

IQWiG-Berichte – Nr. 138

**Antikörperbeschichtete Stents  
zur Behandlung von  
Koronargefäßstenosen bei  
Patienten mit hohem  
Restenoserisiko**

**Rapid Report**

Auftrag: N12-01  
Version: 1.1  
Stand: 07.09.2012

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

15.03.2012

**Interne Auftragsnummer:**

N12-01

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang G dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährdeten.

**Externe Sachverständige:**

- Karl Horvath, Universitätsklinik für Innere Medizin, EBM Review Center, Graz
- Klaus Jeitler, Universitätsklinik für Innere Medizin, EBM Review Center, Graz
- Thomas Semlitsch, Universitätsklinik für Innere Medizin, EBM Review Center, Graz
- Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, Universitätsklinik für Innere Medizin, EBM Review Center, Graz
- Albrecht Gustav Schmidt, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

**Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Susanne Müller
- Corinna Kiefer
- Ulrike Lampert
- Stefan Sauerland
- Wiebke Sieben
- Andreas Waltering

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

## **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



# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>xi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>xiii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xiv</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Ziel der Untersuchung.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Projektbearbeitung.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>5</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>5</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>	<b>7</b>
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	7
4.1.4 Studientypen .....	8
4.1.5 Studiendauer .....	8
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss .....	8
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	8
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>9</b>
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche .....	9
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	9
4.2.2.1 Systematische Übersichten .....	9
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister .....	9
4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	10
4.2.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen .....	10
4.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen .....	10
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	10
<b>4.3 Informationsbewertung .....</b>	<b>11</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>12</b>

4.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	12
4.4.2	Meta-Analyse .....	12
4.4.3	Sensitivitätsanalyse .....	13
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	14
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>15</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....</b>	<b>15</b>
5.1.1	Bibliografische Literaturrecherche .....	15
5.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	16
5.1.2.1	Systematische Übersichten .....	16
5.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	17
5.1.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	17
5.1.2.4	Unterlagen von Herstellerfirmen .....	17
5.1.2.5	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen .....	18
5.1.2.6	Zusätzlich identifizierte relevante Studien .....	18
5.1.3	Resultierender Studienpool .....	18
<b>5.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>20</b>
5.2.1	Studiendesign und Populationen .....	20
5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	26
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....</b>	<b>27</b>
5.3.1.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene .....	28
5.3.2	Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene .....	31
5.3.3	Vergleich AK-Stents vs. DES .....	33
5.3.3.1	Endpunkt Mortalität.....	33
5.3.3.2	Morbidität .....	35
5.3.3.3	Kombinierte Endpunkte zu Mortalität oder Myokardinfarkt.....	37
5.3.3.4	Hospitalisierungen .....	39
5.3.3.5	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie .....	39
5.3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	39
5.3.3.7	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit.....	40
5.3.3.8	Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit .....	40
5.3.3.9	Ergänzender Endpunkt prozentuale Restenose.....	40
5.3.3.10	Sensitivitätsanalyse.....	40
5.3.3.11	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40

5.3.4	Vergleich AK-Stents vs. BMS .....	40
5.3.4.1	Mortalität .....	40
5.3.4.2	Morbidität .....	41
5.3.4.3	Kombinierte Endpunkte .....	42
5.3.4.4	Hospitalisierungen .....	42
5.3.4.5	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie .....	42
5.3.4.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	42
5.3.4.7	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit .....	42
5.3.4.8	Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit .....	42
5.3.4.9	Ergänzender Endpunkt prozentuale Restenose .....	42
5.3.4.10	Sensitivitätsanalyse .....	43
5.3.4.11	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	43
<b>5.4</b>	<b>Zusammenfassung der Beleglage .....</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>55</b>
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>56</b>
	<b>Anhang A – Suchstrategien .....</b>	<b>63</b>
	<b>Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>67</b>
	<b>Anhang C – Liste der ausgeschlossenen G-BA-Dokumente mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>69</b>
	<b>Anhang D – Autorenanfragen .....</b>	<b>70</b>
	<b>Anhang E – Ergänzende Darstellung der Teilmengen TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation .....</b>	<b>71</b>
	<b>Anhang F – Ergänzende Darstellung der Teilmenge TLR zum Vergleich AK-Stents- vs. BMS-Implantation .....</b>	<b>75</b>
	<b>Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen .....</b>	<b>76</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	8
Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studien:.....	17
Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz .....	17
Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung.....	19
Tabelle 5: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	22
Tabelle 6: Charakteristika der Interventionen .....	24
Tabelle 7: Charakteristika der Studienpopulationen .....	25
Tabelle 8: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	26
Tabelle 9: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte, Datenverfügbarkeit .....	27
Tabelle 10: VzP Endpunktebene: Mortalität (Gesamtmortalität, kardiale Mortalität).....	28
Tabelle 11: VzP Endpunktebene: Myokardinfarkt.....	29
Tabelle 12: VzP Endpunktebene: Gesamtrate der erneuten Revaskularisation .....	29
Tabelle 13: VzP Endpunktebene: kombinierte Endpunkte zu Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt bzw. zu kardialer Mortalität oder Myokardinfarkt .....	30
Tabelle 14: VzP Endpunktebene: Angina pectoris .....	30
Tabelle 15: VzP Endpunktebene: Blutungsereignisse .....	30
Tabelle 16: VzP Endpunktebene: ergänzender Endpunkt prozentuale Restenose .....	31
Tabelle 17: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	32
Tabelle 18: Ergebnisse zur Mortalität zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation .....	33
Tabelle 19: Ergebnisse zum Myokardinfarkt zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation .....	36
Tabelle 20: Ergebnisse zur erneuten Revaskularisation zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation.....	37
Tabelle 21: Ergebnisse des kombinierten Endpunkts Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation.....	38
Tabelle 22: Ergebnisse des kombinierten Endpunkts kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation.....	39
Tabelle 23: Ergebnisse zur kardialen Mortalität zum Vergleich AK-Stents- vs. BMS-Implantation .....	41
Tabelle 24: Ergebnisse zum Myokardinfarkt zum Vergleich AK-Stents- vs. BMS-Implantation .....	41
Tabelle 25: Ergebnisse zu Angina pectoris zum Vergleich AK-Stents- vs. BMS-Implantation .....	42
Tabelle 26: Ergebnisse zum ergänzenden Endpunkt prozentuale Restenose zum Vergleich AK-Stents- vs. BMS-Implantation.....	43
Tabelle 27: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	47
Tabelle 28: Übersicht zu Autorenanfragen .....	70

Tabelle 29: Ergänzende Darstellung der Teilmenge TLR zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation.....	72
Tabelle 30: Ergänzende Darstellung der Teilmenge TVR/Non-TLR zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation.....	73
Tabelle 31: Ergänzende Darstellung der Teilmenge Non-TVR zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation.....	74
Tabelle 32: Ergänzende Darstellung der Teilmenge TLR zum Vergleich AK-Stents- vs. BMS-Implantation.....	75

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings .....	16
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	18
Abbildung 3: Meta-Analyse Gesamtmortalität bei Patienten nach AK- Stents- vs. DES- Implantation .....	34
Abbildung 4: Meta-Analyse kardiale Mortalität bei Patienten nach AK-Stents- vs. DES- Implantation .....	35
Abbildung 5: Meta-Analyse Myokardinfarkt bei Patienten nach AK-Stents- vs. DES- Implantation .....	36
Abbildung 6: Meta-Analyse kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt bei Patienten nach AK-Stents- vs. DES-Implantation.....	39
Abbildung 7: Meta-Analyse TLR bei Patienten nach AK- Stents- vs. DES-Implantation .....	72
Abbildung 8: Meta-Analyse TVR/Non-TLR bei Patienten nach AK- Stents- vs. DES- Implantation .....	73
Abbildung 9: Meta-Analyse Non-TVR bei Patienten nach AK-Stents- vs. DES- Implantation .....	74

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AK	Antikörper
AKS	Akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	Bare-metal stent (unbeschichteter Metallstent)
CABG	Coronary artery bypass graft (kardiale Bypassoperation)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DES	Drug-eluting stent (Medikamente freisetzender Stent)
EACTS	European Association of Thoracic Surgery
EAPCI / ESC	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions / European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ITT	Intention-to-treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angabe
KHK	koronare Herzkrankheit
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V.
MI	Myokardinfarkt
Non-TVR	Non-Target vessel revascularization (Revaskularisation in einem anderen als dem Zielgefäß)
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Strecken- Hebungsinfarkt)
OR	Odds Ratio
PCI	Percutaneous coronary intervention (perkutane koronare Intervention)
PCTA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (perkutane transluminale Koronarangioplastie)
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCAI	Society of Coronary Angiography and Intervention
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Streckenhebungsinfarkt)
TLF	Target lesion failure (kombinierter Endpunkt, zusammengesetzt aus kardiale Mortalität, Myokardinfarkt oder TLR)
TLR	Target lesion revascularization (Revaskularisation an der Zielläsion)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TVF	Target vessel failure (kombinierter Endpunkt, zusammengesetzt aus kardiale Mortalität, Myokardinfarkt oder TVR)
TVR	Target vessel revascularization (Revaskularisation im Zielgefäß)
vs.	Versus
VzP	Verzerrungspotenzial



## 1 Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten klinischen Manifestationen der Atherosklerose und Atherothrombose. Hierbei kommt es zu einer Stenosierung der Herzkranzgefäße. Diese führt im fortgeschrittenen Stadium (zum Teil in Kombination mit Spasmen und Thrombosen der Koronararterien) zu einer Minderperfusion des Myokards. Das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel (myokardiale Ischämie) äußert sich klinisch in der Regel als Angina pectoris. Es lassen sich chronische und akute Formen der KHK unterscheiden.

Meist tritt die KHK als chronisch stabile Angina pectoris in Erscheinung. Ausgelöst durch körperliche Belastung oder andere Reize (z. B. Kälte, psychische Belastung) kommt es zu wiederkehrenden, gleichbleibenden Beschwerden, die jedoch von kurzer Dauer sind. Leitsymptome einer Angina pectoris sind der Brustschmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, den Rücken, den Kieferwinkel oder den Oberbauch und das thorakale Engegefühl [1,2]. Myokardiale Ischämien können aber auch ohne typische Angina pectoris auftreten (stumme Ischämien); sie können auch die Ursache von ventrikulären Rhythmusstörungen bis hin zu plötzlichen Todesfällen (plötzlicher Herztod) sein.

Die akuten Formen der KHK werden unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms (AKS) zusammengefasst. Klinisch treten sie in Form einer instabilen Angina pectoris, eines akuten Myokardinfarkts oder eines plötzlichen rhythmogenen Herztods in Erscheinung. Der Begriff „instabile Angina pectoris“ umfasst verschiedene Schweregrade einer akuten KHK mit pektanginösen Beschwerden, die neu aufgetreten und stärkeren Grades sind, die länger anhaltend, stärker oder bei einer niedrigeren Schwelle als gewohnt auftreten oder die bei Ruhe in der Regel mehr als 20 Minuten dauern [3].

Beim akuten Myokardinfarkt wird der sog. Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI, früher „nicht transmuraler Infarkt“ oder „Non-Q-Wave-Myokardinfarkt“) vom sog. ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI, früher „transmuraler Infarkt“ oder „Q-Wave-Myokardinfarkt“) unterschieden [4]. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme, die bei der instabilen Angina pectoris per definitionem fehlt. Die Abgrenzung zwischen den verschiedenen Formen der KHK ist für die therapeutischen Konsequenzen wesentlich, kann jedoch im Einzelfall schwierig sein.

Die KHK führt mit ihren beiden zentralen Erscheinungsformen (chronische ischämische Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt) die Liste der Todesursachen in Deutschland an (Daten von 2010) [5]. Neben der Mortalität bedingt die KHK auch erhebliche Morbidität. Auch die Lebensqualität und die Alltagsaktivitäten von KHK-Patienten sind eingeschränkt [6-9].

Die Diagnose und Therapie der KHK sind in verschiedenen evidenzbasierten Leitlinien detailliert beschrieben [1-3,10-13]. Neben einer optimalen medikamentösen Therapie besteht ein wesentliches Therapieprinzip bei der KHK darin, verengte oder verschlossene

Koronargefäße wieder zu eröffnen und / oder zu weiten. Eine solche Revaskularisation kann entweder mittels der koronaren Bypasschirurgie (CABG) oder durch eine perkutane koronare Intervention (PCI) erfolgen. Der Begriff „PCI“ beinhaltet die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit und ohne Stent-Implantation; jedoch hat die Implantation von koronaren Stents inzwischen die alleinige PTCA weitestgehend ersetzt [14,15]. Die Stent-Implantation als interventionelles Verfahren konkurriert in vielen Indikationen aber weiterhin mit der koronaren Bypasschirurgie [16].

Revaskularisierende Maßnahmen können, wenn auch seltener, sowohl bei chronisch stabiler KHK als auch beim akuten Koronarsyndrom (d. h. bei instabiler Angina pectoris, beim NSTEMI oder STEMI) indiziert sein. Wenn bei chronisch stabiler KHK die pektanginösen Beschwerden medikamentös nicht ausreichend kontrolliert werden können, kann eine Revaskularisierung sinnvoll sein [1,13], nicht jedoch bei Patienten mit unkomplizierter chronisch stabiler oder asymptomatischer KHK [17]. Ferner wird bei bestimmten Patienten mit einer instabilen Angina pectoris oder einem NSTEMI, z. B. Risikopatienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, eine PCI empfohlen [13]. Auch die Behandlung beim STEMI besteht in der möglichst raschen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes in der Regel mittels PCI [13,18]. Für die Auswahl der optimalen Revaskularisationsmethode (PCI oder CABG) sind in der nicht akuten Situation verschiedene Kriterien (z. B. Lokalisation, Länge und Ausmaß der Stenose, Anzahl der betroffenen Gefäße, Koronaranatomie, Art der Vorbehandlung, Alter) wesentlich, so dass hier derzeit eine individualisierte Therapiewahl empfohlen wird [1,13].

Ein Grund für die zunehmende Verwendung der Stentangioplastien liegt u. a. in der ständigen Weiterentwicklung der Stents. Die Stents der ersten Generation bestanden aus reinem Metall (bare-metal stents [BMS]) und bergen das Risiko, dass die Reendothelialisierung über eine Neointimahyperplasie zu einer Restenose im Stent führte. Im Vergleich zu den BMS konnten die medikamenten-beschichteten Stents (drug-eluting stents [DES]) das Risiko einer Restenose und die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation deutlich senken [19,20], sodass ab 2003 die beschichteten die unbeschichteten Stents weitgehend verdrängten [21].

Restenosen lassen sich in frühe und späte unterscheiden. Das Risiko einer Restenose hängt von verschiedensten Faktoren ab, z. B. der Länge, dem Ausmaß und dem Alter von Gefäßverengung oder -verschlusses, der Lage und Krümmung des Gefäßes, dem Vorhandensein von Gefäßverzweigungen, dem Vorhandensein eines Thrombus sowie patientenbezogenen Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus). Das American College of Cardiology (ACC) und die American Heart Association (AHA) haben 1988 eine weithin akzeptierte Risikoklassifikation entwickelt [10], die eine eindeutige Einteilung des Restenoserisikos erlaubt. Diese ACC / AHA-Kriterien für die Stenosemorphologie wurden 2000 von der Society of Coronary Angiography and Interventions (SCAI) vereinfacht und validiert [22,23]. Das Restenoserisiko beeinflusst die Entscheidung zwischen BMS und DES, wobei die DES bei höherem Restenoserisiko zu bevorzugen sind [11].

Die antithrombotische Therapie nimmt bei der Behandlung aller Formen der KHK eine zentrale Rolle ein [24]. Hierbei kommen neben Acetylsalicylsäure (ASS) und Heparin auch Glykoprotein-IIb / IIIa-Antagonisten und Thienopyridine wie Clopidogrel zum Einsatz. Im Zusammenhang mit der Stentangioplastie ist vor allem das Erfordernis einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung (ASS plus Thienopyridin) wichtig. Sie wird für die medikamentöse Therapie jedes akuten Koronarsyndroms und nach jeder Stent-Implantation empfohlen [11]. Insbesondere nach Implantation eines DES kann die verzögerte Reendothelialisierung dazu führen, dass das Risiko einer Stent-Thrombose im Vergleich zu BMS erhöht ist [12]. Die optimale Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung, die in Abhängigkeit vom verwendeten Stent und von der zugrundeliegenden PCI-Indikation mit 1 bis mindestens 12 Monaten angegeben wird [11,13], ist Gegenstand laufender Studien [25,26].

Um eine frühe und gezielte Reendothelialisierung und Einheilung des Stents zu erreichen, möglichst ohne dass aber eine Neointimahyperplasie auftritt, wurde ein Stent entwickelt, dessen Oberfläche mit anti-CD34-Antikörpern beschichtet ist. An diese Antikörper (AK) binden sich im Blut zirkulierende endotheliale Progenitorzellen, die dann die Ausbildung einer Neointima induzieren [27,28]. Durch dieses Konzept der beschleunigten Einheilung kann möglicherweise auch die notwendige Dauer einer längerfristigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung verkürzt werden. Kombinieren lässt sich die AK-Schicht auch mit einer Medikamentenbeschichtung [29], um eine optimale Balance zwischen der Reendothelialisierung und der Kontrolle der Restenose durch eine Neointimahyperplasie zu erzielen. AK-beschichtete Koronarstents wurden weltweit in klinischen Studien untersucht [30-34]. Die Ergebnisse bezüglich der klinischen Effektivität und Stent-Thrombose-Rate waren dabei nicht einheitlich.

## **2 Ziel der Untersuchung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer Behandlung mit der Implantation eines AK-beschichteten Stents bei Patienten, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert war und die mit einem hohen Risiko einer Restenose behaftet waren, im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen. Die Untersuchung betrachtete patientenrelevante Endpunkte.

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

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

In die Bearbeitung des Projekts waren externe Sachverständige eingebunden.

Die Version 1.0 des Rapid Reports wurde innerhalb des IQWiG erstellt. Nach Fertigstellung am 10.08.2012 wurde der Rapid Report dem G-BA übermittelt und gemeinsam mit der Version 1.1 auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Nach Erhalt der angefragten Daten der Autorengruppe der TRIAS-HR-Studie am 23.08.2012 wurde die Version 1.1 erstellt. Die Version 1.1 wurde am 10.09.2012 an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Rapid Report wurde einer internen Qualitätssicherung unterzogen.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

##### **Rapid Report Version 1.1 im Vergleich zum Rapid Report 1.0**

Im Vergleich zur Version 1.0 ergaben sich in Version 1.1 folgende Änderungen: Aufgrund fehlender Daten wurde eine Anfrage an die Autorengruppe der TRIAS-HR-Studie gestellt. Nach Erhalt und Auswertung der unveröffentlichten Daten wurde der Rapid Report Version 1.0 in folgenden Abschnitten geändert:

- Der Anhaltspunkt, der aus den Ergebnissen des Endpunkts Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 5.3.3.2) abgeleitet wurde, konnte durch die unveröffentlichten Daten zu einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen der AK-Stent-Implantationen im Vergleich zu DES-Implantationen verstärkt werden. Dieses Ergebnis war ergebnis- und fazitrelevant (siehe Abschnitt 5.4 und Kapitel 7).
- Aus den unveröffentlichten Daten der Autorengruppe der TRIAS-HR-Studie zur Gesamtrate der erneuten, klinisch indizierten Revaskularisation, konnte ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der AK-Stent-Implantationen im Vergleich zu DES-Implantationen abgeleitet werden (siehe 5.3.3.2). Dieses Ergebnis war ergebnis- und fazitrelevant (siehe Abschnitt 5.4 und Kapitel 7).
- Die Ergebnisse der Teilmengen TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation und der Teilmenge TLR zum Vergleich AK-Stents vs. BMS-Implantation werden aufgrund der erhaltenen Daten zur Gesamtrate der erneuten Revaskularisation in der vorliegenden Version 1.1 in Anhang E dargestellt.
- Es wurde in Version 1.0 angenommen, dass bei dem kombinierten Endpunkt in der TRIAS-HR-Studie, bestehend aus Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt, die Myokard-

infarkte im Versorgungsbereich des Zielgefäßes berichtet wurden. Die Myokardinfarktrate bezog sich in der Publikation der TRIAS-HR-Studie auf die Gesamtrate der Myokardinfarkte. Dies hatte keine Auswirkungen auf die Ergebnisse oder das Fazit des Berichts.

- Die Diskussion (Kapitel 6) wurde an die veränderten Ergebnisse angepasst.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den Rapid Report waren.

#### **4.1.1 Population**

Eingeschlossen wurden in die Nutzenbewertung Patienten, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert war und die mit einem hohen Risiko einer Restenose gemäß den ACC / AHA- oder SCAI-Kriterien oder einer vergleichbaren Definition (d. h. unter Einbeziehung zentraler Kriterien wie z. B. Lokalisation, Länge und Ausmaß der Stenose) nach einer Stent-Implantation behaftet waren.

#### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellte die Implantation von AK-beschichteten Stents dar. Bezüglich der Kontrollinterventionen gab es keine Einschränkungen.

#### **4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtmortalität
- Kardiale oder koronare Mortalität: tödlicher Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, andere kardiale Todesfälle
- Kardiale oder koronare Morbidität:
  - nicht tödlicher Herzinfarkt, akutes Koronarsyndrom, erneute koronare Revaskularisation wegen symptomatischer KHK, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz
  - andere vaskuläre Ereignisse (insbesondere auch refraktäre koronare Ischämien)
- Hospitalisierungen
  - gesamt
  - aus kardialen Gründen
- Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit
- Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit

Zusätzlich wurden Ergebnisse zum angiografisch gemessenen Durchmesser des Lumens des gestenteten Gefäßes („In-Stent Late Lumen Loss“) dargestellt. Ein Nutzen konnte sich allein

auf Basis dieser Zielgröße jedoch nicht ergeben. Es war geplant subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) zu berücksichtigen, wenn diese mit validierten Messinstrumenten (zum Beispiel Skalen) erfasst sein würden.

#### 4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte wäre eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar gewesen.

Für den zu erstellenden Rapid Report wurden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einbezogen.

#### 4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

#### 4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit KHK und einer Indikation zur Stent-Implatation mit hohem Risiko einer Restenose (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Implantation eines AK-beschichteten Stents (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Keine Einschränkungen (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [35] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials	

#### 4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) sollte es ausreichen, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt gewesen war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, sollte auf diese Analysen zurückgegriffen



werden. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, sollten nur dann eingeschlossen werden, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen werden sollten Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) erfüllten.

## **4.2 Informationsbeschaffung**

### **4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie 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 Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche fand am 18.05.2012 statt.

### **4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3 „Selektion relevanter Studien“).

#### **4.2.2.1 Systematische Übersichten**

Es war geplant, relevante systematische Übersichten hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien zu sichten.

#### **4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>

- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- OrbusNeich [online]. URL: [www.orbusneich.com/?id=4](http://www.orbusneich.com/?id=4)

Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 22.05.2012 statt.

#### **4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen**

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, das zu Beginn der Auftragsbearbeitung vom G-BA durchgeführt wurde, wurden 176 Publikationen benannt und auf ihre Relevanz geprüft.

#### **4.2.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen**

Die Website des Herstellers OrbusNeich wurde hinsichtlich relevanter Studien durchsucht.

#### **4.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

Es war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und keine Sponsoren, i. d. R. die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

### **4.2.3 Selektion relevanter Studien**

#### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe 4.1.6, Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

#### **Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertete; ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Unterlagen von Herstellerfirmen

Es war geplant, die identifizierten relevanten systematischen Übersichten nach weiteren potenziell relevanten Studien zu durchsuchen, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft werden sollte. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

### **4.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hing stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

#### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

##### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

##### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

#### **4.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, war geplant, über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge einzusetzen. Es folgte eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen.

##### **4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

Es war geplant, in bestimmten Fällen einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht darzustellen bzw. nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Dies sollte so durchgeführt werden, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse sollten nicht in die Nutzenbewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer war als 30 %. In der Literatur werden zum Teil Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [36].

Es sollten Ausnahmen von dieser Regel zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben worden waren und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [37].

Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

Liegt weder ein Anhaltspunkt, ein Hinweis oder Beleg für einen Effekt vor, wurde in diesem Bericht die Formulierung „kein Anhaltspunkt für einen Effekt“ gewählt.

##### **4.4.2 Meta-Analyse**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen-

gefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben waren, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [38]. Es war geplant, in begründeten Ausnahmefällen Modelle mit festen Effekten einzusetzen. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, sollten diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für stetige Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei sehr geringen Ereignisraten (bei Ereigniszahlen von  $\leq 1\%$  in mindestens einer Zelle) pro Endpunkt wurde das Peto-OR als Effektmaß berechnet und für die Bewertung verwendet [39]. Es war geplant, bei kategorialen Variablen ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten zu verwenden [40].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [41]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären können. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

#### **4.4.3 Sensitivitätsanalyse**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt. Die methodischen Faktoren wurden gebildet aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wurde für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

#### **4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3. beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen sollte hier das Ziel sein, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. Es war geplant in die Untersuchung von Effektmodifikatoren vorliegende Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten und aus Subgruppenanalysen einzubeziehen. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren durchgeführt werden. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Indikation zur Stent-Implantation (akutes Koronarsyndrom vs. chronische KHK, etc.)
- Art der Intervention in der Vergleichsgruppe
- Art und Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach Stentimplantation

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden können.

Es war geplant bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen durchzuführen. Beispielsweise hätte der Beleg eines (Zusatz)nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden können.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 65 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 336 zu screenenden Treffern.

315 Treffer wurden von beiden Reviewern nach der Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 21 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 17 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer, finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Die verbliebenen 4 Publikationen zu 2 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Rapid Report definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

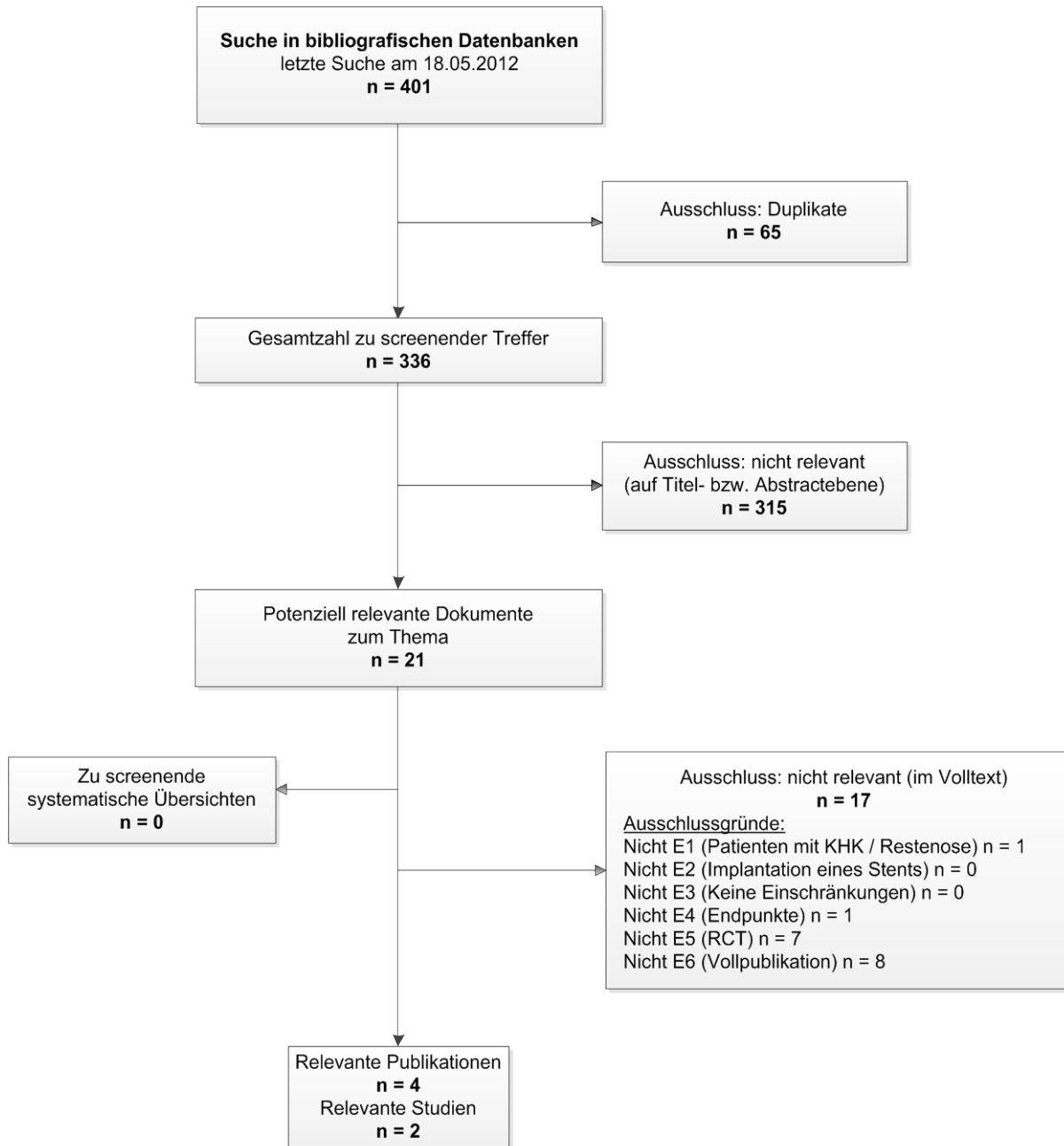


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

## 5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

### 5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine relevanten systematischen Übersichten identifiziert.



### 5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden relevanten Studien identifiziert:

Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studien:

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NTR998	TRIAS-HR	Nederlands Trial Register [42]	nein
k. A.	TRIAS Pilot	OrbusNeich [43]	nein
k. A.: keine Angabe			

Insgesamt wurden 2 relevante Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für keine der beiden Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. Es wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden.

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
2007-001794-28	OrbusNeich 806	EU Clinical Trials Register [44]	laufend	nein

Für eine Studie konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden.

### 5.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 176 Referenzen vom G-BA mit der Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

3 Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Rapid Report definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

### 5.1.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen

Auf der Website des Herstellers OrbusNeich wurde keine weitere relevante Studie für den vorliegenden Bericht identifiziert.

### 5.1.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurde für 2 Studien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 28 in Anhang D. Die erhaltenen Informationen zu einer Studie sind in die Nutzenbewertung eingeflossen.

### 5.1.2.6 Zusätzlich identifizierte relevante Studien

Weiterhin wurde 1 relevante Studie [45] identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnte.

### 5.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

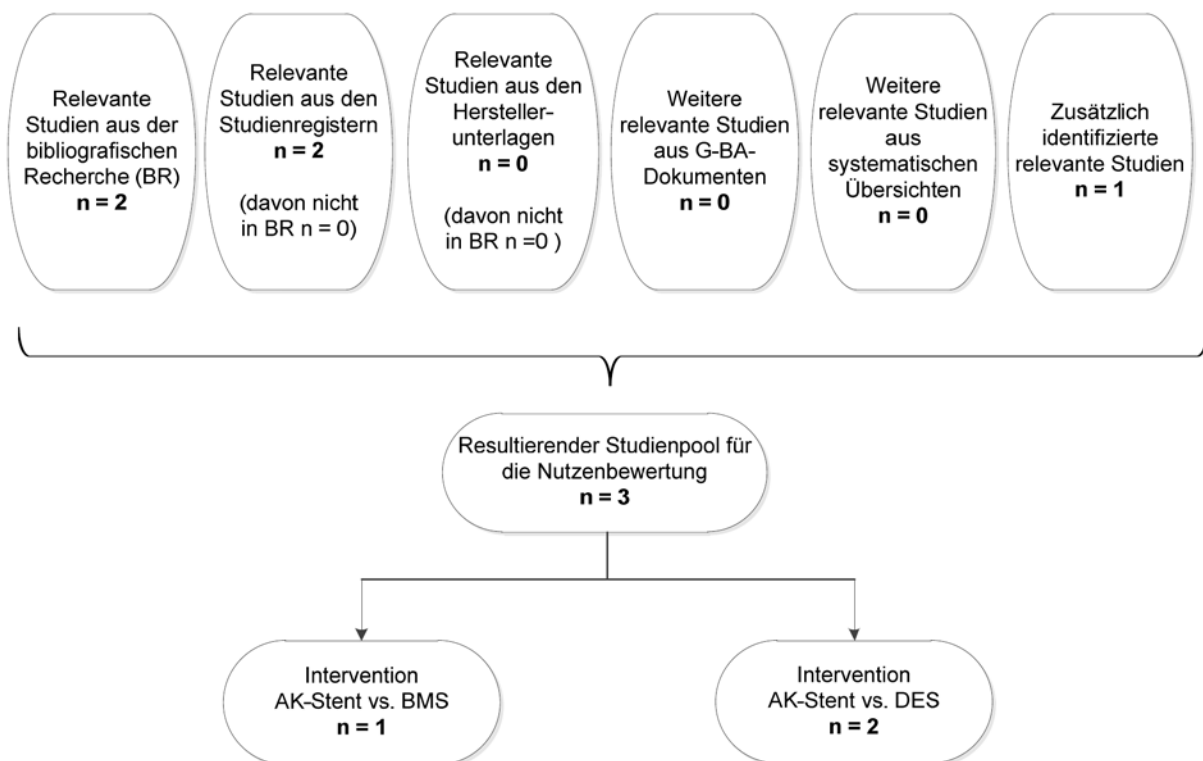


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 3 relevante Studien (5 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 4).

Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Herstellerunterlagen	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Boshra 2011	ja [45]	nein	nein
TRIAS-Pilot 2010	ja [46,47]	nein	nein
TRIAS-HR 2011	ja [48,49]	nein	nein

## 5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

### 5.2.1 Studiendesign und Populationen

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung. Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Studien, Tabelle 6 beschreibt die Charakteristika der in den Studien verwendeten Interventionen, und in Tabelle 7 werden die Charakteristika der Studienpopulationen aufgeführt.

Bei allen eingeschlossenen Studien handelte es sich um Untersuchungen zum Effekt von AK-Stents bei Patienten mit Indikation zur Stentimplantation und Koronarstenosen mit hohem Restenoserisiko, bei denen aber keine Notwendigkeit eines Notfalleingriffs vorlag. In der Untersuchung Boshra 2011 erfolgte der Vergleich AK-Stents vs. BMS, in den beiden TRIAS-Studien AK-Stents vs. DES. In allen Studien erfolgte die Zuteilung der Teilnehmer zu den Vergleichsinterventionen randomisiert.

Bei Boshra 2011 erfolgte die Rekrutierung von Studienteilnehmern zwischen März 2008 und April 2010 in einem Zentrum in Ägypten und wurde nach dem Einschluss von 38 Patienten wegen fehlender Verfügbarkeit der AK-Stents vermutlich abgebrochen. Dabei bleibt unklar, ob der Abschluss der Rekrutierung zu diesem Zeitpunkt geplant war. Die Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Stentimplantation nachbeobachtet.

Bei Patienten in der Interventionsgruppe wurden die Hochrisiko-Stenosen mit einem AK-Stent versorgt, während Patienten der Kontrollgruppe ein BMS implantiert wurde. Bei Patienten beider Gruppen wurde eine Dauertherapie mit Aspirin 150 mg empfohlen. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung durch die Gabe von Clopidogrel (75 mg) wurde bei Patienten der Interventionsgruppe für 1 Monat empfohlen, bei Patienten der Kontrollgruppe für mindestens 3 Monate. Angaben zur tatsächlichen Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung lagen nicht vor.

Die TRIAS-Pilot-Studie wurde in einem niederländischen Zentrum durchgeführt. Bei einer geplanten Studiendauer von 5 Jahren wurde die Untersuchung, nachdem im Rekrutierungszeitraum von Februar 2006 bis April 2007 193 Teilnehmer eingeschlossen worden waren, vorzeitig abgebrochen. Der vorzeitige Abbruch erfolgte ungeplant, da in der Zwischenzeit eine multizentrische, internationale Nachfolgestudie mit ähnlichem Studiendesign (TRIAS-HR-Studie) begonnen wurde. In den Publikationen zur TRIAS-Pilot-Studie werden Resultate nach 1 und nach 2 Jahren berichtet.

Die Nachfolgestudie, die TRIAS-HR-Studie, wurde in Zentren in Europa und Asien durchgeführt. Im Zeitraum von April 2007 bis Februar 2009 wurden 658 Patienten rekrutiert, eingeschlossen und randomisiert. In der Studie beobachtet wurden letztendlich nur 622 Patienten. Im Rahmen einer geplanten Zwischenauswertung, nach dem Einschluss von 50 % der geplanten 1300 Teilnehmer, zeigte sich bei den mit AK-Stents behandelten Patienten eine erhöhte Rate von Revaskularisationen an der Zielläsion (TLR) im Vergleich zur

Kontrollgruppe. Auf Empfehlung des Data and Safety Monitoring Boards wurde daraufhin die Rekrutierung aus Gründen der Patientensicherheit vorzeitig gestoppt. Anstelle der geplanten 5 Jahre beträgt die mittlere Follow-up-Dauer bislang 8,5 Monate.

In beiden Studien wurden Patienten mit der Indikation einer perkutanen Koronarintervention (PCI) ohne Notwendigkeit eines Akuteingriffs zu Beginn des Eingriffs angiografiert und Hochrisiko-Stenosen identifiziert. In diese Hochrisiko-Stenosen wurde anschließend zur Rekanalisation entsprechend der Randomisierung entweder ein AK-Stent oder ein DES implantiert. Im Zuge des Eingriffes erhielten Patienten beider Gruppen 300 mg Clopidogrel als loadingdose und 75 mg bis 100 mg Aspirin als Dauertherapie. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung durch die Gabe von 75 mg Clopidogrel erfolgte bei Patienten, bei denen ein AK-Stent implantiert wurde, über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat nach Implantation, bei Patienten der DES-Gruppe über mindestens 6 Monate. In beiden Studien wurde bei nur bei weniger als 20 % der Patienten der AK-Stent-Gruppe die duale Thrombozytenaggregationshemmung nach etwa 1 Monat tatsächlich beendet. In der TRIAS-Pilot-Studie erhielten nach 1 bzw. 2 Jahren noch 32,7 % bzw. 13,3 % der mit einem AK-Stent behandelten Patienten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung. In der Vergleichsgruppe lagen diese Zahlen mit 56,8 % bzw. 22,1 % höher, wobei jedoch der Gruppenunterschied nur für den Vergleich der 1-Jahres-Daten statistisch signifikant war.

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 53 bis 66 Jahre. In allen Studien waren Frauen als Studienteilnehmer in der Minderzahl. Der höchste Anteil von Frauen fand sich in der DES-Gruppe der TRIAS-HR-Studie und betrug 30 %. Mit 16 % war der Frauenanteil in der Gruppe der Patienten mit einem AK-Stent bei Boshra 2011 am geringsten. Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren lagen Angaben zu Patienten mit Diabetes mellitus für alle Studien vor. Diese waren mit einem Anteil von rund 60 % am häufigsten in der Population der ägyptischen Studie Boshra 2011 vertreten. Auch nahezu die Hälfte der Patienten der TRIAS-HR-Studie, aber nur 14 bzw. 27 % der Teilnehmer der TRIAS-Pilot-Studie, litten an Diabetes mellitus. In der zuletzt genannten Studie war der Unterschied zwischen Patienten mit Diabetes mellitus in der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe statistisch signifikant. Angaben zu weiteren Risikofaktoren lagen für die beiden TRIAS-Studien vor, wobei es keine Angaben zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Vergleichsgruppen gab. Nähere Informationen dazu finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Follow up	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Boshra 2011	RCT, unverblindet, parallel, monozentrisch	Patienten mit Angina pectoris (stabile AP trotz medikamentöser Therapie oder instabile AP) oder NSTEMI, jeweils ohne Notwendigkeit eines Notfalleingriffs mit Koronarstenosen mit hohem Risiko <sup>b</sup> für das Auftreten einer Restenose; Statintherapie für mindestens 7 Tage	AK-Stent (n = 19) BMS (n = 19)	6 Monate (Die Studie wurde nach Rekrutierung von 38 Patienten vermutlich abgebrochen)	Ägypten Rekrutierungszeitraum: 03/2008 bis 04/2010	Primär: kombinierter Endpunkt aus Stent-Restenose und Stent-Thrombose. Sekundär: kardiale Mortalität, Myokardinfarkt, TLR, Angina pectoris, prozentuale Restenose
TRIAS-Pilot 2010	RCT, einfach verblindet <sup>c</sup> parallel, monozentrisch	Patienten mit Angina pectoris (stabile AP trotz medikamentöser Therapie oder instabile AP), NSTEMI jeweils ohne Notwendigkeit eines Notfalleingriffs mit Koronarstenosen mit hohem Risiko <sup>d</sup> für das Auftreten einer Restenose; Statintherapie für mindestens 7 Tage	AK-Stent (n = 98) DES (n = 95)	geplante Studiendauer: 5 Jahre, berichtet werden: 1- und 2-Jahres-Daten.  (Die Studie wurde nach Rekrutierung von 193 Patienten abgebrochen)	Niederlande Rekrutierungszeitraum: 02/2006 bis 04/2007	Primär: kombinierter Endpunkt aus: kardiale Mortalität, Myokardinfarkt und TVR) innerhalb des ersten Jahres. Sekundär: nichtkardiale Mortalität, kardiale Mortalität, TLR, TVR/No-TLR, Non-TVR, kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Follow up	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
TRIAS-HR 2011	RCT, einfach verblindet <sup>c</sup> parallel, multizentrisch	Patienten mit stabiler KHK ohne Notwendigkeit eines Notfall-eingriffs mit Koronarstenosen mit hohem Risiko <sup>e</sup> für das Auftreten einer Restenose	AK-Stent (n = 304) <sup>f</sup> DES <sup>g</sup> (n = 318) <sup>f</sup>	geplante Studiendauer: 5 Jahre (Die Studie wurde nach einer mittleren Follow-up-Dauer von 8,5 Monaten vorzeitig abgebrochen <sup>h</sup> )	Europa (einschließlich Deutschland) und Asien Rekrutierungszeitraum: 04/2007 bis 02/2009	Primär: kombinierter Endpunkt aus: kardiale Mortalität, Myokardinfarkt und TLR innerhalb des ersten Jahres Sekundär: Mortalität, kardiale Mortalität, Myokardinfarkt, kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt, Mortalität oder Myokardinfarkt, TLR, TVR/Non-TLR, Non-TVR

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten Angaben zu verfügbaren patientenrelevanten Endpunkten bzw. deren Teilmengen für diese Nutzenbewertung.

b: Kriterien für ein hohes Risiko für das Auftreten einer Restenose waren: Stenosen bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (ohne nähere Angaben), chronisch okkludierte Koronargefäße, Stenosenlänge > 20 mm oder Gefäßdurchmesser < 2,8 mm.

c: Verblindete Befundung durch ein unabhängiges „clinical event committee“.

d: Kriterien für ein hohes Risiko für das Auftreten einer Restenose waren: Stenosen bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronisch okkludierte Koronargefäße, Stenosenlänge ≥ 23 mm oder Gefäßdurchmesser ≤ 2,8 mm.

e: Kriterien für ein hohes Risiko für das Auftreten einer Restenose waren: Stenosen bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronisch okkludierte Koronargefäße, Stenosenlänge ≥ 20 mm oder Gefäßdurchmesser ≤ 2,8 mm.

f: Ursprünglich wurden 658 Studienteilnehmer randomisiert. Im Studienverlauf wurden aber 36 dieser Patienten aus der Studie ausgeschlossen: kein Stent implantiert (n = 20), Ausschlusskriterien nach der Randomisierung bekannt (n = 2), aus 1 Zentrum keine Baseline- und Follow-up-Daten vorhanden (n = 14).

g: Als DES waren möglich: Taxus Liberté<sup>TM</sup> Paxlitaxel-eluting stent, Cypher<sup>TM</sup> sirolimus-eluting stent, XIENCE V<sup>TM</sup> everolimus-eluting stent, Endeavor<sup>TM</sup> zotarolimus-eluting stent.

h: Im Rahmen einer geplanten Zwischenanalyse (nach Einschluss von 50 % der geplanten Studienteilnehmer) empfahl das „Data and Safety Monitoring Board“ aus Sicherheitsgründen den Studienabbruch.

AK: Antikörper, AP: Angina pectoris, BMS: Bare-metal stent, DES: Drug-eluting stent, KHK: koronare Herzkrankheit, NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction, RCT: Randomized controlled trial, TLR: Target lesion revascularization, TVR: Target vessel revascularization

Tabelle 6: Charakteristika der Interventionen

Studie	AK-Stent	Kontrollintervention
Boshra 2011	Versorgung aller Hochrisikostenosen mit GENOUS <sup>TM</sup> Stent (± Prä- oder Postdilatation) + UFH iv / ic. oder Enoxaparin sc. / i. v. 150 mg Aspirin als Dauertherapie 75 mg Clopidogrel für 1 Monat Atorvastatin 20 – 40 mg für mindestens 1 Monat	Versorgung aller Hochrisikostenosen mit BMS (± Prä- oder Postdilatation) + UFH iv. / Enoxaparin sc. oder i. v. 150 mg Aspirin als Dauertherapie 75 mg Clopidogrel für mindestens 3 Monate Atorvastatin 20 – 40 mg für mindestens 1 Monat
TRIAS-Pilot 2010	Versorgung aller Hochrisikostenosen mit GENOUS <sup>TM</sup> Stent (± Prä- oder Postdilatation) + 5000 IE UFH i. v. + 300 mg Clopidogrel loadingdose (direkt vor oder nach dem Eingriff) ± GP-IIb / IIIa-Hemmer 100 mg Aspirin als Dauertherapie 75 mg Clopidogrel für mindestens 1 Monat	Versorgung aller Hochrisikostenosen mit DES (Taxus Liberté <sup>TM</sup> Stent) (± Prä- oder Postdilatation) + 5000 IE UFH i. v. + 300 mg Clopidogrel loadingdose (direkt vor oder nach dem Eingriff) ± GP-IIb / IIIa-Hemmer 100 mg Aspirin als Dauertherapie 75 mg Clopidogrel für mindestens 6 Monate
TRIAS-HR 2011	Versorgung aller Hochrisikostenosen mit GENOUS <sup>TM</sup> Stent + 300 mg Clopidogrel loadingdose (direkt vor dem Eingriff) 75 bis 100 mg Aspirin als Dauertherapie 75 mg Clopidogrel für mindestens 1 Monat	Versorgung aller Hochrisikostenosen mit DES + 300 mg Clopidogrel loadingdose (direkt vor dem Eingriff) 75 bis 100 mg Aspirin als Dauertherapie 75 mg Clopidogrel für mindestens 6 Monate  Als DES waren möglich: Taxus Liberté <sup>TM</sup> Paclitaxel-eluting stent, Sirolimus-eluting Stent (Cypher <sup>TM</sup> ), XIENCE V <sup>TM</sup> everolimus-eluting stent, Endeavor <sup>TM</sup> zotarolimus-eluting stent
AK: Antikörper, BMS: Bare-metal stent, DES: Drug-eluting stent, GP: Glykoprotein, ic.: intrakoronar, i. v.: intravenös, sc.: subkutan, UFH: unfractioniertes Heparin		



Tabelle 7: Charakteristika der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter in Jahren MW (SD)	Geschlecht weiblich n (%)	Diabetes n (%)	Hyper-tonie n (%)	Hyper-lipidämie n (%)	Positive Anamnese für				instabile AP n (%)	
							KHK in der Familie n (%)	Rauchen n (%)	MI n (%)	Frühere Revaskularisation n (%)		
Boshra 2011												
AK-Stent	19	56 (8)	3 (16)	11 (60)	-	-	-	-	-	-	-	-
BMS	19	53 (8)	4 (21)	12 (63)								
TRIAS-Pilot 2010												
AK-Stent	98	62 (10)	26 (27)	14 (14) <sup>b</sup>	45 (46)	62 (63)	52 (53)	32 (33)	37 (38)	25 (26) <sup>c</sup> / 3 (3) <sup>d</sup>	18 (18)	
DES	95	63 (11)	25 (26)	26 (27) <sup>b</sup>	53 (56)	50 (53)	61 (64)	30 (32)	39 (41)	25 (26) <sup>c</sup> /3 (3) <sup>d</sup>	14 (15)	
TRIAS-HR 2011												
AK-Stent	304	64 (11)	78 (26)	140 (46)	226 (74)	219 (72)	140 (46)	63 (21)	104 (34)	86 (28) <sup>c</sup> / 22 (7) <sup>d</sup>	43 (14)	
DES	318	66 (9)	96 (30)	151 (47)	222 (70)	217 (68)	136 (43)	49 (15)	107 (34)	78 (25) <sup>c</sup> /19 (6) <sup>d</sup>	39 (12)	

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.  
b: Statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,025).  
c: Vorausgegangene PCI.  
d: Vorausgegangenes CABG.  
AK: Antikörper, AP: Angina pectoris, BMS: Bare-metal stent, DES: Drug-eluting stent, KHK: koronare Herzkrankheit, MI: Myokardinfarkt, MW: Mittelwert, n: Anzahl der Patienten in der Kategorie bzw. Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der randomisierten Patienten, SD: Standardabweichung

### 5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

In Tabelle 8 ist eine Übersicht über die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene dargestellt. Da für die Studie Boshra 2011 für die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung keine Informationen vorlagen und die Studie wahrscheinlich ungeplant vorzeitig abgebrochen wurde, wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Weiterhin kann, bei fehlendem Studienprotokoll, auch keine ergebnisunabhängige Berichterstattung mit Sicherheit festgestellt werden. Um diese Unklarheiten zu klären wurde eine Autorenanfrage am 11.04.2012 per E-Mail und am 18.05.2012 zusätzlich per Post versendet, die aber nicht beantwortet wurde. Auch das Verzerrungspotenzial der TRIAS-Pilot-2010 Studie wurde als hoch eingeschätzt, da ebenfalls die Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar blieb und auch diese Studie ungeplant vorzeitig abgebrochen wurde. Die TRIAS-HR-Studie war mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet. Da der vorzeitige Studienabbruch bei dieser Untersuchung im Rahmen einer prospektiv geplanten Interimsanalyse erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Für alle Studien ist anzunehmen, dass keine ausreichende Verblindung bestand. Da für diesen Bericht aber nur weitgehend objektive Endpunkte relevant sind, und die Therapie der KHK ausreichend normiert erscheint, ergab sich daraus ebenfalls keine Erhöhung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.

Tabelle 8: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Boshra 2011	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein	nein	ja <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	hoch <sup>d</sup>
TRIAS-Pilot 2010	unklar <sup>a</sup>	ja	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	nein <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>
TRIAS-HR 2011	ja	ja	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	nein <sup>g</sup>	niedrig

a: Keine Angaben.  
b: Kein Studienprotokoll oder Registereintrag vorhanden.  
c: Wahrscheinlich vorzeitiger Studienabbruch. Keine Angaben zur geplanten Fallzahl.  
d: Keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz, zur Verdeckung der Gruppenzuteilung, offenes Studiendesign und vermutlich vorzeitiger Studienabbruch.  
e: Die Studie wird in den Publikationen als einfachblind bezeichnet. Es bleibt aber unklar, ob die Studienteilnehmer oder das med. Personal verblindet waren. Es erfolgte eine verblindete Befundung der Komplikationsendpunkte durch ein unabhängiges „clinical event committee“.  
f: Ungeplanter vorzeitiger Studienabbruch.  
g: Die Zuordnung, der in den Analysen nicht berücksichtigten randomisierten Teilnehmer zur Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe, war nicht möglich. Der vorzeitige Abbruch der Rekrutierung von Studienteilnehmern nach dem Einschluss von 50 % der geplanten Studienteilnehmer, im Rahmen einer geplanten Auswertung, wird nicht als verzerrender Aspekt gewertet.

### 5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die verfügbaren bewerteten Endpunkte.

Neben den patientenrelevanten Endpunkten wurden auch kombinierte Endpunkte berücksichtigt. Voraussetzung dafür war, dass alle Einzelkomponenten einzeln berichtet wurden und als patientenrelevant anzusehen waren. Zudem wurden nur solche kombinierten Endpunkte berücksichtigt, deren Einzelkomponenten sich in ihrer Schwere ähnelten.

Die Daten der Gesamtrate der Myokardinfarkte und der erneuten Revaskularisation wurden in der Publikation der TRIAS-HR-Studie nicht dargestellt und bei der Autorengruppe angefragt. Die Teilmengen der erneuten Revaskularisationen (TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR) zu den Vergleichen AK-Stents- vs. DES-Implantation und AK-Stents- vs. BMS-Implantation (Teilmenge TLR) sind in Anhang E und Anhang F dargestellt.

Zusätzlich wurde die prozentuale Restenose als ergänzender Endpunkt berücksichtigt.

Tabelle 9: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte, Datenverfügbarkeit

Studie	Gesamt- mortalität	Kardiale Mortalität	Myokard- infarkt	Erneute Revasku- larisation	Angina pectoris	Blutungs- ereig- nisse <sup>a</sup>	Gesamt- mortalität oder Myokard- infarkt	Kardiale Mortalität oder Myo- kard- infarkt
Boshra 2011	nein	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	nein	nein
TRIAS -Pilot 2010	ja <sup>c</sup>	ja	ja <sup>d</sup>	nein <sup>e</sup>	nein	nein	nein	ja <sup>f</sup>
TRIAS -HR 2011	ja	ja	ja <sup>d, g</sup>	ja <sup>e, g</sup>	nein	nein	ja	ja

a: Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen und Komplikationen der Therapie waren lediglich Ergebnisse zu Blutungsereignissen verfügbar.  
b: In der Studienpublikation wurden keine Ergebnisse zur Gesamtrate erneuter Revaskularisationen berichtet, sondern lediglich Ergebnisse zu TLR.  
c: Kardiale und nichtkardiale Mortalität wurden separat berichtet (daraus wurde die Gesamtmortalität berechnet).  
d: Berichtet wurden die Myokardinfarkte im Zielgefäß, die Gesamtrate wurde in der Publikation nicht berichtet.  
e: In der Studienpublikation wurden keine Ergebnisse zur Gesamtrate erneuter Revaskularisationen berichtet, sondern lediglich Ergebnisse zu TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR.  
f: Für den kombinierten Endpunkt wurden die Myokardinfarkte im Zielgefäß berichtet.  
g: Die Gesamtrate wurde bei der Autorengruppe angefragt und die unveröffentlichten Daten wurden ausgewertet und dargestellt.  
TLR: Target lesion revascularization, TVR: Target vessel revascularization

### 5.3.1.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Für alle Endpunkte der Studien Boshra 2011 und TRIAS–Pilot 2010 ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da dieses bereits auf Studienebene als hoch eingestuft wurde.

In der TRIAS-HR-Studie wurden 36 der randomisierten Studienteilnehmer nicht in den Analysen berücksichtigt. Eine Zuordenbarkeit der nicht berücksichtigten Teilnehmer zur Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe war nicht gegeben. Auffällig war, dass trotz der Durchführung einer Blockrandomisierung schließlich mehr Teilnehmer der Interventionsgruppe nicht in die Analysen eingeschlossen werden konnten. Insgesamt führte dieser Aspekt aber nicht dazu, dass von einer erhöhten Gefahr einer Verzerrung ausgegangen werden musste. Für alle Endpunkte der TRIAS-HR-Studie konnte ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden.

Tabelle 10: VzP Endpunktebene: Mortalität (Gesamtmortalität, kardiale Mortalität)

Studie	Verblindung Endpunkterheber	ITT- Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial des Endpunkts
<b>Gesamtmortalität</b>					
TRIAS- Pilot 2010 <sup>a</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
TRIAS- HR 2011	ja <sup>d</sup>	ja	unklar <sup>e</sup>	ja	niedrig
<b>Kardiale Mortalität</b>					
Boshra 2011	nein	ja	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
TRIAS- Pilot 2010	ja <sup>d</sup>	ja	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
TRIAS- HR 2011	ja <sup>d</sup>	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Gesamtmortalität wurde nicht als eigener Endpunkt berichtet, sondern aus den Angaben zur kardialen und nichtkardialen Mortalität berechnet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt daher ebenso anhand der Angaben zur kardialen und nicht kardialen Mortalität.</p> <p>b: Keine Angaben, ob dieser Endpunkt von den Mitgliedern eines unabhängigen, verblindeten „clinical event committee“ geprüft wurde.</p> <p>c: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch.</p> <p>d: Dieser Endpunkt wurde von den Mitgliedern eines unabhängigen, verblindeten „clinical event committee“ geprüft.</p> <p>e: Die Gesamtmortalität wurde im Methodenteil nicht als eigener Endpunkt angeführt.</p> <p>ITT: Intention-to-treat, VzP: Verzerrungspotenzial</p>					

Tabelle 11: VzP Endpunktebene: Myokardinfarkt

Studie	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Bericht- erstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial des Endpunkts
<b>Myokardinfarkt</b>					
Boshra 2011	nein	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
TRIAS-Pilot 2010 <sup>b</sup>	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
TRIAS-HR 2011 <sup>d</sup>	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch.</p> <p>b: Berichtet wurden die Myokardinfarkte im Versorgungsbereich des Zielgefäßes. Zur TRIAS-HR-Studie wurden die unveröffentlichten Daten zur Gesamtmyokardinfarktrate von der Studiengruppe auf Anfrage zur Verfügung gestellt. Für die TRIAS-Pilot-Studie wurde davon ausgegangen, dass die Raten der Myokardinfarkte im Zielgefäß nicht relevant verschieden von den Gesamtraten sind.</p> <p>c: Dieser Endpunkt wurde von den Mitgliedern eines unabhängigen, verblindeten „clinical event committee“ geprüft.</p> <p>ITT: Intention-to-treat, VzP: Verzerrungspotenzial</p>					

Tabelle 12: VzP Endpunktebene: Gesamtrate der erneuten Revaskularisation

Studie	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Bericht- erstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial des Endpunkts
<b>Erneute klinische Revaskularisation</b>					
TRIAS-HR <sup>a</sup> 2011	ja <sup>b</sup>	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: In der Studienpublikation wurden keine Ergebnisse zur Gesamtrate klinisch indizierter erneuter Revaskularisationen berichtet, sondern lediglich Ergebnisse zu den Teilmengen TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR. Die unveröffentlichten Daten zur Gesamtrate wurden von der Studiengruppe auf Anfrage zur Verfügung gestellt.</p> <p>b: Dieser Endpunkt wurde von den Mitgliedern eines unabhängigen, verblindeten „clinical event committee“ geprüft.</p> <p>ITT: Intention-to-treat, VzP: Verzerrungspotenzial</p>					

Tabelle 13: VzP Endpunktebene: kombinierte Endpunkte zu Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt bzw. zu kardialer Mortalität oder Myokardinfarkt

Studie	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Bericht- erstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial des Endpunkts
<b>Kombinierter Endpunkt Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt</b>					
TRIAS-HR 2011	ja <sup>a</sup>	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	niedrig
<b>Kombinierter Endpunkt kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt</b>					
TRIAS-Pilot 2010 <sup>c</sup>	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch <sup>d</sup>
TRIAS-HR 2011 <sup>c</sup>	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Dieser Endpunkt wurde von den Mitgliedern eines unabhängigen, verblindeten „clinical event committee“ geprüft.</p> <p>b: Die Gesamtmortalität wurde im Methodenteil nicht als eigener Endpunkt angeführt.</p> <p>c: Für den kombinierten Endpunkt wurde die Myokardinfarkte im Zielgefäß berichtet. Es wurde davon ausgegangen, dass diese Raten nicht relevant verschieden von den Gesamtraten sind.</p> <p>d: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch.</p> <p>ITT: Intention-to-treat, VzP: Verzerrungspotenzial</p>					

Tabelle 14: VzP Endpunktebene: Angina pectoris

Studie	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Bericht- erstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial des Endpunkts
<b>Angina pectoris</b>					
Boshra 2011	nein	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
<p>a: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch.</p> <p>ITT: Intention-to-treat, VzP: Verzerrungspotenzial</p>					

Tabelle 15: VzP Endpunktebene: Blutungsereignisse

Studie	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Bericht- erstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial des Endpunkts
<b>Blutungen</b>					
Boshra 2011	nein	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch <sup>b</sup>
<p>a: Im Methodenteil nicht als eigener Endpunkt angeführt.</p> <p>b: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch.</p> <p>ITT: Intention-to-treat, VzP: Verzerrungspotenzial</p>					

Tabelle 16: VzP Endpunktebene: ergänzender Endpunkt prozentuale Restenose

Studie	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunab- hängige Bericht- erstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial des Endpunkts
Boshra 2011	nein	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
a: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch. ITT: Intention-to-treat, VzP: Verzerrungspotenzial					

### 5.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

In Tabelle 17 ist die Zusammenfassung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene dargestellt.

Tabelle 17: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Studien ebene / Endpunkt- ebene	Patientenrelevante Endpunkte								Ergänzende Endpunkte
		Gesamt- mortalität	Kardiale Mortalität	Myokard- infarkt	Erneute Revaskula- risation	Angina pectoris	Blutungs- ereignisse	Gesamt- mortalität oder Myokard- infarkt	Kardiale Mortalität oder Myokard- infarkt	Prozentuale Restenose
Boshra 2011	Hoch	-	hoch	hoch	-	hoch	hoch	-	-	hoch
TRIAS-Pilot 2010	Hoch	hoch	hoch	hoch <sup>a</sup>	-	-	-	-	hoch <sup>b</sup>	-
TRIAS-HR 2011	Niedrig	niedrig	niedrig	niedrig <sup>c</sup>	niedrig <sup>d</sup>	-	-	niedrig	niedrig <sup>b</sup>	-

a: Berichtet wurden die Myokardinfarkte im Zielgefäß. Es wurde davon ausgegangen, dass diese Raten nicht relevant verschieden von den Gesamtraten sind.  
b: Für den kombinierten Endpunkt wurde die Myokardinfarkte im Zielgefäß berichtet. Es wurde davon ausgegangen, dass diese Raten nicht relevant verschieden von den Gesamtraten sind.  
c: Berichtet wurden in der Publikation die Myokardinfarkte im Zielgefäß, die Gesamtrate wurde von der Studiengruppe auf Anfrage mitgeteilt.  
d: Berichtet wurden in der Publikation die Teilmengen TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR, die Gesamtrate wurde von der Studiengruppe auf Anfrage mitgeteilt.  
TLR: Target lesion revascularization, TVR: target vessel revascularization



### 5.3.3 Vergleich AK-Stents vs. DES

Da in den Studien unterschiedliche Interventionen miteinander verglichen wurden (AK-Stents vs. DES, AK-Stents vs. BMS), werden die Studienergebnisse separat dargestellt.

In den folgenden Abschnitten (5.3.3.1 bis 5.3.3.11) werden zunächst die Ergebnisse der TRIAS-Pilot- und TRIAS-HR-Studie berichtet. Die Ergebnisse von Boshra 2011 werden in den darauffolgenden Abschnitten 5.3.4 bis 5.3.4.11 dargestellt.

#### 5.3.3.1 Endpunkt Mortalität

##### Gesamtmortalität

Zum Endpunkt Gesamtmortalität lagen Ergebnisse aus beiden Studien vor (Tabelle 18). Während aus der TRIAS-HR-Studie bislang nur 1-Jahres-Ergebnisse berichtet wurden, wurden zur TRIAS-Pilot-Studie bereits 2-Jahres-Ergebnisse berichtet. In der TRIAS-Pilot-Studie wurden die Ergebnisse der kardialen und nichtkardialen Mortalität separat berichtet. In beiden Studien zeigte sich eine Erhöhung der Gesamtmortalität bei Patienten nach einer AK-Stent-Implantation, welche aber auch in der Meta-Analyse keine statistische Signifikanz aufwies (Abbildung 3).

Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents gegenüber den DES.

##### Kardiale Mortalität

In ähnlicher Weise wie bei der Gesamtmortalität zeigte sich auch für den Endpunkt kardiale Mortalität eine tendenziell höhere Ereignisrate nach Implantation eines AK-Stents. Auch hier waren die Ergebnisse, sowohl in den Einzelstudien als auch in der Meta-Analyse (Abbildung 4), nicht statistisch signifikant.

Dementsprechend ließ sich auch für den Endpunkt kardiale Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen zwischen den beiden Stent-Typen ableiten.

Tabelle 18: Ergebnisse zur Mortalität zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation

Endpunkt Studie	AK-Stent		DES		AK-Stent vs. DES	
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	OR/Peto-OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>Gesamtmortalität</b>						
TRIAS-Pilot 2010						
2-Jahres-Ergebnisse	98	5 (5,1) <sup>c, d</sup>	95	4 (4,2) <sup>c, d</sup>	1,22 [0,32;4,70]	0,830 <sup>e</sup>
1-Jahres-Ergebnisse	98	1 (1,0) <sup>c, d</sup>	95	2 (2,1) <sup>c, d</sup>	0,49 [0,05;4,81]	0,596 <sup>e</sup>
TRIAS-HR 2011						
1-Jahres-Ergebnisse	304	8 (2,6) <sup>c</sup>	318	4 (1,3)	2,12 [0,63;7,12]	0,231 <sup>e</sup>
Meta-Analyse <sup>f, g</sup>					1,66 [0,67;4,08]	0,271

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ergebnisse zur Mortalität zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation (Fortsetzung)

Endpunkt Studie	AK-Stent		DES		AK-Stent vs. DES	
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	OR/Peto-OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>Kardiale Mortalität</b>						
TRIAS-Pilot 2010						
2-Jahres-Ergebnisse	98	1 (1,0)	95	0	7,17 [0,14; 361,33]	0,362 <sup>e</sup>
1-Jahres-Ergebnisse	98	0	95	0		
TRIAS-HR 2011						
1-Jahres-Ergebnisse	304	6 (2,0)	318	3 (1,0)	2,06 [0,55; 7,67]	0,304 <sup>e</sup>
Meta-Analyse <sup>f, h</sup>					2,33 [0,67; 8,12]	0,183

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.  
b: Eigene Berechnung, Angabe des Peto-OR statt OR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens 1 Zelle.  
c: Prozentangaben selbst berechnet.  
d: Ereigniszahlen selbst berechnet (Summe kardialer und nichtkardialer Mortalität).  
e: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [50]).  
f: Eigene Berechnung, Meta-Analyse der Ergebnisse jeweils zur maximal vorliegenden Beobachtungsdauer (TRIAS-Pilot: 2-Jahres-Ergebnisse, TRIAS-HR: 1-Jahres-Ergebnisse), Meta-Analyse der 1-Jahres-Ergebnisse beider Studien liefert die gleiche Gesamtaussage.  
g: Modell mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird [38]).  
h: Modell mit festem Effekt für Peto-OR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens 1 Zelle.  
AK: Antikörper, DES: Drug-eluting stent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio

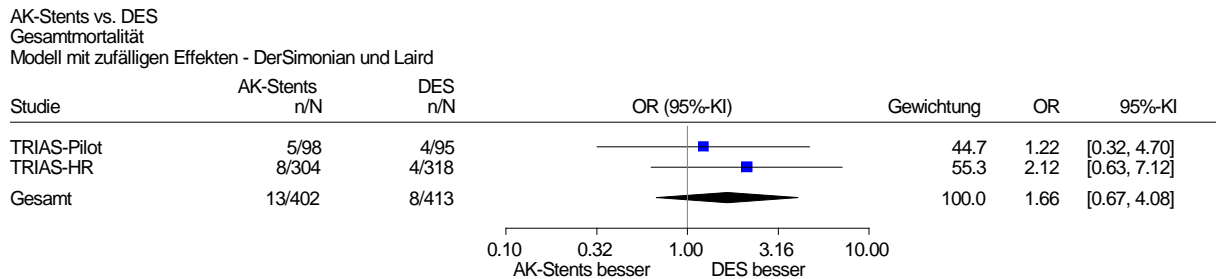
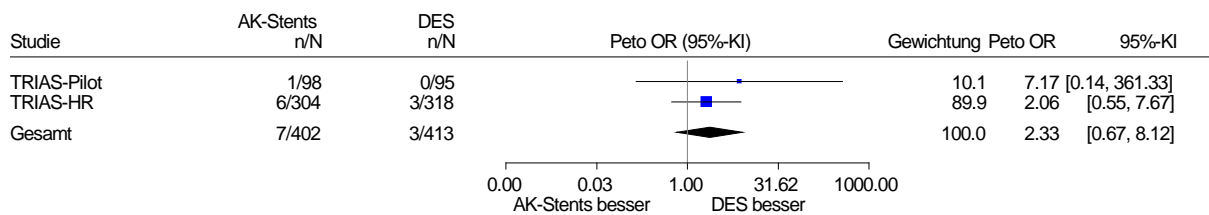


Abbildung 3: Meta-Analyse Gesamtmortalität bei Patienten nach AK- Stents- vs. DES-Implantation

AK-Stents vs. DES  
Kardiale Mortalität  
Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio



Heterogenität:  $Q=0.35$ ,  $df=1$ ,  $p=0.554$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.33,  $p=0.183$

Abbildung 4: Meta-Analyse kardiale Mortalität bei Patienten nach AK-Stents- vs. DES-Implantation

### 5.3.3.2 Morbidität

#### Myokardinfarkt

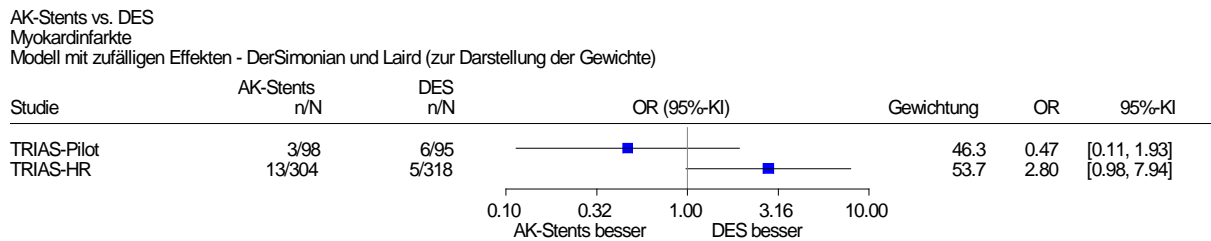
In beiden Studien wurden in den Publikationen nur die Ergebnisse der Myokardinfarkte im Versorgungsbereich des Zielgefäßes berichtet. Bezüglich der Gesamtrate dieses Endpunkts wurden die Daten der niedrig verzerrten TRIAS-HR-Studie von den Autoren angefragt und ausgewertet. Obwohl die TRIAS-Pilot-Studie lediglich Daten zur Rate der Myokardinfarkte im Zielgefäß und nicht die Gesamtrate berichtete, wurde davon ausgegangen, dass beide Raten nicht relevant verschieden sind. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 dargestellt.

Zeigte sich in der potenziell hoch verzerrten TRIAS-Pilot-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied, wurde in der niedrig verzerrten TRIAS-HR-Studie nach 1 Jahr ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte nach Implantation eines AK-Stents beobachtet. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,046$ ). Da sich in der Meta-Analyse der Ergebnisse eine bedeutsame Heterogenität ( $p=0,046$ ) zeigte, wurde kein gemeinsamer Schätzer berechnet (siehe Abbildung 5).

Da in der niedrig verzerrten TRIAS-HR-Studie signifikant mehr Myokardinfarkte nach AK-Stent- als nach DES-Implantation beobachtet wurden, ergibt sich hieraus bezüglich dieses Endpunktes ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der AK-Stents.

Tabelle 19: Ergebnisse zum Myokardinfarkt zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation

Endpunkt Studie	AK-Stent		DES		AK-Stent vs. DES	
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Myokardinfarkt</b>						
TRIAS-Pilot 2010 <sup>b</sup>						
2-Jahres-Ergebnisse	98	3 (3,1)	95	6 (6,3) <sup>c</sup>	0,47 [0,11; 1,93]	0,296 <sup>d</sup>
1-Jahres-Ergebnisse	98	3 (3,1)	95	5 (5,3) <sup>c</sup>	0,57 [0,13; 2,45]	0,531 <sup>d</sup>
TRIAS-HR 2011 <sup>e</sup>						
1-Jahres-Ergebnisse	304	13 (4,3)	318	5 (1,6)	2,80 [0,98; 7,94] <sup>b</sup>	0,046 <sup>c</sup>
Meta-Analyse <sup>f, g</sup> (Heterogenität: Q = 3,96, df = 1, p = 0,046, I <sup>2</sup> = 74,8 %)						
a: Anzahl ausgewerteter Patienten.						
b: Myokardinfarkte im Zielgefäß.						
c: Eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.						
d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [50]).						
e: Gesamtrate aller Myokardinfarkte, unveröffentlichte Daten.						
f: Eigene Berechnung, Meta-Analyse der Ergebnisse jeweils zur maximal vorliegenden Beobachtungsdauer (TRIAS-Pilot: 2-Jahres-Ergebnisse, TRIAS-HR: 1-Jahres-Ergebnisse), Meta-Analyse der 1-Jahres-Ergebnisse beider Studien liefert die gleiche Gesamtaussage.						
g: Modelle mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird [38]).						
AK: Antikörper, DES: Drug-eluting stent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio						



Heterogenität: Q=3.96, df=1, p=0.046, I<sup>2</sup>=74.8%

Abbildung 5: Meta-Analyse Myokardinfarkt bei Patienten nach AK-Stents- vs. DES-Implantation

### Erneute Revaskularisation

In beiden Studien wurden nur Ergebnisse zu den Teilmengen TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR berichtet. Die Ergebnisse zu den Teilmengen TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR dieses Endpunkts sind ergänzend in Anhang E dargestellt.

Da sich aus den genannten Teilmengen die Gesamtrate der erneuten Revaskularisationen nicht verlässlich rekonstruieren ließ, wurden bei der Autorengruppe der niedrig verzerrten TRIAS-HR-Studie die Daten angefordert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 dargestellt.

In der Betrachtung der Gesamtrate der Revaskularisationen ergaben sich in der TRIAS-HR-Studie Raten von 71/297 (23,9 %) nach AK-Stents im Vergleich zu 51/315 (16,2 %) nach DES-Implantation. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant ( $p = 0,018$ ).

In Bezug auf die Notwendigkeit einer erneuten, klinisch indizierten Revaskularisation kann zusammenfassend ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der AK-Stents im Vergleich zu den DES konstatiert werden.

Tabelle 20: Ergebnisse zur erneuten Revaskularisation zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation

Endpunkt Studie	AK-Stent		DES		AK-Stent vs. DES	
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Erneute Revaskularisation</b>						
TRIAS-HR 2011 <sup>b</sup> 1-Jahres-Ergebnisse	297 <sup>c</sup>	71 (23,9)	315 <sup>c</sup>	51 (16,2)	1,63 [1,09; 2,43]	0,018 <sup>d</sup>
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, Patienten aus den Prozentzahlen selbst berechnet. b: Gesamtrate aller Revaskularisationen, unveröffentlichte Daten. c: Die von den Autoren nachträglich angegebenen Ereigniszahlen und deren Anteilswerte widersprechen der Anzahl ausgewerteter Patienten in der Publikation. Hier werden die entsprechend den nachträglichen Angaben errechneten Anzahlen ausgewerteter Patienten dargestellt. d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [50]). AK: Antikörper, DES: Drug-eluting stent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio						

### 5.3.3.3 Kombinierte Endpunkte zu Mortalität oder Myokardinfarkt

#### Kombinierter Endpunkt Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt

Die TRIAS-HR-Studie berichtete Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt (siehe Tabelle 21).

Hier fand sich eine nicht-statistisch-signifikant erhöhte Rate von Ereignissen für den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt in der AK-Stent-Gruppe, woraus kein Anhaltspunkt eines Zusatznutzens der AK-Stents abgeleitet werden konnte.

Tabelle 21: Ergebnisse des kombinierten Endpunkts Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation

Endpunkt	AK-Stent		DES		AK-Stent vs. DES	
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	OR/Peto-OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Studie</b>						
<b>Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt</b>						
TRIAS-HR 2011						
1-Jahres-Ergebnisse	304	18 (5,9) <sup>b</sup>	318	9 (2,8)	2,16 [0,96;4,89]	0,060 <sup>c</sup>
a: Anzahl ausgewerteter Patienten.						
b: Prozentangaben selbst berechnet.						
c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [50]).						
AK: Antikörper, DES: Drug-eluting stent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio						

### Kombinierter Endpunkt kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt

Die TRIAS-HR-Studie berichtete Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt (siehe Tabelle 21). In diesen kombinierten Endpunkt gingen die Myokardinfarkte im Zielgefäß ein. Es wurde davon ausgegangen, dass diese Raten nicht relevant verschieden von den Gesamtraten aller Myokardinfarkte sind. Allerdings führte dies zu einer verringerten Ergebnissicherheit.

Zu diesem Endpunkt ergab sich in der TRIAS-Pilot-Studie kein Unterschied, während die TRIAS-HR-Studie ein statistisch signifikant erhöhtes Ereignisrisiko in der AK-Stent-Gruppe zu verzeichnen hatte (siehe Tabelle 22). Da sich in der Meta-Analyse der Ergebnisse eine bedeutsame Heterogenität ( $p < 0,2$ ) zeigte, wurde kein gemeinsamer Schätzer berechnet (Abbildung 6).

Insgesamt kann das Ergebnis als Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der AK-Stent-Implantationen im Vergleich zu DES-Implantationen bewertet werden.

Tabelle 22: Ergebnisse des kombinierten Endpunkts kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation

Endpunkt	AK-Stent		DES		AK-Stent vs. DES	
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	OR/Peto-OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Studie</b>						
<b>Kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt</b>						
TRIAS-Pilot 2010						
2-Jahres-Ergebnisse	98	4 (4,1)	95	6 (6,3)	0,63 [0,17; 2,31]	0,531 <sup>b</sup>
1-Jahres-Ergebnisse	98	3 (3,1)	95	5 (5,3)	0,57 [0,13; 2,45]	0,531 <sup>b</sup>
TRIAS-HR 2011						
1-Jahres-Ergebnisse	304	16 (5,3)	318	7 (2,2)	2,47 [1,001; 6,086]	0,044 <sup>b</sup>
Meta-Analyse <sup>c, d</sup> (Heterogenität: Q = 2,86, df = 1, p = 0,091, I <sup>2</sup> = 65,0 %)						
a: Anzahl ausgewerteter Patienten.						
b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [50]).						
c: Eigene Berechnung, Meta-Analyse der Ergebnisse jeweils zur maximal vorliegenden Beobachtungsdauer (TRIAS-Pilot: 2-Jahres-Ergebnisse, TRIAS-HR: 1-Jahres-Ergebnisse), Meta-Analyse der 1-Jahres-Ergebnisse beider Studien liefert die gleiche Gesamtaussage.						
d: Modelle mit zufälligen Effekten (nach Der Simonian und Laird [38]).						
AK: Antikörper, DES: Drug-eluting stent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio						

AK-Stents vs. DES  
Kombinierter Endpunkt: kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

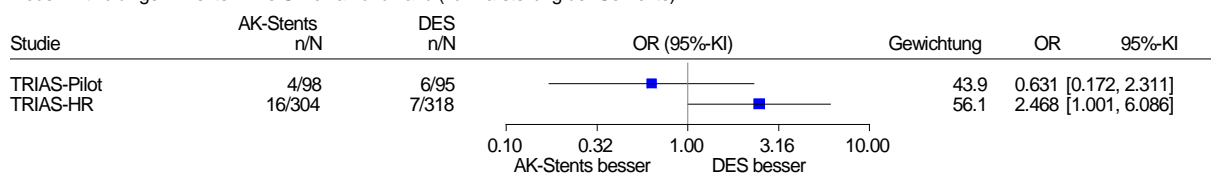


Abbildung 6: Meta-Analyse kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt bei Patienten nach AK-Stents- vs. DES-Implantation

### 5.3.3.4 Hospitalisierungen

Zur Notwendigkeit oder Dauer eines erneuten Krankenhausaufenthaltes enthielten die eingeschlossenen Publikationen keine Informationen.

### 5.3.3.5 Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Die beiden eingeschlossenen Studien berichteten keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

### 5.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichteten die eingeschlossenen Publikationen keine Informationen.

### **5.3.3.7 Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit**

Zur Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit fanden sich in den eingeschlossenen Publikationen keine Informationen.

### **5.3.3.8 Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit**

Zur körperlichen Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit fanden sich in den eingeschlossenen Publikationen keine Informationen.

### **5.3.3.9 Ergänzender Endpunkt prozentuale Restenose**

Angiografische Nachuntersuchungen erfolgten nur in der TRIAS-Pilot-Studie (1 Jahres-Ergebnisse), dort lag jedoch die Angiografierate bei nur 47 % der Patienten, so dass diese Daten nicht extrahiert wurden.

### **5.3.3.10 Sensitivitätsanalyse**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich des Erhebungszeitpunkts der TRIAS-Pilot-Studie durchgeführt worden. Für diese lagen sowohl die 1-Jahres-Ergebnisse als auch die 2-Jahres-Ergebnisse vor, wohingegen für die TRIAS-HR-Studie nur die 1-Jahres-Ergebnisse vorlagen. Primär wurden für diesen Bericht die Ergebnisse der maximal vorliegenden Nachbeobachtungsdauern gepoolt. In Sensitivitätsanalysen wurde sichergestellt, dass die Ergebnisse robust gegenüber der Wahl der Nachbeobachtungsdauer bei der TRIAS-Pilot-Studie waren.

### **5.3.3.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

In der TRIAS-HR-Studie wurden zwar Daten bezüglich der dualen Thrombozytenaggregationshemmung berichtet, diese waren aber für eine Subgruppenanalyse nicht ausreichend.

## **5.3.4 Vergleich AK-Stents vs. BMS**

In den folgenden Abschnitten (5.3.4.1 bis 5.3.4.11) sind die Ergebnisse der berichteten Endpunkte der Studie Boshra 2011 dargestellt. Die Ergebnisse der Teilmenge TLR der erneuten Revaskularisation ist ergänzend in Anhang F dargestellt.

### **5.3.4.1 Mortalität**

Wie in Tabelle 23 dargestellt, verstarb in der Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten 1 Patient in der BMS-Gruppe, in der AK-Stent-Gruppe kein Patient. Aus diesem Ergebnis ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den beiden Stent-Typen (AK-Stent vs. BMS) ableiten.



Tabelle 23: Ergebnisse zur kardialen Mortalität zum Vergleich AK-Stents- vs. BMS-Implantation

Endpunkt Studie	AK-Stent		BMS		AK-Stent vs. BMS p-Wert
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	
<b>Kardiale Mortalität</b>					
Boshra 2011					
6-Monats-Ergebnisse	19	0 (0)	19	1 (5)	0,3
a: Anzahl ausgewerteter Patienten. AK: Antikörper, BMS: Bare-metal stent					

### 5.3.4.2 Morbidität

#### Myokardinfarkt

Die Ergebnisse zum Myokardinfarkt zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen AK-Stent und BMS. Nur 1 Patient erlitt in der Nachbeobachtungszeit einen Myokardinfarkt (BMS-Gruppe). Dementsprechend ließ sich für den Endpunkt Myokardinfarkt kein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den beiden Stent-Typen (AK-Stent vs. BMS) ableiten.

Tabelle 24: Ergebnisse zum Myokardinfarkt zum Vergleich AK-Stents- vs. BMS-Implantation

Endpunkt Studie	AK-Stent		BMS		AK-Stent vs. BMS p-Wert
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	
<b>MI<sup>b</sup></b>					
Boshra 2011					
6-Monats-Ergebnisse	19	0 (0)	19	1 (5)	0,3
a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: Es ist davon auszugehen, dass in der Darstellung der Ergebnistabelle in der Studie die Zeilen verrutscht sind. Die Ergebnisse wurden korrigiert. AK: Antikörper, BMS: Bare-metal stent, MI: Myokardinfarkt					

#### Angina pectoris

Das Ereignis Angina pectoris trat in der BMS-Gruppe bei 9 von 19 Patienten (47 %) statistisch signifikant häufiger ( $p = 0,036$ ) ein als in der AK-Stent-Gruppe bei 2 von 19 Patienten (11 %). Ursächlich für das Wiederauftreten der Angina pectoris war bei allen 11 Patienten (außer bei 1 Patienten in der AK-Stent-Gruppe) eine mehr als 50-%ige Restenose im mit einem Stent versorgten Gefäßabschnitt. Dies kann als Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents gegenüber den BMS interpretiert werden.

Tabelle 25: Ergebnisse zu Angina pectoris zum Vergleich AK-Stents- vs. BMS-Implantation

Endpunkt Studie	AK-Stent		BMS		AK-Stent vs. BMS p-Wert
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	
<b>Angina Pectoris</b>					
Boshra 2011					
6-Monats-Ergebnisse	19	2 (11)	19	9 (47)	0,036
a: Anzahl ausgewerteter Patienten. AK: Antikörper, BMS: Bare-metal stent					

#### 5.3.4.3 Kombinierte Endpunkte

In der Studie wurde kein kombinierter patientenrelevanter Endpunkt erhoben. Der Endpunkt MACE – zusammengesetzt aus den kardialer Tod, Myokardinfarkt oder TLR – konnte aufgrund der unterschiedlichen Schweregrade der Endpunkte nicht berücksichtigt werden.

#### 5.3.4.4 Hospitalisierungen

Zur Notwendigkeit oder Dauer eines erneuten Krankenhausaufenthaltes enthielt die eingeschlossene Publikation keine Informationen.

#### 5.3.4.5 Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

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

#### 5.3.4.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtete die eingeschlossene Publikation keine Informationen.

#### 5.3.4.7 Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

Zur Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit fanden sich in der eingeschlossenen Publikation keine Informationen.

#### 5.3.4.8 Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit

Zur körperlichen Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit fanden sich in der eingeschlossenen Publikation keine Informationen.

#### 5.3.4.9 Ergänzender Endpunkt prozentuale Restenose

Als ergänzender Endpunkt wurden die Daten der prozentualen Restenose extrahiert. Sie lag in der AK-Stent-Gruppe bei einem Mittelwert von 21 % ( $\pm 36$  % Standardabweichung) und in der BMS-Gruppe bei 46 % ( $\pm 39$  % Standardabweichung). Die Werte unterschieden sich statistisch signifikant.

Tabelle 26: Ergebnisse zum ergänzenden Endpunkt prozentuale Restenose zum Vergleich AK-Stents- vs. BMS-Implantation

Endpunkt Studie	AK-Stent		BMS		AK-Stent vs. BMS
	N <sup>a</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>a</sup>	Mittelwert (SD)	p-Wert
<b>Prozentuale Restenose</b>					
Boshra 2011					
6-Monats-Ergebnisse	19	21 ± 36	19	46 ± 39	0,05 <sup>b</sup>
a: Anzahl ausgewerteter Patienten.					
b: Angabe aus Tabelle der Publikation, im Text ist der p-Wert fälschlicherweise mit 0,008 angegeben, eigene Berechnungen mithilfe eines t-Tests ergaben einen p-Wert von 0,047.					
AK: Antikörper, BMS: Bare-metal stent, SD: Standardabweichung					

#### 5.3.4.10 Sensitivitätsanalyse

Es ergaben sich keine methodischen Faktoren, hinsichtlich derer eine Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse der Studie in Sensitivitätsanalysen erfolgen musste.

#### 5.3.4.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In keiner der dieser Bewertung zugrunde liegenden Publikationen wurden Daten zu Subgruppenauswertungen berichtet. Daher konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

### 5.4 Zusammenfassung der Beleglage

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 Loadingdose 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 Studienregistereintrag 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.

Tabelle 27: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b>								
<b>Vergleich</b>	<b>Gesamt-mortalität</b>	<b>Kardiale Mortalität</b>	<b>Myokard-infarkt</b>	<b>Erneute Revaskulari-sation</b>	<b>Angina pectoris</b>	<b>Blutungs-ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>Gesamt-mortalität oder Myokard-infarkt</b>	<b>Kardiale Mortalität oder Myokard-infarkt</b>
<b>AK-Stent vs. BMS<sup>c</sup></b>	-	(⇔)	(⇔)	?	↗	(⇔)	-	-
<b>AK-Stent vs. DES<sup>d</sup></b>	⇔	⇔	↓ <sup>e</sup>	↓ <sup>e</sup>	-	-	⇔ <sup>f</sup>	↘ <sup>g</sup>

a: Es werden die Endpunkte dargestellt, für die Ergebnisse berichtet wurden. Die Ergebnisse zur Myokardinfarktgesamtrate und zu erneuten Revaskularisationen wurden durch eine Autorenanfrage zur TRIAS-HR-Studie in Erfahrung gebracht. Für die Endpunkte Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit sowie körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten und Arbeitsfähigkeit wurden in den Studien keine Daten berichtet.

b: Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen und Komplikationen der Therapie waren lediglich Ergebnisse zu Blutungsereignissen verfügbar.

c: Boshra 2011.

d: TRIAS-Pilot-Studie und TRIAS-HR-Studie.

e: Der Hinweis auf einen geringeren Nutzen der AK-Stents vs. DES wurde aus unveröffentlichten Daten der TRIAS-HR-Studie abgeleitet.

f: TRIAS-HR-Studie.

g: Für den kombinierten Endpunkt wurde die Myokardinfarkte im Zielgefäß berichtet. Es wurde davon ausgegangen, dass diese Raten nicht relevant verschieden von den Gesamtraten sind.

(⇔): Kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, aber Datenlage unzureichend (nur 1 kleine Studie).

⇔: Kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg.

↗: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents.

↘: Anhaltspunkt für geringeren Nutzen der AK-Stents.

↓: Hinweis für einen geringeren Nutzen der AK-Stents.

?: Es lagen nur Ergebnisse zur Teilmenge TLR dieses Endpunkts vor.

AK: Antikörper, BMS: Bare-metal stent, DES: Drug-eluting stent, TLR: Target lesion revascularization

## 6 Diskussion

Für die Nutzenbewertung der antikörperbeschichteten Stents konnten im vorliegenden Bericht die Ergebnisse von 3 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) herangezogen werden. Bei der Bewertung der Gesamtaussagekraft der Analysen muss jedoch bedacht werden, dass eine der 3 Studien eine kaum relevante Vergleichsintervention untersuchte und die anderen beiden Studien aufgrund frühzeitiger Studienabbrüche auch insgesamt eine nicht für alle Endpunkt adäquate Patientenzahl aufwiesen. Auch die größte der 3 Studien, die TRIAS-HR-Studie, schloss nur 622 der eigentlich geplanten 1300 Patienten ein. Die Fallzahl von 1300 war als notwendig für den Nachweis der Nichtunterlegenheit der AK-Stents gegenüber den DES berechnet worden. Die TRIAS-HR-Studie wurde aber vorzeitig nach einer Empfehlung des Data Safety Monitoring Boards (DSMB) abgebrochen. Das DSMB hatte Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Patienten geäußert, weil die Rate erneuter Revaskularisationen (TLRs) nach der AK-Stent-Implantation erhöht war. Auch die TRIAS-Pilot-Studie war abgebrochen worden, in diesem Fall jedoch ungeplant, um sich an der TRIAS-HR-Studie beteiligen zu können.

Kritisch bedacht werden muss auch die Studiendauer, denn bislang liegen lediglich 1-Jahres- (TRIAS-HR-Studie) und 2-Jahres-Ergebnisse (TRIAS-Pilot-Studie) vor. Bei beiden TRIAS-Studien ist jedoch geplant, die Patienten über 5 Jahre nachzubeobachten. Da aufgrund der eher kurzen Nachbeobachtungszeit in den Studien die Mortalität nur im niedrigen einstelligen Prozentbereich beobachtet wurde, sind die zugehörigen Schätzer sehr unpräzise und damit die Power des Vergleichs eher gering.

In der Analyse der klinischen Endpunkte kam der TRIAS-HR-Studie eine entscheidende Rolle zu, weil das Verzerrungspotenzial dieser Studie trotz kleinerer Schwächen in der Studiendurchführung und -auswertung als gering bewertet wurde. Die fehlenden Daten bezüglich der Gesamtrate der Myokardinfarkte und erneuten Revaskularisationen wurden von den Autoren angefordert, weil jegliche erneute Revaskularisation und jeder Myokardinfarkt unabhängig von der Lokalisation für sich eine ähnliche Belastung darstellt.

Wurde in Version 1.0 davon ausgegangen, dass die publizierten Daten der Myokardinfarkte im Versorgungsgebiet des Zielgefäßes nicht relevant verschieden von der Gesamtrate sind, konnte dies durch Erhalt und Auswertung der unveröffentlichten Daten bestätigt werden: Die Rate der Myokardinfarkte im Zielgefäß wurde in der Publikation der TRIAS-HR-Studie mit 13 Patienten in der AK-Stent-Gruppe versus 4 Patienten in der DES-Gruppe angegeben. Demgegenüber unterschied sich die von den Autoren mitgeteilte Gesamtrate der Myokardinfarkte nur um 1 Patienten in der Kontrollgruppe (in der Summe also 5 anstatt 4 Patienten mit Myokardinfarkt) und blieb als Ergebnis statistisch signifikant. In der AK-Stent-Gruppe erlitt kein Patient einen Myokardinfarkt außerhalb des Zielgefäßes, so dass es hier keinen Unterschied gab zwischen der Gesamtmyokardinfarktrate und der Rate der Myokardinfarkte im Zielgefäß (13 Patienten).



Da in der TRIAS-HR-Studie signifikant höhere Raten von Myokardinfarkten (Gesamtrate) und erneuten, klinisch indizierten Revaskularisationen zu beobachten waren, lassen sich insgesamt im vorliegenden Bericht Hinweise auf einen geringeren Nutzen der AK-Stents im Vergleich zu den DES ableiten. Im Vergleich zur Berichtsversion 1.0 hat sich die Sicherheit der Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt relevant erhöht, weil für die TRIAS-HR-Studie die Gesamtrate der Myokardinfarkte in Erfahrung gebracht werden konnte. Daher konnte der Anhaltspunkt aus Berichtsversion 1.0 im vorliegenden Bericht zu einem Hinweis verstärkt werden. Gleiches gilt auch für den Endpunkt der erneuten Revaskularisation, wo sich ebenfalls ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der AK-Stents zeigte.

Auch wenn beim Endpunkt der erneuten Revaskularisation allein die Gesamtrate der Ereignisse patientenrelevant ist, ergeben sich in Ergänzung hierzu aus der Rate der Revaskularisationen im gestenteten Gefäßabschnitt (TLR) zusätzliche Informationen, die sich auf den lokalen Wirkmechanismus des Stents beziehen lassen [51]. In diesem Zielkriterium TLR, also in der Notwendigkeit, den mit einem Stent versorgten Gefäßabschnitt mittels erneuter PCI oder CABG zu behandeln, zeigten beide eingeschlossenen TRIAS-Studien einen Nachteil der AK-Stent-Implantation. Dieser (in der TRIAS-HR-Studie signifikante) Unterschied in der TLR-Rate (Odds Ratio zu TLR = 2,90; 95 %-Konfidenzintervall [1,64; 5,13],  $p < 0,001$  bei insgesamt 63 Ereignissen) lässt nach Einschätzung der Studienautoren vermuten, dass die Beschichtung des Stents mit anti-CD34-Antikörpern ihr eigentliches Ziel, nämlich die Ausbildung einer Neointima ohne Hyperplasie, offensichtlich nicht erreichen kann. Das Ergebnis zum Endpunkt TVR/Non-TLR fiel zwar zugunsten der AK-Stents aus, hat aber wegen der geringen absoluten Zahl an Ereignissen kaum Gewicht (Odds Ratio = 0,14; 95 %-Konfidenzintervall [0,02; 0,81],  $p = 0,029$  bei insgesamt 5 Ereignissen).

Ob sich im Langzeitverlauf jenseits des ersten Jahres eine eventuelle Neointimahyperplasie in vielen Fällen spontan zurückbilden kann [52], wird sich in der geplanten weiteren Nachbeobachtung der Patienten zeigen.

Der Endpunkt TLR wird zur Beurteilung der lokalen Wirksamkeit eines koronaren Stents empfohlen, da Revaskularisationen an anderen Gefäßabschnitten oder Gefäßen in aller Regel nicht mit der Stentimplantation kausal zusammenhängen [51]. Für die Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts liefert die alleinige Betrachtung dieser Teilmenge der klinisch indizierten Revaskularisationen keine vollständigen Informationen und ist in diesem Rapid Report nur ergänzend im Anhang dargestellt. Denn aus Patientensicht ist maßgeblich, dass in den Studien auch die Gesamtraten der Patienten mit einer (oder mehreren) erneuten Revaskularisation(en) berichtet werden [51]. Wurde jedoch in Version 1.0 dieses Berichts nur vermutet, dass die TLR-Rate die Gesamtrate aller Revaskularisationen dominiert, konnte dies nun durch die erhaltenen, unveröffentlichten Daten der TRIAS-HR-Studie bestätigt werden.

Bei der Betrachtung der Revaskularisationsraten muss darüber hinaus bedacht werden, dass die Indikationsstellung zur Revaskularisation teilweise eine ärztliche Ermessensentscheidung ist, die in Studien auch durch zusätzlich durchzuführende (nicht symptomatisch begründete)

Herzkatheterisierungen beeinflusst wird. Empfohlen wird daher, dass Studienprotokolle zur Stent-Evaluation die Koronarangiografie bei asymptomatischem Verlauf erst nach 13 Monaten vorschreiben, damit die 1-Jahres-Revaskularisationsraten sich primär auf die klinisch indizierten Eingriffe beziehen [51]. Sowohl die TRIAS-Pilot- als auch die TRIAS-HR-Studie setzten diese Empfehlung um, indem eine erneute Katheterangiographie entweder gar nicht oder erst nach über einem Jahr vorgeschrieben war.

Veränderungen der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität ließen sich mangels verfügbarer Daten nicht beurteilen. Ebenso war es nicht möglich, geplante Subgruppeneffekte zu betrachten, weil die verfügbaren Studien hierzu keine Daten in ausreichender Menge und Detailtiefe lieferten. Lediglich im Hinblick auf den in der Vergleichsgruppe verwendeten Stent (DES oder BMS) wurde eine Auftrennung der Analysen als sinnvoll erachtet. Dieses Vorgehen ergibt sich aufgrund der gut belegten Unterschiede der Effektivität der DES und BMS bei Patienten mit Koronargefäßstenose und hohem Restenosierisiko [21-23]. Dennoch erscheint es allgemein fragwürdig, ob man aus den Unterschieden zwischen AK-Stents und BMS einen indirekten Vergleich konstruieren kann, um so den Unterschied zwischen AK-Stents und DES abzuschätzen.

Die Studie Boshra 2011, die als einzige BMS als Vergleichsinterventionen gewählt hatte, muss aufgrund gleich mehrerer methodischer Probleme als vermutlich grob mangelhaft bewertet werden. Hier sind primär die fehlenden Angaben zur Randomisierungstechnik, die fehlende Verblindung, und die kurze Nachuntersuchungsdauer von 6 Monaten zu nennen. Die sehr geringe Patientenzahl ( $n = 38$ ) schränkt die Aussagekraft der statistisch nicht signifikanten Ergebnisse weiter ein. Die Studienautoren beschreiben, man habe trotz der anerkanntermaßen höheren Effektivität der DES dennoch die BMS als Vergleichsinterventionen gewählt, weil diese Stents aufgrund von ökonomischen Erwägungen in Ägypten gebräuchlicher seien. Damit ist die Bedeutung dieses Vergleichs für den deutschen Versorgungskontext fraglich.

Auch innerhalb der Gruppe der DES können die verschiedenen Stenttypen unterschiedliche Wirkungen besitzen, was wiederum in den hier untersuchten Studien den Vergleich mit AK-Stents beeinflussen könnte. Während in der TRIAS-Pilot-Studie ausschließlich ein Paclitaxel-beschichteter Stent in der Kontrollgruppe verwendet wurde, kamen in der TRIAS HR Studie auch andere Stents zum Einsatz. Da jedoch auch hier die Mehrzahl der Patienten einen Paclitaxel-beschichteten Stent erhielt, ergibt sich keine Möglichkeit hier differenzierte Vergleiche oder den Einfluss von DES der ersten oder zweiten Generation zu betrachten.

Die Gabe von Thienopyridinen (z. B. Clopidogrel) war als ein weiterer potenziell relevanter Effektmodifikator zu betrachten. Auch hierzu war es nicht möglich, Subgruppen zu betrachten. Sowohl die TRIAS-Pilot-Studie als auch die TRIAS-HR-Studie berichteten aber, ob Patienten mit einer Stentthrombose (ggf. mit Myokardinfarkt und / oder Revaskularisation) zum Zeitpunkt des Ereignisses noch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung erhielten. Hierbei zeigte sich, dass die Mehrzahl der Ereignisse noch unter dualer Thrombo-

zytenaggregationshemmung auftrat. Hierzu passen die Ergebnisse neuer Registeranalysen, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung und der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation fanden [53].

Die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung wird in beiden hier eingeschlossenen TRIAS-Studien analysiert. In der TRIAS-Pilot-Studie erhielten nach 1 Jahr noch 32,7 % der mit AK-Stent versorgten Patienten und 56,8 % der mit einem DES versorgten Patienten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung. Die entsprechenden Zahlen in der TRIAS-HR-Studie lagen etwa bei knapp 60 % bzw. knapp 80 % (Zahlen aus Grafik abgelesen). Zwar war es damit in beiden Studien möglich, die Notwendigkeit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung in der AK-Stent-Gruppe zu verringern und zu verkürzen. Aber diese Ergebnisse zeigen auch, dass es offenbar klinische Gründe gab, die nach der AK-Stent-Implantation nur für 1 Monat empfohlene duale Thrombozytenaggregationshemmung zeitlich auszudehnen. Dies ist klinisch relevant, da der eigentlich propagierte Vorteil der AK-Stents darin besteht, die duale Thrombozytenaggregationshemmung auf 1 Monat oder sogar nur 1 Woche begrenzen zu können [54]. Bei Patienten, bei denen bekannt ist, dass ein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt oder eine größere Operation in den nächsten Monaten unvermeidlich ist, könnten Blutungskomplikationen vermutlich verringert werden, wenn die sonst nach einer DES-Implantation langfristig notwendige duale Thrombozytenaggregationshemmung auf wenige Wochen begrenzt werden könnte.

Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang auf den Off-Label-Gebrauch von Thienopyridinen im Rahmen der TRIAS-Pilot- und TRIAS-HR-Studie. In beiden Studien erhielten die Patienten im Interventions und Kontrollarm jeweils 75 mg Clopidogrel täglich. Clopidogrel ist nach einer Stentimplantation jedoch nur dann zugelassen, wenn der Stent aufgrund eines AKS ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris, NSTEMI) implantiert wurde. In beiden Studien lag der Anteil der Patienten mit initialem AKS jedoch nur zwischen 10 und 20 %, weil über 80 % den Stent zur Behandlung einer stabilen Angina pectoris erhielten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Evidenz zunächst ohne Berücksichtigung des Zulassungsstatus von Clopidogrel vorgestellt. Analysen von Subgruppen mit zulassungskonformem Gebrauch von Clopidogrel standen nicht zur Verfügung. Der Zulassungsstatus von Clopidogrel kann in der Beratung des G-BA einfließen. [55].

Dass eine stabile Angina pectoris bei erhöhtem Restenoserisiko in beiden hier betrachteten TRIAS-Studien für die Mehrzahl der untersuchten Patienten die Indikation zur Stentimplantation darstellte, muss im Lichte der neueren Studienergebnisse kritisch hinterfragt werden. Sowohl die aktuellen Leitlinien als auch die aktuellen Meta-Analysen empfehlen eine Stentimplantation in der Behandlung der stabilen Angina pectoris nur noch in wenigen spezifischen Indikationen [11,13]. Damit stellt sich die Frage, ob sich die hier berücksichtigten TRIAS-Studienergebnisse überhaupt auf Patienten mit AKS übertragen lassen. Es ist gut belegt, dass für das Auftreten postinterventioneller Morbidität (d. h. einer Restenose, eines Myokardinfarkts, etc.) primär die Morphologie der Koronargefäßverengung relevant ist [19,20]. Da bei den akuten im Vergleich zu den chronischen Formen der KHK

eher von einer höhergradigen Gefäßverengung auszugehen ist, lässt sich erwarten, dass eine Studie zum Vergleich von AK-Stents und DES bei Patienten mit AKS insgesamt höhere Raten von Morbidität und Mortalität beobachten würde. Diese Erhöhung würde jedoch die Interventions- und Kontrollgruppe in vermutlich ähnlicher Weise betreffen. So erhöht beispielweise die Länge einer Stenose sowohl bei AK-Stents als auch bei DES das Risiko für Komplikationen [56-58]. Somit gibt es derzeit keine Indizien dafür, dass ein AK-Stent bei Vorhandensein einer spezifischen Gefäßmorphologie differenziell einen anderen Nutzen im Vergleich zu einem DES besitzt. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass die in den beiden TRIAS-Studien beobachteten Effekte mit gewisser Wahrscheinlichkeit auch bei Patienten mit AKS in gleicher Weise erwartet werden können.

Es fällt auf, dass nicht nur die beiden hier betrachteten TRIAS-Studien sondern ein Großteil aller Publikationen zu AK-Stents von derselben kardiologischen Gruppe aus Amsterdam stammen. Dies deutet darauf hin, dass in den Studien sehr erfahrene Kardiologen die Stentimplantationen durchführten. Auch die niedrigen Raten periinterventioneller Komplikationen lassen vermuten, dass die in der TRIAS-Pilot-Studie und der TRIAS-HR-Studie beobachteten Ergebnisse nicht wesentlich durch Lernkurveneffekte verursacht wurden. Die Amsterdamer Gruppe führt auch ein internationales Register, in dem Patienten nach einer AK-Stent-Implantation erfasst und ausgewertet werden [30,59,60]. Aus den Registerdaten von fast 3000 westeuropäischen Patienten ergab sich, dass in gut 11,4 % der Fälle binnen einen Jahres ein Herztod, ein Herzinfarkt (im Gebiet des mit einem Stent versorgten Gefäßes) oder eine erneute Revaskularisation (des initial mit einem Stent versorgten Gefäßes) zu beobachten war [61]. In der TRIAS-Pilot- und TRIAS-HR-Studie lag diese Rate mit 17,3 % bzw. 17,4 % höher, was sich aber dadurch erklärt, dass sich beide Studien auf Patienten mit hohem Restenoserisiko beschränkten. Da die Ereignisraten insgesamt auch mit anderen klinischen Serien im Einklang stehen [62,63], kann im Vergleich AK-Stents vs. DES von einer hohen externen Validität der hier zusammengetragenen Ergebnisse ausgegangen werden.

Laufende randomisiert-kontrollierte Studien, die derzeit AK-Stents an Patienten mit hohem Restenoserisiko untersuchen, konnten nicht identifiziert werden. Zwar wurde ein Registereintrag zu einer laufenden Studie gefunden [44], der keine Ergebnispublikation zugeordnet werden konnte. Jedoch soll diese Studie lediglich 36 Patienten umfassen und wurde 2007 registriert, so dass hier für den vorliegenden Bericht kaum ein relevanter Informationsverlust vermutet werden kann. Zu Patienten mit niedrigem Restenoserisiko dagegen können Ergebnisse vor allem aus der TRIAS-LR-Studie erwartet werden. Diese Studie mit geplanten 1260 Patienten vergleicht AK-Stents mit DES und soll Anfang 2015 mit Ergebnissen publiziert werden [49]. Parallel hat der führende Hersteller von AK-Stents einen neuen Stent-Typ entwickelt, der eine Kombination aus Antikörper- und Medikamentenbeschichtung aufweist und derzeit in einer randomisierten kontrollierten Studie getestet wird [64].

Der vorliegende Bericht bestätigt im Wesentlichen die Befürchtungen, die der Bericht des MDS (Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V.) in 2009

formulierte [65]. Jedoch waren zum damaligen Zeitpunkt die Daten der TRIAS-HR-Studie noch nicht veröffentlicht, was valide Schlussfolgerungen zu Zusatznutzen oder Schaden verhinderte. Wie der Stellenwert der AK-Stents insgesamt international beurteilt wird, lässt sich nur schwer feststellen, da weitere systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen hierzu nicht gefunden werden konnten. Ein aktueller, jedoch narrativer Übersichtsartikel sieht es auf der Basis der Daten aus Registern und randomisierten Studien als unwahrscheinlich an, dass die AK-Stents das Ziel einer verringerten Restenoserate erreichen können [66]. In den führenden internationalen Leitlinien spielen die AK-Stents keine Rolle, auch wenn grundsätzlich ein großer Bedarf an einem Stent gesehen wird, der keine oder eine nur kurzfristige duale Thrombozytenaggregationshemmung erfordert. Die amerikanische ACCF/AHA/SCAI-Leitlinie von 2011 erwähnt den AK-Stent nicht [11], vermutlich auch weil Stents dieses Typs in den USA bislang keine Marktzulassung erhalten haben. In der europäischen ESC/EACTS/EAPCI-Leitlinie von 2010 [13] werden AK-Stents zwar erwähnt, es folgt jedoch mit Verweis auf die enttäuschenden 1-Jahres-Ergebnisse der TRIAS-HR-Studie keine Empfehlung für die Implantation dieses Stents bei Patienten mit hohem Restenoserisiko.

## 7 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.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### **Boshra 2011**

Boshra H, Abdel Hady Y, El-Naggar W, Medhat M. Comparison between endothelial progenitor cell capture and bare metal stents in coronary artery disease patients at high risk for in-stent restenosis and thrombosis. *Heart Mirror Journal* 2011; 5(2): 341-348.

### **TRIAS-HR**

Academic Medical Center. TRI-stent adjudication study: high risk of restenosis [online]. In: Nederlands Trialregister. 16.07.2007 [Zugriff: 28.06.2012]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=998>.

Klomp M, Beijk MA, Varma C, Koolen JJ, Teiger E, Richardt G et al. 1-year outcome of TRIAS HR (TRI-stent Adjudication Study-High risk of Restenosis): a multicenter, randomized trial comparing genous endothelial progenitor cell capturing stents with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(8): 896-904.

Beijk MAM, Verouden NJW, Tijssen JGP, De Winter RJ. Design and rationale of the TRI-stent Adjudication Study (TRIAS) program. *Am Heart J* 2009; 158(4): 527-532.

### **TRIAS-Pilot**

Beijk MAM, Klomp M, Verouden NJW, Van Geloven N, Koch KT, Henriques JPS et al. Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs. the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary lesions with a high-risk of coronary restenosis: a randomized, single-centre, pilot study. *Eur Heart J* 2010; 31(9): 1055-1064.

Beijk MAM, Klomp M, Van Geloven N, Koch KT, Henriques JPS, Baan J et al. Two-year follow-up of the Genous endothelial progenitor cell capturing stent versus the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary artery lesions with a high-risk of restenosis: a randomized, single-center, pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78(2): 189-195.

OrbusNeich. TRIAS High Risk Single Centre Study [online]. In: OrbusNeich Clinical Program. [Zugriff: 29.06.2012]. URL: <http://www.orbusneich.com/?id=4>.

## 9 Literatur

1. National Clinical Guidelines Centre. Stable angina: methods, evidence & guidance [online]. 07.2011 [Zugriff: 27.06.2012]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13549/55657/55657.pdf>.
2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: Langfassung; Version 1.12 [online]. 03.2012 [Zugriff: 15.03.2012]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl\\_khk\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl_khk_lang.pdf).
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123(18): e426-e579.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116(22): 2634-2653.
5. Statistisches Bundesamt. Todesursachen: Sterbefälle insgesamt 2010 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [online]. [Zugriff: 18.05.2012]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>.
6. Hollenberg NK, Williams GH, Anderson R. Medical therapy, symptoms, and the distress the cause: relation to quality of life in patients with angina pectoris and/or hypertension. *Arch Intern Med* 2000; 160(10): 1477-1483.
7. Strauss WE, Fortin T, Hartigan P, Folland ED, Parisi AF. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy: outcomes of a randomized clinical trial. *Circulation* 1995; 92(7): 1710-1719.
8. Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, Lyman GH, Chamberlain DA. Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: three-year follow-up in the RITA-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(4): 907-914.
9. Longmore RB, Spertus JA, Alexander KP, Gosch K, Reid KJ, Masoudi FA et al. Angina frequency after myocardial infarction and quality of life in older versus younger adults; the Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery study. *Am Heart J* 2011; 161(3): 631-638.
10. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 1988; 78(2): 486-502.



11. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124(23): e574-e651.
12. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26(8): 804-847.
13. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31(20): 2501-2555.
14. Gunn J, Crossman D, Grech ED, Cumberland D. ABC of interventional cardiology: new developments in percutaneous coronary intervention. *BMJ* 2003; 327(7407): 150-153.
15. Grech ED. ABC of interventional cardiology; percutaneous coronary intervention; I: history and development. *BMJ* 2003; 326(7398): 1080-1082.
16. Bakhai A, Hill RA, Dunder Y, Dickson R, Walley T. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with stents versus coronary artery bypass grafting for people with stable angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD004588.
17. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(4): 312-319.
18. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361(9351): 13-20.
19. Krone RJ, Laskey WK, Johnson C, Kimmel SE, Klein LW, Weiner BH et al. A simplified lesion classification for predicting success and complications of coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2000; 85(10): 1179-1184.
20. Krone RJ, Shaw RE, Klein LW, Block PC, Anderson HV, Weintraub WS et al. Evaluation of the American College of Cardiology/American Heart Association and the Society for Coronary Angiography and Interventions lesion classification system in the current "stent era" of coronary interventions (from the ACC-National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2003; 92(4): 389-394.
21. Malenka DJ, Kaplan AV, Lucas FL, Sharp SM, Skinner JS. Outcomes following coronary stenting in the era of bare-metal vs the era of drug-eluting stents. *JAMA* 2008; 299(24): 2868-2876.
22. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dunder Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD004587.

23. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Riva DD, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; 379(9824): 1393-1402.
24. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(3): 277-280.
25. Collet JP, Cayla G, Cuisset T, Elhadad S, Range G, Vicaut E et al. Randomized comparison of platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy versus standard of care: rationale and design of the assessment with a double randomization of (1) a fixed dose versus a monitoring-guided dose of aspirin and clopidogrel after DES implantation, and (2) treatment interruption versus continuation; 1 year after stenting (ARCTIC) study. *Am Heart J* 2011; 161(1): 5-12.
26. Byrne RA, Schulz S, Mehilli J, Iijima R, Massberg S, Neumann FJ et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months clopidogrel therapy after implantation of a drug-eluting stent; the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And eFFicacy of 6 months dual antiplatelet therapy after drug-Eluting stenting (ISAR-SAFE) study. *Am Heart J* 2009; 157(4): 620-624.
27. Klomp M, Beijk MA, De Winter RJ. Genous endothelial progenitor cell-capturing stent system: a novel stent technology. *Expert Rev Med Devices* 2009; 6(4): 365-375.
28. Kawamoto A, Asahara T. Role of progenitor endothelial cells in cardiovascular disease and upcoming therapies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70(4): 477-484.
29. Granada JF, Inami S, Aboodi MS, Tellez A, Milewski K, Wallace-Bradley D et al. Development of a novel prohealing stent designed to deliver sirolimus from a biodegradable abluminal matrix. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3(3): 257-266.
30. Silber S, Damman P, Klomp M, Beijk MA, Grisold M, Ribeiro EE et al. Clinical results after coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent: 12-month outcomes of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry. *EuroIntervention* 2011; 6(7): 819-825.
31. Den Dekker WK, Houtgraaf JH, Onuma Y, Benit E, De Winter RJ, Wijns W et al. Final results of the HEALING IIB trial to evaluate a bio-engineered CD34 antibody coated stent (Genous stent) designed to promote vascular healing by capture of circulating endothelial progenitor cells in CAD patients. *Atherosclerosis* 2011; 219(1): 245-252.
32. Chong E, Poh KK, Liang S, Lee RC, Low A, Teo SG et al. Two-year clinical registry follow-up of endothelial progenitor cell capture stent versus sirolimus-eluting bioabsorbable polymer-coated stent versus bare metal stents in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2010; 23(2): 101-108.

33. Co M, Tay E, Lee CH, Poh KK, Low A, Lim J et al. Use of endothelial progenitor cell capture stent (Genous Bio-engineered R stent) during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: intermediate- to long-term clinical follow-up. *Am Heart J* 2008; 155(1): 128-132.
34. Duckers HJ, Soullie T, Den Heijer P, Rensing B, De Winter RJ, Rau M et al. Accelerated vascular repair following percutaneous coronary intervention by capture of endothelial progenitor cells promotes regression of neointimal growth at long term follow-up: final results of the Healing II trial using an endothelial progenitor cell capturing stent (Genous R stent). *EuroIntervention* 2007; 3(3): 350-358.
35. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
36. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
37. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
38. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
39. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med* 2007; 26(1): 53-77.
40. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
41. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
42. Academic Medical Center. TRI-stent adjudication study: high risk of restenosis [online]. In: *Nederlands Trialregister*. 16.07.2007 [Zugriff: 28.06.2012]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=998>.
43. OrbusNeich. TRIAS High Risk Single Centre Study [online]. In: *OrbusNeich Clinical Program*. [Zugriff: 29.06.2012]. URL: <http://www.orbusneich.com/?id=4>.
44. OrbusNeich Medical. Endothelial function following stenting with Genous vs drug-eluting stents [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 29.06.2012]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-001794-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001794-28).

45. Boshra H, Abdel Hady Y, El-Naggar W, Medhat M. Comparison between endothelial progenitor cell capture and bare metal stents in coronary artery disease patients at high risk for in-stent restenosis and thrombosis. *Heart Mirror Journal* 2011; 5(2): 341-348.
46. Beijk MAM, Klomp M, Van Geloven N, Koch KT, Henriques JPS, Baan J et al. Two-year follow-up of the Genous endothelial progenitor cell capturing stent versus the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary artery lesions with a high-risk of restenosis: a randomized, single-center, pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78(2): 189-195.
47. Beijk MAM, Klomp M, Verouden NJW, Van Geloven N, Koch KT, Henriques JPS et al. Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs. the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary lesions with a high-risk of coronary restenosis: a randomized, single-centre, pilot study. *Eur Heart J* 2010; 31(9): 1055-1064.
48. Klomp M, Beijk MA, Varma C, Koolen JJ, Teiger E, Richardt G et al. 1-year outcome of TRIAS HR (TRI-stent Adjudication Study-High risk of Restenosis): a multicenter, randomized trial comparing genous endothelial progenitor cell capturing stents with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(8): 896-904.
49. Klomp M, Beijk MA, Verouden NJ, Tijssen JG, De Winter RJ. Design and rationale of the TRI-stent Adjudication Study (TRIAS) program. *Am Heart J* 2009; 158(4): 527-532.
50. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17: 555-574.
51. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115(17): 2344-2351.
52. Klomp M, Beijk MA, Tijssen JG, De Winter RJ. Significant intimal hyperplasia regression between 6 and 18 months following Genous endothelial progenitor cell capturing stent placement. *Int J Cardiol* 2011; 147(2): 289-291.
53. Damman P, Klomp M, Silber S, Beijk MA, Ribeiro EE, Suryapranata H et al. Duration of dual antiplatelet therapy and outcomes after coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent in patients from the e-HEALING registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79(2): 243-252.
54. Sangiorgi GM, Morice MC, Bramucci E, Ferlini M, Grinfeld L, Petronio AS et al. Evaluating the safety of very short-term (10 days) dual antiplatelet therapy after Genous bio-engineered R stent implantation: the multicentre pilot GENOUS trial. *EuroIntervention* 2011; 7(7): 813-819.
55. Schneider H, Weber F, Holzhausen C, Korber T, Ince H, Rehders T et al. Duale antiaggregatorische Therapie nach Implantation von Koronarstents. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(19): 1105-1110.

56. Cassese S, Galasso G, Sciahbasi A, Scacciatella P, Mucaj A, Piccolo R et al. Antiplatelet therapy after Genous EPC-capturing coronary stent implantation: the ARGENTO Study; a prospective, multicenter registry. *Int J Cardiol* 27.03.2012 [Epub ahead of print].
57. Rathore S, Terashima M, Katoh O, Matsuo H, Tanaka N, Kinoshita Y et al. Predictors of angiographic restenosis after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients. *EuroIntervention* 2009; 5(3): 349-354.
58. Varani E, Saia F, Balducelli M, Guastaroba P, Marrozzini C, Tarantino F et al. Percutaneous treatment of multivessel coronary disease in the drug eluting stent era: comparison of bare-metal stents, drug-eluting stents and a mixed approach in a large multicentre registry. *EuroIntervention* 2007; 2(4): 474-480.
59. Damman P, Iniguez A, Klomp M, Beijk M, Woudstra P, Silber S et al. Coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent in elderly patients. *Circ J* 2011; 75(11): 2590-2597.
60. Damman P, Klomp M, Beijk MA, Silber S, Grisold M, Ribeiro EE et al. Twelve-month outcomes after coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent in diabetic patients from the e-HEALING registry. *J Intervent Cardiol* 2011; 24(4): 285-294.
61. Klomp M, Damman P, Beijk MA, Tan KH, Balian V, De Luca G et al. Differences in cardiovascular risk factors and clinical outcomes between Western European and Southeast Asian patients treated with the Genous Bio-engineered R stent: an e-HEALING worldwide registry substudy. *Coron Artery Dis* 2012; 23(4): 271-277.
62. Miglionico M, Patti G, D'Ambrosio A, Di Sciascio G. Percutaneous coronary intervention utilizing a new endothelial progenitor cells antibody-coated stent: a prospective single-center registry in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71(5): 600-604.
63. Klomp M, Beijk MA, Damman P, Woudstra P, Koch KT, Tijssen JG et al. Three-year clinical follow-up of an unselected patient population treated with the Genous endothelial progenitor cell capturing stent. *J Intervent Cardiol* 2011; 24(5): 442-449.
64. Meredith IT, Windecker S, Abizaid A. Safety and effectiveness study of combo bio-engineered sirolimus eluting stent (REMEDEE) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 08.02.2011 [Zugriff: 16.07.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00967902>.
65. Lelgemann M, Thomas S, Preuß C. Antikörper-beschichteter Stent (Genous Bio-engineered R stent): Gutachten zum Nutzen- und Schadenpotenzial in der interventionellen Kardiologie; Anlage 2 [online]. In: *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Beratungsverfahrens: Antrag zur Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen gem. § 137c SGB V*. 18.08.2011 [Zugriff: 16.07.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1714/2011-08-18\\_137c\\_AK-Stents\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1714/2011-08-18_137c_AK-Stents_TrG.pdf).
66. Sethi R, Lee CH. Endothelial progenitor cell capture stent: safety and effectiveness. *J Interv Cardiol* 21.05.2012 [Epub ahead of print].

67. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
68. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

## Anhang A – Suchstrategien

### 1. EMBASE

#### Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1974 to 2012 May 17

Es wurden folgende Filter übernommen:

RCT: Wong [67] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

Systematic Review: Wong [67] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Endothelial Progenitor Cell/
2	exp Endothelium Cell/
3	(endothelial adj3 progenitor*).ti,ab.
4	epc*.ti,ab.
5	genous*.ti,ab.
6	or/1-5
7	exp Stent/
8	stent*.ti,ab.
9	7 or 8
10	6 and 9
11	(random* or double-blind*).tw.
12	placebo*.mp.
13	11 or 12
14	10 and 13
15	meta analysis*.mp.
16	search*.tw.
17	review.pt.
18	or/15-17
19	10 and 18
20	14 or 19
21	20 not MEDLINE*.cr.

## 2. MEDLINE

### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 2, 2012
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 17, 2012
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 17, 2012

Es wurden folgende Filter übernommen:

RCT: Lefebvre [68] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision);

Systematic Review: Wong [67] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Stem Cells/
2	exp Endothelial Cells/
3	(endothelial adj3 progenitor*).ti,ab.
4	epc*.ti,ab.
5	genous*.ti,ab.
6	or/1-5
7	exp Stents/
8	stent*.ti,ab.
9	7 or 8
10	6 and 9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	(animals not (humans and animals)).sh.
17	15 not 16
18	10 and 17
19	search*.tw.
20	meta analysis.mp,pt.
21	review.pt.
22	or/19-21
23	10 and 22
24	18 or 23



### 3. PubMed

#### Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#3	Search (endothelial[tiab] OR stem[tiab]) AND cell*[tiab]
#4	Search endothelial[tiab] AND progenitor*[tiab]
#5	Search epc*[tiab]
#6	Search genous*[tiab]
#7	Search #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	Search stent*[tiab]
#9	Search #7 and #8
#10	Search #9 not medline[sb]

#### 4. The Cochrane Library

##### Suchoberfläche: Wiley

Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 5, 2012

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 5, 2012

Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 2, 2012

Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 2, 2012

ID	Search
#1	MeSH descriptor Stem Cells explode all trees
#2	MeSH descriptor Endothelial Cells explode all trees
#3	endothelial NEAR/3 progenitor*:ti,ab
#4	epc*:ti,ab
#5	genous*:ti,ab
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	MeSH descriptor Stents explode all trees
#8	stent*:ti,ab
#9	(#7 OR #8)
#10	(#6 AND #9)

## **Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen**

### **Nicht E1**

1. Bystroň M, Cervinka P, Spaček R, Kvašňák M, Jakabčín J, Cervinková M et al. Randomized comparison of endothelial progenitor cells capture stent versus cobalt-chromium stent for treatment of ST-elevation myocardial infarction: six-month clinical, angiographic, and IVUS follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76(5): 627-631.

### **Nicht E4**

1. Klomp M, Van Tiel C, De Vries C, Klous A, Koch K, Van Straalen J et al. Endothelial progenitor cell number and function at the time of percutaneous coronary intervention in patient with stable angina: a substudy of the TRIAS program. *Am J Cardiol* 2009; 103(9): 21B.

### **Nicht E5**

1. Bermejo J, Segovia J, Alfonso F. Summary of the clinical studies reported in the scientific session of the American Heart Association 2005 (Dallas, Texas, USA, 13-16 November 2005) [Spanisch]. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(2): 143-153.

2. Den Dekker WK, Houtgraaf JH, Onuma Y, Benit E, De Winter RJ, Wijns W et al. Final results of the HEALING IIB trial to evaluate a bio-engineered CD34 antibody coated stent (Genous stent) designed to promote vascular healing by capture of circulating endothelial progenitor cells in CAD patients. *Atherosclerosis* 2011; 219(1): 245-252.

3. Galasso G, Niglio T, De Luca S, De Biase C, Parisi V, Piscione F. Impact of bivaluridin and Genous stent in patients with acute myeloid leukemia undergoing emergency percutaneous coronary angioplasty for acute coronary syndrome. *Leukemia* 02.04.2012 [Epub ahead of print].

4. Houtgraaf JH, Duckers HJ. Endothelial progenitor cell (EPC) capture to aid vascular repair following coronary stenting: a new frontier in stent technology? *EuroIntervention* 2008; 4(Suppl C): C67-C71.

5. Richartz BM. Randomisierte Studie des endotheliale Progenitorzellen aktiv anreichernden Genous-Stents mit dem Paclitaxel freisetzenden Taxus-Stent. *Herz* 2008; 33(2): 160.

6. Santos-Alvarez M, Lopez-Otero D, Cid-Alvarez AB, Souto-Castro P, Trillo-Nouche R, Gonzalez-Juanatey JR. Safety and efficacy of endothelial progenitor cell capture stent in ST-elevation acute myocardial infarction: GENIA study. *Rev Esp Cardiol* 2011; 65(7): 670-671.

7. Silber S. Capturing circulating endothelial progenitor cells: a new concept tested in the HEALING studies. *Minerva Cardioangiologica* 2006; 54(1): 1-3.

## Nicht E6

1. Cervinka P, Cervinka PC, Bystron MB, Spacek RS, Kvasnak MK. A randomized comparison of genous stent versus chromium-cobalt stent for treatment of ST-elevation myocardial infarction: a 6-month clinical, angiographic and IVUS follow-up; GENIUS-STEMI trial. *Eur Heart J* 2009; 30(Suppl 1): 461.
2. Groch L, Kilianova A, Hlinomaz O, Rezek M, Sitar J. Early healing of coronary stents: comparative optical coherence tomography study; comparison of the endothelial progenitor cell capturing stent (GENOUS) with chromium cobalt BLAZER and SOLARFLEX stents and drug-eluting NOBORI stent. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(20 Suppl B): B220-B221.
3. Silber S. Randomisierter Vergleich des EPC-anreichernden Genous-Stents versus unbeschichtete Stents bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. *Herz* 2010; 35(2): 120.
4. Wojakowski W, Krol M, Pyrlik A, Buszman P, Ochala A, Milewski K et al. Endothelial progenitor cells-capture stents in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes JACK-EPC randomized trial. *Am J Cardiol* 2009; 104(6 Suppl): 112D-113D.
5. Wojakowski W, Pyrlik A, Krol M, Buszman P, Ochala A, Kawecki D et al. Circulating of endothelial progenitor cells correlate with neointima formation after implantation of endothelial progenitor cells capture stents and bare metal stents in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2010; 105(9 Suppl): 5B.
6. Wojakowski W, Pyrlik A, Krol M, Buszman P, Ochala A, Kaweckr D et al. Endothelial progenitor cell-capture stents vs. bare metal stents in patients with NSTEMI-12 month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(13 Suppl B): B56.
7. Wojakowski W, Pyrlik A, Krol M, Kazmierski M, Ochala A, Buszman P et al. Mobilization of endothelial progenitor cells and neointima formation after implantation of EPC-capture stents in NSTEMI-ACS (JACK-EPC randomized trial). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(10 Suppl 1): A187.E1752.
8. Wojakowski W, Pyrlik A, Ochala A, Buszman P, Krol M, Kondys M et al. Mobilisation of endothelial progenitor cells correlates with neointima formation after implantation of EPC-capture stents and BMS in NSTEMI-ACS. *EuroIntervention* 2010; 6(Suppl H): H22.

## **Anhang C – Liste der ausgeschlossenen G-BA-Dokumente mit Ausschlussgründen**

### **Nicht E5**

1. Gorenai V, Dintsios CM, Hagen A. Senkung der Restenoserate durch Einsatz beschichteter Stents bei koronarer Herzkrankheit [online]. 2005 [Zugriff: 18.05.2012]. (DIMDI Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 27). URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta126\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta126_bericht_de.pdf).
2. Klein B. OrbusNeich's new stent combines drug elution with agent to promote healing [online]. In: Medgadget. 18.11.2011 [Zugriff: 20.06.2012]. URL: <http://medgadget.com/2011/11/new-stent-combines-drug-elution-with-agent-to-promote-healing.html>.
3. Klomp M, Beijk MA, Tijssen JG, De Winter RJ. Significant intimal hyperplasia regression between 6 and 18 months following Genous endothelial progenitor cell capturing stent placement. Int J Cardiol 2011; 147(2): 289-291

## Anhang D – Autorenanfragen

Tabelle 28: Übersicht zu Autorenanfragen

<b>Studie</b>	<b>Inhalt der Anfrage</b>	<b>Antwort eingegangen</b>	<b>Inhalt der Antwort</b>
Boshra 2011	Fragen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung	nein	–
TRIAS-HR 2011	Anforderung der Daten zur Gesamtrate der Myokardinfarkte sowie zur Gesamtrate der klinisch indizierten, erneuten Revaskularisationen	ja	Die angefragten Daten wurden zur Verfügung gestellt.

## **Anhang E – Ergänzende Darstellung der Teilmengen TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation**

### **Erneute Revaskularisation**

In den Publikationen der beiden TRIAS-Studien wurden Ergebnisse zu den Teilmengen TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR berichtet.

Die Studien unterschieden entsprechend der Lokalisation der therapiebedürftigen Gefäßstenose 3 Untergruppen von Revaskularisationen:

- im Bereich der initialen Stentimplantation (target lesion revascularization [TLR]),
- im gleichen Gefäß, jedoch außerhalb des initial mit einem Stent versorgten Gefäßabschnitts (target vessel revascularisation [TVR/Non-TLR]),
- oder in einem anderen als dem initial therapierten Gefäß (Non-TVR).

In den folgenden 3 Tabellen (Tabelle 29, Tabelle 30, Tabelle 31) werden TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR wie in den Studien einzeln dargestellt.

In der Betrachtung allein von Revaskularisationen im Bereich der initialen Stentimplantation (TLR) ergaben sich in der TRIAS-Pilot-Studie Raten von 15/98 (15,3 %) nach AK-Stent- im Vergleich zu 12/95 (12,6 %) nach DES-Implantation. Dagegen wurden in der TRIAS-HR-Studie Raten von 45/304 (15,2 %) in der AK-Stent- vs. 18/318 (5,7 %) in der DES-Gruppe beschrieben, was einem statistisch signifikanten Nachteil der AK-Stents entspricht. Eine Meta-Analyse der beiden Studien konnte aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse nicht dargestellt werden (Abbildung 7).

Tabelle 29: Ergänzende Darstellung der Teilmenge TLR zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation

Endpunkt Studie	AK-Stent		DES		AK-Stent vs. DES	
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>TLR</b>						
TRIAS-Pilot 2010						
2-Jahres-Ergebnisse	98	15 <sup>b</sup> (15,3) <sup>c</sup>	95	12 <sup>b</sup> (12,6) <sup>c</sup>	1,25 [0,55; 2,83]	0,663 <sup>d</sup>
1-Jahres-Ergebnisse	98	13 <sup>b</sup> (13,3) <sup>c</sup>	95	9 <sup>b</sup> (9,5) <sup>c</sup>	1,46 [0,59; 3,60]	0,528 <sup>d</sup>
TRIAS-HR 2011						
1-Jahres-Ergebnisse	304	45 (14,8) <sup>c</sup>	318	18 (5,7)	2,90 [1,64; 5,13]	< 0,001 <sup>d</sup>
Meta-Analyse <sup>e, f</sup> (Heterogenität: Q = 2,73; df = 1, p = 0,099; I <sup>2</sup> = 63,3 %)						
a: Anzahl ausgewerteter Patienten.						
b: Werte durch Aufsummierung von perkutanen und chirurgischen TLRs selbst berechnet. Dabei könnte ein Patient potenziell doppelt gezählt worden sein. Eine Meta-Analyse mit einem Ereignis weniger würde jedoch die gleiche Gesamtaussage liefern						
c: Prozentangaben selbst berechnet.						
d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [50]).						
e: Eigene Berechnung, Meta-Analyse der Ergebnisse jeweils zur maximal vorliegenden Beobachtungsdauer (TRIAS-Pilot: 2-Jahres-Ergebnisse, TRIAS-HR: 1-Jahres-Ergebnisse), Meta-Analyse der 1-Jahres-Ergebnisse beider Studien liefert die gleiche Gesamtaussage.						
f: Modelle mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird [38.]).						
AK: Antikörper, DES: Drug-eluting stent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, TLR: Target lesion revascularization						

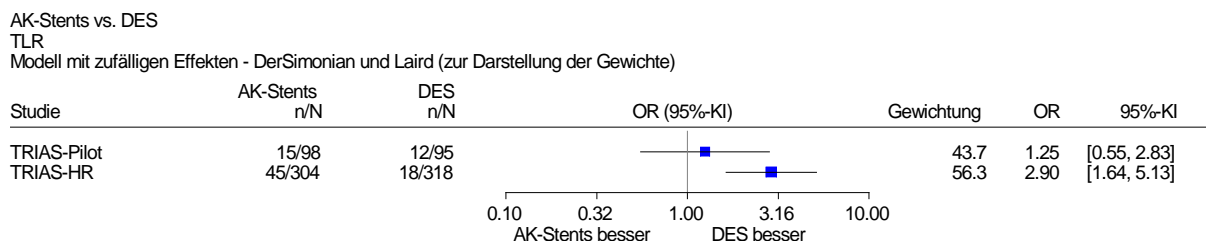


Abbildung 7: Meta-Analyse TLR bei Patienten nach AK- Stents- vs. DES-Implantation

Die Raten der erneuten Revaskularisationen im gleichen Gefäß, jedoch außerhalb des initial mit einem Stent versorgten Gefäßabschnitts (target vessel revascularization [TVR/Non-TLR]), sind in Tabelle 30 dargestellt. Während sich in der TRIAS-Pilot-Studie kein Unterschied ergab, wurden in der TRIAS-HR-Studie TVR/Non-TLR-Ereignisse allein nach DES-Implantation beobachtet. Wiederum konnte aufgrund bedeutsamer Heterogenität keine Meta-Analyse der beiden Studien durchgeführt werden (Abbildung 8). Die Ereignisraten für die ergänzend betrachtete Teilmenge TVR/Non-TLR lagen mit 0 bis 2,1 % deutlich unter den Raten, die für TLR beobachtet worden waren, wo in 5,7 bis 15,3 % der Fälle Revaskularisationen notwendig waren.



Tabelle 30: Ergänzende Darstellung der Teilmenge TVR/Non-TLR zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation

Endpunkt Studie	AK-Stent		DES		AK-Stent vs. DES	
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	OR/Peto-OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>TVR/Non-TLR</b>						
TRIAS-Pilot 2010						
2-Jahres-Ergebnisse	98	2 (2,0)	95	2 (2,1)	0,97 [0,13; 6,99]	> 0,999 <sup>c</sup>
1-Jahres-Ergebnisse	98	2 (2,0)	95	0 (0)	7,24 [0,45; 116,64]	0,197 <sup>c</sup>
TRIAS-HR 2011						
1-Jahres-Ergebnisse	304	0 (0)	318	5 (1,6)	0,14 [0,02; 0,81]	0,029 <sup>c</sup>
Meta-Analyse <sup>d, e</sup>		(Heterogenität: Q = 2,06; df = 1, p = 0,151; I <sup>2</sup> = 51,4 %)				
a: Anzahl ausgewerteter Patienten.						
b: Eigene Berechnung, Angabe des Peto-OR statt OR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens 1 Zelle.						
c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [50]).						
d: Eigene Berechnung, Meta-Analyse der Ergebnisse jeweils zur maximal vorliegenden Beobachtungsdauer (TRIAS-Pilot: 2-Jahres-Ergebnisse, TRIAS-HR: 1-Jahres-Ergebnisse), Meta-Analyse der 1-Jahres-Ergebnisse beider Studien liefert die gleiche Gesamtaussage.						
e: Modell mit festem Effekt für Peto-OR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens 1 Zelle.						
AK: Antikörper, DES: Drug-eluting stent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, TLR: Target lesion revascularization, TVR: Target vessel revascularization						

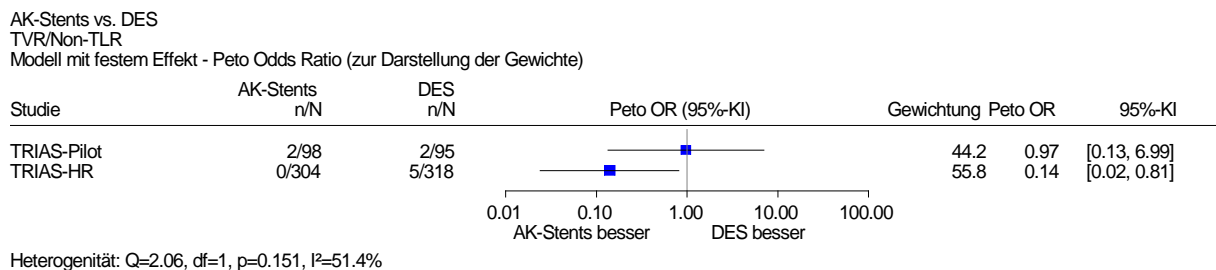


Abbildung 8: Meta-Analyse TVR/Non-TLR bei Patienten nach AK- Stents- vs. DES-Implantation

Wie Tabelle 31 zeigt, berichteten sowohl die TRIAS-Pilot- als auch die TRIAS-HR-Studie über Revaskularisationen in anderen Gefäßen als dem initial therapierten Gefäß (Non-TVR). Hierbei zeigten beide Studien und auch die Meta-Analyse beider Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede der Non-TVR-Raten zwischen AK-Stents und DES (Abbildung 9).

Tabelle 31: Ergänzende Darstellung der Teilmenge Non-TVR zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation

Endpunkt Studie	AK-Stent		DES		AK-Stent vs. DES	
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Non-TVR</b>						
TRIAS-Pilot 2010						
2-Jahres-Ergebnisse	98	11 <sup>b</sup> (11,2) <sup>c</sup>	95	14 (14,7)	0,73 [0,31; 1,70]	0,531 <sup>d</sup>
1-Jahres-Ergebnisse	98	8 (7,3)	95	14 (14,7)	0,51 [0,21; 1,29]	0,155 <sup>d</sup>
TRIAS-HR 2011						
1-Jahres-Ergebnisse	304	30 (10,1)	318	33 (10,4)	0,95 [0,56; 1,59]	0,849 <sup>d</sup>
Meta-Analyse <sup>e, f</sup>					0,88 [0,57; 1,37]	0,576

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.  
b: Werte durch Aufsummierung von perkutanen und chirurgischen TLR selbst berechnet. Dabei könnte ein Patient potenziell doppelt gezählt worden sein. Eine Meta-Analyse mit einem Ereignis weniger würde jedoch die gleiche Gesamtaussage liefern.  
c: Prozentangaben selbst berechnet.  
d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [50]).  
e: Eigene Berechnung, Meta-Analyse der Ergebnisse jeweils zur maximal vorliegenden Beobachtungsdauer (TRIAS-Pilot: 2-Jahres-Ergebnisse, TRIAS-HR: 1-Jahres-Ergebnisse), Meta-Analyse der 1-Jahres-Ergebnisse beider Studien liefert die gleiche Gesamtaussage.  
f: Modelle mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird [38]).  
AK: Antikörper, DES: Drug-eluting stent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, TVR: Target vessel revascularization

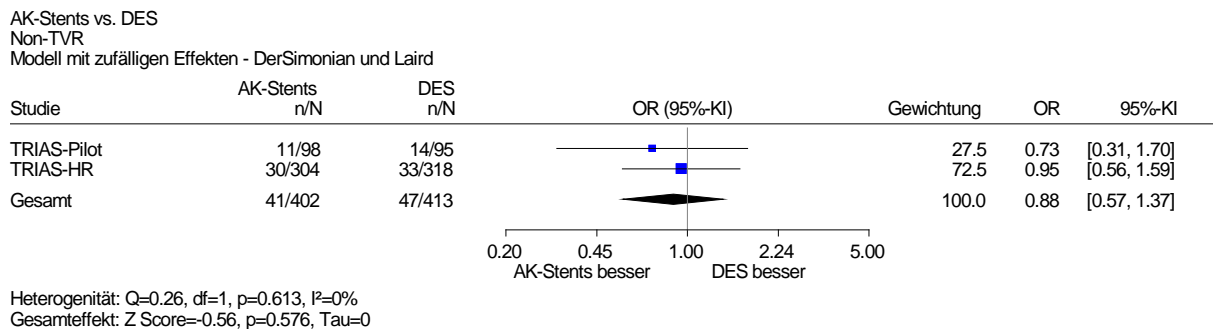


Abbildung 9: Meta-Analyse Non-TVR bei Patienten nach AK-Stents- vs. DES-Implantation

**Anhang F – Ergänzende Darstellung der Teilmenge TLR zum Vergleich AK-Stents- vs. BMS-Implantation**

In der Studie Boshra 2011 wurden keine Ergebnisse zur Gesamtrate der klinisch indizierten Revaskularisationen berichtet. Deshalb werden im Folgenden die Ergebnisse zur Teilmenge TLR (Revaskularisationen im Bereich der initialen Stentimplantation) dieses Endpunkts lediglich ergänzend dargestellt.

Die Studie zeigte für diese Teilmenge keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Von den je 19 Patienten in beiden Gruppen wurde in der AK-Stent-Gruppe bei 5 Patienten (26 %) eine Revaskularisation im Bereich der initialen Stentimplantation erforderlich, in der BMS-Gruppe bei 9 Patienten (47 %). Revaskularisationen an anderen Gefäßabschnitten oder anderen Gefäßen (TVR/Non-TLR und Non-TVR) wurden in der Studie von Boshra nicht erfasst.

Tabelle 32: Ergänzende Darstellung der Teilmenge TLR zum Vergleich AK-Stents- vs. BMS-Implantation

Endpunkt Studie	AK-Stent		BMS		AK-Stent vs. BMS p-Wert
	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	N <sup>a</sup>	Ereignisse n (%)	
<b>TLR</b>					
Boshra 2011					
6-Monats-Ergebnisse	19	5 (26)	19	9 (47)	0,18
a: Anzahl ausgewerteter Patienten. AK: Antikörper, BMS: Bare-metal stent, TLR: Target lesion revascularization					

## **Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2011. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### **Externe Sachverständige**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Horvath, Karl	ja	nein	ja	ja	ja	nein
Jeitler, Klaus	ja	nein	nein	ja	nein	nein
Schmidt, Albrecht Gustav	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Semlitsch, Thomas	ja	nein	ja	ja	nein	nein
Siebenhofer-Kroitzsch, Andrea	ja	nein	ja	ja	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.