bericht über Struktur und Leistungszahlen der Herzkatheterlabors in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse der Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 1997. Unpubliziertes Manuskript.
39. Gleichmann U, Mannebach H, Lichtlen P. 13. Bericht über Struktur und Leistungszahlen der Herzkatheterlabors in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse der Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 1996. *Z Kardiol* 1997;86:879-81
40. Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS. Mechanisms of restenosis and redilation with coronary stents - quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1166-74
41. Goy JJ, Eeckhout E, Stauffer JC, Vogt P, Kappenberger L. Emergency endoluminal stenting for abrupt vessel closure following coronary angioplasty: A randomized comparison of the Wiktor and Plamaz-Schatz stents. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;34:128-32
42. Grüntzig A. Transluninal dilatation of coronary-artery stenosis [letter]. *Lancet* 1978;1:263
43. Hamm, C.W, Beythien, C, Sievert, H, Langer, A, Utech, A, Terres, W, Reifart, N. Multicenter evaluation of the Strecker tantalum stent for acute coronary occlusion after angioplasty. *Am Heart J*,1995 129:423-9
44. Hannan EL, Racz M, Ryan TJ, McCallister BD, Johnson LW, Arani DT, Guerci AD, Sosa J, Topol EJ. Coronary angioplasty volume-outcome relationships for hospitals and cardiologists. *JAMA* 1997;279:892-8
45. Haude M, Erbel R, Issa H, Meyer J. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of ballon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:26-34
46. Haude M, Erbel R. Coronary stenting for the treatment of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Journal of Interventional Cardiology* 1994;7:341-6
47. Haude M, Welge D, Baumgart D, Görge G, Ge J, Erbel R. Argumente gegen eine konventionelle Ballondehnung von Rezidiven im Stent. *Z Kardiol* 1998;87 (Suppl. 3):72-7
48. Haude M. Sind alle Stents gleich? *Z Kardiol* 1997;86(Suppl.):80

49. Henke KD, Martin K, Behrens C. Direkte und indirekte Kosten von Krankheiten der Bundesrepublik Deutschland 1980 und 1990. *Z Gesundheitsw* 1997;5:123-45
50. Herrmann HC, Buchbinder M, Cleman MW, Fischman D, Goldberg S, Leon MB, Schatz RA, Tierstein P, Walker CM, Hirshfeld Jr. JW. Emergent use of balloon-expandable coronary artery stenting for failed percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;86:812-9
51. Heublein B, Pethig K, Böttcher M, Wahlers T, Haverich A. Catheter intervention in coronary allograft vasulopathy - the impact of primary stenting. *J Heart Lung Transpl* 1998;17:102-3
52. Heublein B, Pethig K, Maaß C, Wahlers T, Haverich A. Coronary artery stenting in cardiac allograft vascular disease. *Am Heart J* 1997;134:930-8
53. Heuser RR, Kuntz RE, Lansky AJ, Whitlow PL, Safian RD, Yeung AC, Senerchia C, Cutlip DE, Pedan A. The SMART Trial: acute outcome indicates superior efficacy with the AVE stent. *Circulation* 1997;96(Suppl.):I-593
54. Holmes DR Jr, Bell MR, Holmes DR 3rd, Berger PB, Bresnahan JF, Hammes LN, Grill DE, Garratt KN. Interventional cardiology and intracoronary stents--a changing practice: approved vs. nonapproved indications. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;40:133-8
55. Jacksch R, Niehues R, Böckenförde J. Konventionelle Therapiestrategie der PTCA-induzierten Dissektion: Langzeit-Re-PTCA, frühzeitige Re-Koronarangiographie. *Z Kardiol* 1996;85(Suppl 1):49-57
56. Karoff M. Herz-Kreislauf-Erkrankungen am Beispiel der koronaren Herzkrankheit und des akuten Myokardinfarktes. *Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen.* München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1998:430-40
57. Kassenärztliche Bundesvereinigung Änderungen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM). *Deutsches Ärzteblatt* 1999;96:A-68-88
58. Kastrati A, Neumann FJ, Schömig A. Operator volume and outcome of patients undergoing coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:970-6
59. Kaufmann U, Meier B. Derzeitiger Stand der Stentimplantation. *Internist* 1997;38:20-6
60. Kaufmann U, Meyer BJ. Neue Perspektiven der Koronarangioplastie. *Praxis* 1997;86:659-65
61. Kiefer G, Weber S, Schüller M. Schwarze Schafe in weißen Kitteln? Die Krankenversicherung 1998(7):213-7
62. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi S, Sawada Y, Sato Y, Yokoi H, Hamasaki N, Kosaka H, Nobuyoshi M. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:561-6
63. Kong DF, Hasselblad V, Tcheng JE, Ohman EM, Topol EJ, Califf RM. Clinical outcome improvements from coronary stenting: a systematic review. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl.):571
64. Krumholz HM, Cohen DJ, Williams C, Baim DS, Brinker J, Cabin HS, Heuser R, Hirshfeld J, Leon MB, Moses J, Savage MP, Cleman M. Health after coronary stenting or balloon angioplasty: Results from the Stent Restenosis Study. *Am Heart J* 1997;134:337-45

65. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:15-25
66. Laham RJ, Carrozza JP, Berger C, Cohen DJ, Kuntz RE, Baim DS. Long-term (4- to 6-year) outcome of Palmaz-Schatz stenting: Paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:820-6
67. Lembo NJ, Roubin GS. Intravascular stents. *Cardiol Clin* 1989;7:877-94
68. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE, for the Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71
69. Löwel H, Lewis M, Keil U, Hörmann A, Bolte HD, Willich S, Gostomzyk J. Zeitliche Trends von Herzinfarktmorbidität, -mortalität, 28-Tage-Letalität und medizinischer Versorgung. Ergebnisse des Augsburger Herzinfarktregisters von 1985 bis 1992. *Z Kardiol* 1995;84:596-605
70. Mancini GBJ, Simon B, McGillem MJ, LeFree MT, Friedman HZ, Vogel RA. Automated quantitative coronary arteriography: Morphologic and physiologic validation vivo of a rapid digital angiographic method. *Circulation* 1987;75:452-60
71. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV, for the Minnesota Heart Survey Investigators: Recent trends acute coronary heart disease. Mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med* 1996;334:884-90
72. Meier B, Mehan VK. *Handbuch der koronaren Ballonangioplastie*. 1998, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber
73. Meier B. Primäre Ballondilatation bei jeder Koronarstenose? *Z Kardiol* 1996;85(Suppl 1):9-15
74. Meyer BJ, Meier B, Bonzel T, Fabian J, Heyndrickx G, Morice MC, Muhlberger V, Piscione F, Rothman M, Wijns W, VanDenBrand M. Interventional cardiology in Europe 1993. Working Group on Coronary Circulation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1996;17:1318-28
75. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J* 1995;129:146-72
76. Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M, Ito S, Inoue T. A prospective randomized study of Wiktor stent and cutting balloon angioplasty for small vessel disease - WCUS study. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl.):48
77. Narins CR, Holmes DR Jr, Topol EJ. A call for provisional stenting: the balloon is back! *Circulation* 1998;97:1298-305
78. Neuhaus KL. Ein Modellprojekt kardiologischer Krankenhausärzte. Qualitätssicherung bei Koronararteriendilatation. *Deutsches Ärzteblatt* 1996;93:A-3393-5
79. Pepine CJ, Holmes Jr DR. Coronary artery stents. *American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol* 1996;28:782-94

80. Perleth M, Mannebach H, Gleichmann U, Busse R, Schwartz FW. Cardiac catheterization in Germany: Diffusion and utilization from 1984 to 1996. Unpubliziertes Manuskript, Hannover 1998.
81. Perleth M, Mannebach H. Utilization of cardiac catheterization Germany. *Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care* 1997;13:156
82. Pizzulli LA, Zirbes M, Hagedorff A, Lüderitz B. Indications, complications and longterm-follow up of coronary stenting in an unselected patient population. *Circulation* 1997;96 (Suppl.):I-655
83. Priestley KA, Clague JR, Buller NP, Sigwart U. First clinical experience with a new flexible low profile metallic stent and delivery system. *Eur Heart J* 1996;17:438-44
84. Reifart N, Haase J, Massa T, Preusler W, Schwarz F, Storger H, Vandormael M, Hofmann M. Randomized trial comparing two devices: the Palmaz-Schatz stent and the Strecker stent in bail-out situations. *J Interv Cardiol* 1994;7:539-47
85. Reifart N. PTCA oder alternative Techniken? Die Ballonangioplastie bleibt dominant. *Z Kardiologie* 1995;84(Suppl 2):43-52
86. Reister M. Diagnosedaten der Krankenhauspatienten 1995. Krankenhausreport '97. Schwerpunkt: Sektorübergreifende Versorgung, 1997, Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm: Fischer:193-208
87. Rensing B, Hermans WRM, Beatt KJ, Laarman GJ, Suryapranata H, van den Brand M, de Feyter PJ, Serruys PW. Quantitative angiographic assessment of elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990;66:1039-44
88. Rodríguez A, Ambrose JA. Do we require a cure for "stentmania"? *J Am Coll Cardiol* 1996;28:827-9
89. Rodríguez AE, Santaera O, Larribau M, Fernandez M, Sarmiento R, Perez Balino, Newell JB, Roubin GS, Palacios IF. Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation* 1995;91:1397-402
90. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, Wang CH, Heiss G. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998;339:861-7
91. Rothlisberger C, Meier B. Coronary interventions Europe 1992. The Working Group on Coronary Circulation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995;16:922-9
92. Roubin GS, King SB, Douglas JS, Lembo NJ, Robinson KA. Intracoronary stenting during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1990;81(Suppl. IV):IV92-IV100
93. Rutsch W, Baumann G. Soll man Rezidive im Stent konventionell dilatieren? *Z Kardiologie* 1998;87(Suppl.3):60-4
94. Ruygrok P, Serruys PW. Intracoronary stenting. From concept to custom. *Circulation* 1996;94:882-890
95. Schalij MJ, Savalle LH, Tresukosol D, Jukema JW, Reiber JHC, Brusckge AVG. Micro Stent I, initial results, and six months follow-up by quantitative coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;43:19-27

96. Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Cabin HS, Walker C, Stagg J, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83:148-61
97. Scheller B, Özbek C, Berg G, Heib KD, Severin-Kneib S, Markwirth T, Jochum L, Doerr T, Bay W, Hennen B. In-hospital Verlauf der PSAAMI (Primary Stenting vs. Angioplasty Acute Myocardial Infarction) Studienpopulation - 30 Tage Ergebnisse. *Z Kardiol* 1998;87(Suppl.):37
98. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-90
99. Schwartz FW, Bitzer EM, Dörning H, Grobe TG, Krauth C, Schlaud M, Schmidt T, Zielke M. Gesundheitsausgaben für chronische Krankheit Deutschland - Krankheitskostenlast und Reduktionspotentiale durch verhaltensbezogene Risikomodifikation. Hannover 1998
100. Schwartz L, Blew B, Bui S. Intracoronary-stent placement for coronary artery disease. *Lancet* 1997;350:113-4
101. Schwartz L, Blew B. Outcome of coronary stenting in the real world. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(Suppl.A):496A
102. Schwartz L. Letter. *N Engl J Med* 1995;332:536-7
103. Selwyn AP, Braunwald E. Ischemic heart disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.*, 1998, New York: McGraw-Hill:1365-75
104. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberger L, Sigwart U. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991;324:13-7
105. Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, Lunn AC, Kiemeney F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Suryapranata H, Legrand V, Goy JJ, Materne P, Bonnier H, Morice MC, Fajadet J, Belardi J, Colombo A, Garcia E, Ruygrok P, de Jaegere P, Morel MA on behalf of the Benestent-II Study Group: Heparin-coated Palmaz-Schatz stents human coronary arteries. Early outcome of the Benestent-II pilot study. *Circulation* 1996;93:412-22
106. Serruys PW, di Mario C, Piek J, Schroeder E, Vrints C, Probst P, de Bruyne B, Hanet C, Fleck E, Haude M, Verna E, Voudris V, Geschwind H, Emanuelsson H, Mühlberger V, Danzi G, Peels HO, Ford Jr. AJ, Boersma E for the DEBATE Study Group. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty. The DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* 1997;96:3369-77
107. Serruys PW, de Bruyne B, de Sousa JE, Seabra-Gomes R, Vrints C, Piek J, Probst P, Gurné O, Voudris V, Groothuis W on behalf of the DEBATE II Investigators. *Eur Heart J Suppl.* 1998b;19:567
108. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6

109. Silber S, Albrecht A, Göhring S, Kaltenbach M, Kneissl D, Kokott N, Levenson B, Mathey D, Pöhler E, Reifart N, Sauer G, Schofer J, Schwarzbach F. Erster Jahresbericht niedergelassener Invasivkardiologen Deutschland - Ergebnisse für diagnostische Linksherzkatheteruntersuchungen und Koronarinterventionen 1996. *Herz* 1998;23:47-57
110. Steenkiste AR, Baim DS, Sipperly ME, Nickens-Desvigne P, Robertson T, Detre K. The NACI Registry: an instrument for the evaluation of new approaches to coronary intervention. The NACI Investigators. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;23:270-81
111. Sutton JM, Ellis SG, Roubin GS, Pinkerton CA, King III SB, Raizner AE, Holmes DR, Kereiakes DJ, Topol EJ. Major clinical events after coronary stenting. The multicenter registry of acute and elective Gianturco-Roubin stent placement. The Gianturco-Roub Intracoronary Stent Investigator Group. *Circulation* 1994;89:1126-37
112. Swan HJC. Introduction. *Coronary stents*. 1992, Berlin-Heidelberg: Springer:1-3
113. Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:394-413
114. Tcheng JE. Glycoprote IIb/IIIa receptor inhibitors: Putting the EPIC, IMPACT II, RESTORE, and EPILOG trials into perspective. *Am J Cardiol* 1996;78(Suppl. 3A):35-40
115. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92
116. The TIMI Study Group. The Thrombolysis Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-6
117. Tilli FV, Aliabadi D, Kinn JW, Kaplan BM, Benzuly KH, Safian RD. Real life stenting: a comparison of target vessel revascularization in Benestent-Stress lesions to non Benestent-Stress lesions. *Circulation* 1996;94 (Suppl. I):I-332
118. Topol EJ. Caveats about elective coronary stenting. *N Engl J Med* 1994;331:539-41
119. Topol EJ. Coronary artery stents - gauging, gorging, and gouging. *N Engl J Med* 1998;339:1702-4
120. Topol EJ, Serruys PW. Frontiers in interventional cardiology. *Circulation* 1998;98:1802-20
121. Überfuhr P, Frey AW, Fuchs A, Paniara C, Roskamm H, Schwaiger M, Reichart B. Signs of vagal reinnervation 4 years after heart transplantation in spectra of heart rate variability. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 1997;12:907-12
122. Unger F. Cardiac interventions Europe 1995. Open heart surgery and cardiac catheterization. *Annales Academiae Scientiarum et Artium Europaeae* 1996;19:1-53
123. Urban P, Sigwart U. The self-expanding mesh stent. *Coronary stents*. 1992, Berlin, Heidelberg: Springer:21-44
124. Uren NG, Chronos NAF. Intracoronary stents. Reducing restenosis after angioplasty. *BMJ* 1996;313:892-3
125. Vogt A, Bonzel T, Harmjanz D, von Leitner ER, Pfafferott C, Engel HJ, Niederer W, Schuster PR, Glunz HG, Neuhaus KL für die Arbeitsgemeinschaft Leitender Kar-

- diologischer Krankenhausärzte (ALKK): PTCA registry of German community hospitals. *Eur Heart J* 1997;18:1110-4
126. Vogt A, Grube E, Engel HJ, Glunz HG, Sabin G, Hanrath P, Kerber S, Neuhaus KL. Elektive Stent-Implantation hat keinen Einfluß auf Inzidenz von Komplikationen der PTCA bei stabiler KHK. *Z Kardiol* 1998;87(Suppl.):39
127. Waksman R, Ghazzal ZM, Baim DS, Steenkiste AR, Yeh W, Detre KM, King III SB. Myocardial infarction as a complication of new interventional devices. *Am J Cardiol* 1996;78:751-6
128. Weintraub WS, Ghazzal ZMB, Douglas Jr JS, Morris DC, King III SB. Usefulness of the substitution of nonangiographic end points (death, acute myocardial infarction, coronary bypass and / or repeat angioplasty) for follow-up coronary angiography evaluating the success of coronary angioplasty patients with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;81:382-6
129. White CJ. Wiktor coronary stent. *Cardiology clinics* 1994;12:665-71
130. Wright JC, Weinstein MC. Gains life expectancy from medical interventions - standardizing data on outcomes. *N Engl J Med* 1998;339:380-6
131. Yock PG, Fitzgerald PJ. Intravascular ultrasound: State of the art and future directions. *Am J Cardiol* 1998;81:27E-32E