

Antikörperbeschichtete, medikamentenfreisetzende Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Berichtsplan

Auftrag: N13-01
Version: 1.0
Stand: 26.06.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Antikörperbeschichtete, medikamentenfreisetzende Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.10.2013

Interne Auftragsnummer:

N13-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8 (KölnTurm)

50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Stents, Koronararterienkrankung, Myokardinfarkt, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	4
3 Projektbearbeitung	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	5
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	6
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	6
4.1.4 Studientypen	7
4.1.5 Studiendauer	7
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	7
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	8
4.2 Informationsbeschaffung	8
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	8
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	8
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	9
4.3 Informationsbewertung	9
4.4 Informationssynthese und -analyse	10
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	10
4.4.2 Meta-Analysen	11
4.4.3 Sensitivitätsanalysen	11
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	12
5 Literatur	13
Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AK	Antikörper
AK-DES	antibody coated, drug eluting stent (antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent)
AKS	akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	bare metal stent (unbeschichteter Metallstent)
CABG	coronary artery bypass grafting (kardiale Bypassoperation)
DES	drug eluting stent (medikamentenfreisetzender Stent)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ITT	intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt)
PCI	percutaneous coronary intervention (perkutane koronare Intervention)
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty (perkutane transluminale Koronarangioplastie)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCAI	Society of Cardiovascular Angiography and Interventions
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Streckenhebungsinfarkt)

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 [1-3]. 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 [4].

Beim akuten Myokardinfarkt wird der sogenannte Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI, früher „nicht transmuraler Infarkt“ oder „Non-Q-Wave-Myokardinfarkt“) vom sogenannten ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI, früher „transmuraler Infarkt“ oder „Q-Wave-Myokardinfarkt“) unterschieden [5]. 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 2012) [6]. Neben der Mortalität bedingt die KHK auch erhebliche Morbidität. Auch die Lebensqualität und die Alltagsaktivitäten von KHK-Patienten sind eingeschränkt [7-10].

Die Diagnose und Therapie der KHK sind in verschiedenen evidenzbasierten Leitlinien detailliert beschrieben [1-4,11-13]. 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 Revaskularisation sinnvoll sein [1,13], nicht jedoch bei Patienten mit unkomplizierter chronisch stabiler oder asymptomatischer KHK [3,17]. 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, sodass hier derzeit eine individualisierte Therapiewahl empfohlen wird [1,3,13].

Ein Grund für die zunehmende Verwendung der Stentangioplastien liegt u. a. in der ständigen Weiterentwicklung der Stents. Die Stents der ersten Generation bestehen aus reinem Metall (bare metal stents [BMS]) und bergen das Risiko, dass die Reendothelialisierung über eine Neointimahyperplasie zu einer Restenose im Stent führt. Im Vergleich zu den BMS können die medikamentenfreisetzenden Stents (drug eluting stents [DES]) offensichtlich das Risiko einer Restenose und die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation deutlich senken [19,20], sodass ab 2003 die beschichteten die unbeschichteten Stents zunehmend verdrängen [21,22].

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 -verschluss, der Lage und Krümmung des Gefäßes, dem Vorhandensein von Gefäßverästelungen, 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 [23], die eine eindeutige Einteilung des Restenoserisikos erlaubt. Diese ACC / AHA-Kriterien für die Stenosemorphologie wurden 2000 von der Society of Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) vereinfacht und validiert [24,25]. 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 [26]. 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 [3,11]. Insbesondere nach Implantation eines DES kann die verzögerte Reendothelialisierung dazu führen, dass das Risiko einer Stent-Thrombose im Vergleich zu BMS längerfristig erhöht ist [12,27,28]. Die optimale Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung, die in Abhängigkeit vom verwendeten Stent und von der zugrunde liegenden PCI-Indikation mit 1 bis mindestens 12 Monaten angegeben wird [11,13], ist Gegenstand laufender Studien [29-31].

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 [32,33]. Durch dieses Konzept der beschleunigten Einheilung kann möglicherweise auch die notwendige Dauer einer längerfristigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung verkürzt werden. Eine Auswertung der Studienergebnisse im Rahmen einer vorhergehenden Nutzenbewertung deutete darauf hin, dass Patienten mit hohem Restenoserisiko einen geringeren Nutzen aus einer Behandlung mit Implantation eines AK-Stents im Vergleich zu einer Behandlung mit Implantation eines DES ziehen [34]. Eine Weiterentwicklung des AK-Stents ist ein Kombinationsstent, der über eine luminale Antikörperbeschichtung und eine Medikamentenbeschichtung auf der Gefäßwandseite verfügt (AK-DES) [35]. Auf diese Weise soll eine optimale Balance zwischen der Reendothelialisierung und der Kontrolle der Restenose durch eine Neointimahyperplasie erzielt werden.

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit der Implantation eines antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen

bei Patienten, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert ist, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.10.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 04.12.2013 ein Patientenvertreter der Bundesvereinigung Jugendlicher und Erwachsener mit angeborenem Herzfehler (JEMAH) e. V. unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen konsultiert.

Die Selbstangaben der Patientenvertreter zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang A dargestellt.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 10.01.2014 wurde am 17.01.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.02.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Berichtsplan beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Patienten, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert ist.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Implantation von antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents dar. Bezüglich der Vergleichsinterventionen wird es keine Einschränkungen geben.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtmortalität
- kardiale oder koronare Mortalität: tödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, andere kardiale Todesfälle
- kardiale oder koronare Morbidität:
 - nicht tödlicher Myokardinfarkt, 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 werden Ergebnisse zur Veränderung des angiografisch ermittelten Innendurchmessers des gestenteten Gefäßes („In-Stent Late Lumen Loss“) dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgröße jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

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 ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht 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 über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit KHK und einer Indikation zur Stent-Implantation (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Implantation eines antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Kontrollintervention: andere Behandlungsoption (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
Ausschlusskriterien	
A1	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [36] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; KHK: koronare Herzkrankheit</p>	

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

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

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

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, 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 mittels 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)

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

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Suchquellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien/ Informationen herangezogen werden:

- systematische Übersichten
- öffentlich zugängliche Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- Unterlagen von Herstellerfirmen
- ggf. Informationen von Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

4.2.3 Selektion relevanter Studien

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

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

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

- Unterlagen von Herstellerfirmen
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

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

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden 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 der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. 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 wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

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

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzu-

schließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [37].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [38].

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

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [39]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet [40].

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

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen

der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufte Effekt 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 werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Indikation zur Stent-Implantation
- Restenoserisiko
- Art und Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach Stent-Implantation

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literatur

1. National Clinical Guidelines Centre. Stable angina: methods, evidence & guidance [online]. 07.2011 [Zugriff: 07.11.2013]. 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; 2. Auflage; Version 1 [online]. 07.2013 [Zugriff: 11.11.2013]. URL: <http://versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-2auflage-version1.pdf>.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/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. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(23): e179-e347.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(16): 1581-1598.
6. Statistisches Bundesamt. Todesursachen: Sterbefälle insgesamt 2012 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10 [online]. [Zugriff: 06.01.2014]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

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, Boden WE, Hartigan P, Möbius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 02.12.2013 [Epub ahead of print].
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. 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.
20. 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.
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. Klein B, Zahn R, Heer T, Hochadel M, Tebbe U, Darius H et al. Trends im Einsatz von Drug-eluting Stents im klinischen Alltag in Deutschland: Daten des ALKK-Registers. *Herz* 2008; 33(6): 450-454.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(3): 277-280.
27. Grumann T, Diehl P, Bode C, Moser M. Ist die Stentthrombose die neue Achillesferse der interventionellen Kardiologie? Aktuelle Studienlage, Ursachen und Ansätze zur Prävention. *Hämostaseologie* 2007; 27(5): 344-350.
28. Scheller B, Levenson B, Joner M, Zahn R, Klauss V, Naber C et al. Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter: Positionspapier der DGK 2011. *Der Kardiologe* 2011; 5(6): 411-435
29. 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.
30. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010; 160(6): 1035-1041.e1.
31. Pfisterer M, Kaiser C, Jeger R. No one-size-fits-all: a tailored approach to antithrombotic therapy after stent implantation. *Circulation* 2012; 125(3): 471-473.
32. 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.
33. Kawamoto A, Asahara T. Role of progenitor endothelial cells in cardiovascular disease and upcoming therapies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70(4): 477-484.

34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko: Rapid Report; Auftrag N12-01; Version 1.1 [online]. 07.09.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 138). URL: https://www.iqwig.de/download/N12-01_Rapid-Report_Version_1-1_Antikoerperbeschichtete-Stents.pdf.
35. 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.
36. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
37. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
38. 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.
39. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
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 JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.

Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Patientenvertreter zusammenfassend dargestellt, die an der Konsultation unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen teilgenommen haben. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“.

Potenzielle Interessenkonflikte der konsultierten Patientenvertreter

Organisation / Institution / Firma / privat	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bundesvereinigung Jugendlicher und Erwachsener mit angeborenem Herzfehler e. V.	Keuchen, Roland	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, für die Sie tätig sind, 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 pharmazeutischem 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 Einrichtung¹, für die Sie tätig sind, 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?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.