

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 15.03.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von antikörperbeschichteten (AK-) Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko beauftragt.

## **Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die vergleichende Nutzenbewertung von AK-Stents und Kontrollinterventionen (hier wurden bei den zu berücksichtigenden Studien keine Einschränkungen definiert) bei Patienten mit hohem Restenoserisiko jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

## **Methoden**

Die Bewertung wurde auf Grundlage vorhandener randomisierter kontrollierter Studien zu der oben genannten Fragestellung durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie eine Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Suche fand am 18.05.2012 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten hinsichtlich weiterer relevanter Studien und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht, sowie vom G-BA übermittelte Unterlagen und die Website des Herstellers, des in Deutschland zugelassenen Antikörperbeschichteten Stents Genous<sup>TM</sup>, der Firma OrbusNeich, bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien gesichtet. Zudem wurden die Autoren von Publikationen zu 2 relevanten Studien zur Klärung methodischer Fragen bzw. bezüglich zusätzlicher Daten angeschrieben.

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, in denen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko ein AK-Stent implantiert wurde im Vergleich zu Kontrollinterventionen. Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Vergleichen und Endpunkten geordnet gegenübergestellt und beschrieben.

## **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 3 randomisierte kontrollierte Studien zu 2 Vergleichen als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Die Studien untersuchten Patienten mit Koronarstenosen mit hohem Restenoserisiko und Indikation zur elektiven Stentimplantation.

### ***Vergleich der AK-Stents- vs. DES-Implantation***

In 2 der Studien (TRIAS-Pilot und TRIAS-HR) wurde ein AK-Stent implantiert, und als Komparator wurde ein medikamenten-beschichteter Stent (drug-eluting stent [DES]) eingesetzt. Als Begleitmedikation erhielten die Patienten in beiden Studienarmen im Zuge des Eingriffs 300 mg Clopidogrel als Loadingdosis und eine Dauertherapie von 75 bis 100 mg Aspirin pro Tag. Bei Patienten in der Interventionsgruppe (AK-Stent) erfolgte die tägliche Gabe von 75 mg Clopidogrel mindestens 1 Monat, in der Kontrollgruppe (DES) über mindestens 6 Monate. Zur TRIAS-Pilot-Studie lagen 1- und 2-Jahres-Ergebnisse vor. Zur TRIAS-HR-Studie lagen 1 Jahres-Daten vor. Die Nachbeobachtungszeit beider Studien ist für 5 Jahre geplant. In der TRIAS-Pilot-Studie wurden 193 Patienten und in der TRIAS-HR-Studie 622 Patienten untersucht.

Bei der TRIAS-Pilot-Studie wurde die Erzeugung der Randomisierungssequenz unzureichend beschrieben. Vor allem erfolgte aber nach der Rekrutierung von 193 Patienten ein vorzeitiger Studienabbruch, der nicht geplant war. Aufgrund dieser methodischen Mängel wurde diese Studie als potenziell hochverzerrt eingestuft. Für den Vergleich AK-Stents vs. DES kam der TRIAS-HR-Studie somit eine entscheidende Rolle zu, da nur diese mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet war.

Zu den Endpunkten Gesamtmortalität und kardiale Mortalität, die in beiden Studien erhoben wurden, zeigten sich für den Vergleich AK-Stents vs. DES keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Beide Studien erfassten Myokardinfarkte, berichtet wurden in den Publikationen aber allein die Myokardinfarkte im Versorgungsbereich des Zielgefäßes. Um die Gesamtrate der Myokardinfarkte zu erfahren, wurden diese Daten bei der Autorengruppe der niedrig verzerrten TRIAS-HR-Studie angefragt. Die von den Autoren mitgeteilten, unveröffentlichten Daten der TRIAS-HR-Studie zeigten eine statistisch signifikant höhere Gesamtrate von Myokardinfarkten ( $p = 0,046$ ) nach AK-Stent-Implantation im Vergleich zur DES-Implantation: In der Interventionsgruppe (AK-Stent) erlitten von 304 Patienten 13 (4,3 %) einen Herzinfarkt, in der Kontrollgruppe (DES) von den 318 Patienten nur 5 (1,6 %) Patienten (Odds Ratio = 2,80; 95 %-Konfidenzintervall [0,98; 7,94]). Dass trotz der Signifikanz des Ergebnisses das Konfidenzintervall hier die 1 einschließt, erklärt sich durch die unterschiedlichen Berechnungsmethoden ( $p$ -Wert exakt und Konfidenzintervall asymptotisch berechnet). Die Daten der potenziell hoch verzerrten TRIAS-Pilot-Studie, die die Myokardinfarkte im Zielgefäß berücksichtigte, zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Da sich in der Meta-Analyse der Ergebnisse beider Studien eine bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,046$ ) zeigte, wurde kein gemeinsamer Schätzer berechnet. Aufgrund des unterschiedlichen Verzerrungspotenzials der beiden TRIAS-Studien stützt sich daher die Nutzensaussage hauptsächlich auf die Studie mit dem niedrigen Verzerrungspotenzial, die TRIAS-HR. Für den Endpunkt Myokardinfarkt ergab sich somit zusammenfassend ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der Implantation eines AK-Stents im Vergleich zu einem DES.

In keiner der beiden Studien wurden Ergebnisse zur Gesamtrate der erneuten Revaskularisation berichtet. Da sich aus den berichteten Teilmengen (TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR) die Gesamtrate der erneuten Revaskularisation nicht verlässlich rekonstruieren ließ, wurden die Daten bei der Autorengruppe der niedrig verzerrten TRIAS-HR-Studie angefragt. Die unveröffentlichte, von der Autorengruppe mitgeteilte Gesamtrate der erneuten Revaskularisation zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,018$ ) zuungunsten der AK-Stents vs. DES. In der Interventionsgruppe (AK-Stent) wurde bei 71 (23,9 %) von 297 Patienten eine erneute Revaskularisation durchgeführt, in der Kontrollgruppe trat dieses Ereignis bei 51 (16,2 %) von 315 Patienten ein (Odds Ratio = 1,63, 95 % Konfidenzintervall [1,09; 2,43]). Aus diesem Ergebnis konnte zusammenfassend ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der Implantation eines AK-Stents im Vergleich zu einem DES abgeleitet werden.

Kombinierte patientenrelevante Endpunkte wurden von beiden TRIAS-Studien erhoben. Zum Endpunkt Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt (TRIAS-HR-Studie) fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zum Endpunkt kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt (im Zielgefäß) ergab sich in der TRIAS-Pilot-Studie ebenfalls kein Unterschied, während die TRIAS-HR-Studie ein statistisch signifikant erhöhtes Ereignisrisiko ( $p = 0,044$ ) in der AK-Stent-Gruppe zu verzeichnen hatte. Hier ergab sich ein Odds Ratio von 2,47 (95 %-Konfidenzintervall [1,001; 6,086]). Da sich in der Meta-Analyse der Ergebnisse eine bedeutsame Heterogenität ( $p < 0,2$ ) zeigte, wurde kein gemeinsamer Schätzer berechnet. Aufgrund des unterschiedlichen Verzerrungspotenzials der beiden eingeschlossenen Studien stützt sich daher die Nutzensaussage hauptsächlich auf die Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial, die TRIAS-HR. Somit kann für den kombinierten Endpunkt kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der Implantation eines AK-Stents anstelle eines DES angenommen werden.

Zu anderen patientenrelevanten Endpunkten wie Lebensqualität, Hospitalisierungen, unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie, Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit sowie körperlicher Belastbarkeit, Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit wurden keine Daten berichtet.

### ***Vergleich der AK-Stents- vs. BMS-Implantation***

In der dritten eingeschlossenen Studie (Boshra 2011) mit einer Fallzahl von 38 Patienten wurde als Komparator ein unbeschichteter Metallstent (bare-metal stent [BMS]) implantiert. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung wurde in beiden Studienarmen durch die Gabe von 150 mg Aspirin als Dauertherapie und in der Kontrollgruppe (BMS) für mindestens 3 Monate durch die Gabe von 75 mg Clopidogrel, in der Interventionsgruppe (AK-Stent) durch die Gabe von 75 mg Clopidogrel für 1 Monat empfohlen. Die Patienten wurden 6 Monate nachbeobachtet.

Bei der unverblindeten Studie Boshra 2011 lagen keine Informationen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und zur Verdeckung der Gruppenzuteilung vor. Ein Studien-

registereintrag war nicht auffindbar. Zudem wurde die Studie nach der Rekrutierung der 38 eingeschlossenen Patienten vermutlich abgebrochen, Angaben zur geplanten Fallzahl wurden nicht genannt. Aufgrund dieser methodischen Mängel wurde diese Studie als potenziell hochverzerrt eingestuft.

Zu den Endpunkten Mortalität und Myokardinfarkt ließ sich für den Vergleich AK-Stents vs. BMS kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten.

In der Studie wurden keine Ergebnisse zur Gesamtrate der klinisch indizierten Revaskularisation berichtet.

Der Endpunkt Angina pectoris zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,036$ ). Von den jeweils 19 Patienten in beiden Gruppen trat dieses Ereignis in der AK-Stent-Gruppe bei 2 (11 %) Patienten auf, in der Kontrollgruppe (BMS) bei 9 (47 %) Patienten. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studie wurde dieses Ergebnis als Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents gegenüber den BMS interpretiert.

Der Endpunkt Blutungsereignisse wurde zwar von Boshra 2011 berücksichtigt, es traten aber weder schwere noch leichte Blutungsereignisse auf. Dementsprechend ließ sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt hinsichtlich eines geringeren Schadens ableiten.

Zu anderen patientenrelevanten Endpunkten wie Lebensqualität, Hospitalisierungen, Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit sowie körperlicher Belastbarkeit, Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit wurden keine Daten berichtet.

### **Fazit**

Im Vergleich zum DES zeigte sich bei den Endpunkten Myokardinfarkt und erneute, klinisch indizierte Revaskularisation jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der Implantation eines AK-Stents. Bei dem kombinierten Endpunkt kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt konnte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der Implantation eines AK-Stents anstelle eines DES festgestellt werden. Bezüglich aller anderen patientenrelevanten Endpunkte ließen sich für diesen Vergleich keine Vorteile oder Nachteile zugunsten oder zuungunsten einer der beiden Interventionen ableiten bzw. lagen keine Daten vor.

Für den Vergleich AK-Stents vs. BMS ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents für den Endpunkt Angina pectoris. Bezüglich aller anderen patientenrelevanten Endpunkte ließen sich für diesen Vergleich keine Vorteile oder Nachteile zugunsten oder zuungunsten einer der beiden Interventionen ableiten bzw. lagen keine Daten vor. Die Bedeutung dieses Vergleichs für den deutschen Versorgungskontext ist fraglich.

**Schlagwörter:**

Stents, Myokardinfarkt, Koronararterienerkrankung, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:**

Stents, Coronary Artery Disease, Myocardial Infarction, Benefit Assessment, Systematic Review