

**Inhaltsverzeichnis:**

English Abstracts .....	XV
A. Abstracts .....	1
B. Executive Summaries.....	5
Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität .....	5
Gesundheitsökonomische Bewertung - Ein HTA-Update .....	11
C Hauptdokument.....	17
Gemeinsamer Teil .....	17
C.1 Policy Question .....	18
C.2 Einführung.....	21
C.2.1 Beschreibung der Zielkondition .....	21
C.2.1.1 Definition .....	21
C.2.1.2 Ätiologie und Pathogenese .....	21
C.2.1.3 Klinik .....	21
C.2.1.4 Diagnostik .....	23
C.2.1.5 Prävention und Therapie.....	24
C.2.1.6 Prognose.....	25
C.2.1.7 Epidemiologie und Kosten der KHK.....	25
C.2.2 Beschreibung der Technologie .....	26
C.2.2.1 Geschichtliche Entwicklung.....	26
C.2.2.2 Technik der Ballondilatation .....	27
C.2.2.2.1 Durchführung einer Ballondilatation .....	27
C.2.2.2.2 Komplikationen.....	28
C.2.2.3 Technik der Stentimplantation.....	30
C.2.2.3.1 Technische Eigenschaften und Stenttypen .....	30
C.2.2.3.2 Durchführung einer Stentimplantation.....	31
C.2.2.3.3 Komplikationen.....	32
C.2.2.4 Neuere technische Entwicklungen .....	32
C.2.2.4.1 Intravaskuläre Ultraschall-Sonographie .....	32
C.2.2.4.2 Intrakoronare Druck- und Flussgeschwindigkeitsmessung .....	33
C.2.2.4.3 Hohe Expansionsdrücke .....	33
C.2.2.4.4 Verbesserung der antithrombotischen Therapie .....	33
C.2.2.4.5 Behandlung und Vorbeugung der In-Stent-Restenosen.....	34
C.2.2.5 Lebenszyklus der Technologien.....	35
C.2.2.6 Sozioökonomische Aspekte der Technologienanwendung .....	36
C.2.3 Strategien der PTCA und des Stenting .....	37
C.2.4 Aggressivität der Strategien der PTCA und des Stenting.....	38
C.2.5 Zusammenfassung des früheren HTA-Reports und Notwendigkeit eines Updates .....	39
I Medizinischer Teil.....	43
I C.3 Forschungsfragen .....	44
I C.4 Methodik .....	45
I C.4.1 Informationsquellen und Recherchen.....	45
I C.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	45
I C.4.3 Parameter der Datenerhebung aus den Studien.....	46
I C.4.3.1 Studiendesign und Besonderheiten der Technologien.....	46
I C.4.3.2 Charakteristika der Patienten und Läsionen .....	47
I C.4.3.3 Studienqualität und Berichtsqualität .....	47
I C.4.3.4 Ergebnisparameter.....	48

I C.4.4	Auswertung und Bewertung der Studien .....	51
C.5	Ergebnisse .....	53
I C.5.1	Beschreibung der systematischen Übersichten und der Meta-Analysen	53
I C.5.1.1	NHS R&D HTA Programme: Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review .....	53
I C.5.1.2	Primary Stent Implantation Compared with Primary Balloon Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials .....	54
I C.5.1.3	Zusammenfassung .....	55
I C.5.2	Allgemeine Studienergebnisse .....	56
I C.5.2.1	Studienübersicht .....	56
I C.5.2.1.1	Allgemeine Daten .....	56
I C.5.2.1.2	Studiendesign .....	57
I C.5.2.1.3	Technologie des Stenting .....	57
I C.5.2.1.4	Technologie der PTCA .....	58
I C.5.2.1.5	Medikamentöse Begleittherapie .....	59
I C.5.2.1.6	Patienten und Läsionen .....	59
I C.5.2.1.7	Methodik (Berichtsqualität, Präzision und interne Validität).....	61
I C.5.2.1.8	Angiographische Ergebnisse .....	63
I C.5.2.1.9	Klinische Ergebnisse .....	65
I C.5.2.2	Informationssynthese aller Studien .....	70
I C.5.2.2.1	Zusammenhänge zwischen angiographischen Parametern der Gefäßdehnung .....	70
I C.5.2.2.2	Zusammenhang zwischen angiographischen und klinischen Ergebnissen .....	70
I C.5.2.2.3	Ergebnisse der „best-case“ und der „worst-case“ Meta-Analysen .....	72
I C.5.2.3	Aufteilung der Studien in Technologiemodifikationen und Indikationsbereiche .....	73
I C.5.3	Studienergebnisse nach Indikationsbereichen und Technologiemodifikationen .....	77
I C.5.3.1	Stenting vs. PTCA bei de novo Läsionen in großen Koronargefäßen	77
I C.5.3.1.1	Beschreibung der Einzelstudien .....	77
I C.5.3.1.2	Informationssynthese .....	86
I C.5.3.2	Stenting vs. PTCA bei de novo Läsionen in kleinen Koronargefäßen	91
I C.5.3.2.1	Beschreibung der Einzelstudien .....	91
I C.5.3.2.2	Informationssynthese .....	94
I C.5.3.3	Stenting vs. PTCA bei Restenosen nach Angioplastie .....	96
I C.5.3.4	Stenting vs. PTCA bei Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen.....	98
I C.5.3.5	Stenting vs. PTCA bei chronischen Verschlüssen .....	99
I C.5.3.5.1	Beschreibung der Einzelstudien .....	99
I C.5.3.5.2	Informationssynthese .....	103
I C.5.3.6	Stenting vs. PTCA bei akutem Myokardinfarkt .....	106
I C.5.3.6.1	Beschreibung der Einzelstudien .....	106
I C.5.3.6.2	Informationssynthese .....	111
I C.5.3.7	Routine-Stenting vs. PTCA mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting .....	114
I C.5.3.7.1	Beschreibung der Einzelstudien .....	114
I C.5.3.7.2	Informationssynthese .....	116
I C.5.3.8	Routine-Stenting vs. PTCA mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting .....	117

I C.5.3.8.1 Beschreibung der Einzelstudien.....	117
I C.5.3.8.2 Informationssynthese .....	119
I C.6 Diskussion.....	122
I C.6.1 Allgemeine Aspekte .....	122
I C.6.1.1 Methodik (Berichtsqualität, Studiendesign, Präzision, interne Validität) .....	122
I C.6.1.1.1 Studiendesign und Präzision der Studien.....	122
I C.6.1.1.2 Übertragbarkeit auf Bezugspopulationen und Technologiemodifikationen (interne Validität) .....	123
I C.6.1.2 Diskussion allgemeiner Studienergebnisse.....	125
I C.6.1.2.1 Angiographische Ergebnisse.....	125
I C.6.1.2.2 Klinische Ergebnisse .....	127
I C.6.1.3 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Studienergebnisse.....	128
I C.6.1.3.1 Population .....	128
I C.6.1.3.2 Randomisierungszeitpunkt.....	128
I C.6.1.3.3 Stenttypen .....	129
I C.6.1.3.4 Aggressivität des Stenting.....	129
I C.6.1.3.5 Aggressivität der Ballondilatation .....	130
I C.6.1.3.6 Indikationen zu befundabhängigem Stenting .....	130
I C.6.1.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) .....	130
I C.6.1.4.1 Generalisierbarkeit/Extrapolation .....	131
I C.6.1.4.2 Übertragbarkeit auf die Situation in Deutschland .....	132
I C.6.1.5 Zusammenfassung der Diskussion über die allgemeinen Aspekte .....	132
I C.6.2 Diskussion nach Indikationsbereichen und Technologiemodifikationen.....	134
I C.6.2.1 Stenting vs PTCA bei de-novo Läsionen in großen Koronargefäßen .....	134
I C.6.2.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	134
I C.6.2.1.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzlage .....	136
I C.6.2.2 Stenting vs. PTCA bei Läsionen in kleinen Koronargefäßen.....	136
I C.6.2.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	136
I C.6.2.2.2 Robustheit der Ergebnisse .....	137
I C.6.2.2.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzlage .....	138
I C.6.2.3 Stenting vs PTCA bei Restenosen nach Angioplastie.....	138
I C.6.2.3.1 Zusammenfassung und Übertragbarkeit der Ergebnisse .....	138
I C.6.2.3.2 Robustheit der Ergebnisse und Evidenzlage.....	138
I C.6.2.4 Stenting vs PTCA bei Stenosen von Vena-Saphena-Bypässen.....	139
I C.6.2.4.1 Zusammenfassung und Übertragbarkeit der Ergebnisse .....	139
I C.6.2.4.2 Robustheit der Ergebnisse und Evidenzlage.....	139
I C.6.2.5 Stenting vs. PTCA bei chronischen Verschlüssen .....	140
I C.6.2.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	140
I C.6.2.5.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse .....	141
I C.6.2.5.3 Robustheit der Ergebnisse .....	141
I C.6.2.5.4 Evidenzlage.....	142
I C.6.2.6 Stenting vs. PTCA bei akutem Myokardinfarkt.....	142
I C.6.2.6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	142
I C.6.2.6.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse .....	143
I C.6.2.6.3 Robustheit der Ergebnisse .....	143
I C.6.2.6.4 Evidenzlage.....	144
I C.6.2.7 Routine-Stenting vs. PTCA mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting.....	145
I C.6.2.7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	145

I C.6.2.7.2 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzlage .....	145
I C.6.2.8 Routine-Stenting vs. PTCA mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting.....	145
I C.6.2.8.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	145
I C.6.2.8.2 Robustheit der Ergebnisse .....	146
I C.6.2.8.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse und Evidenzlage .....	146
I C.6.2.9 Sonstige Indikationen.....	146
I C.6.2.9.1 Lange Läsionen.....	146
I C.6.2.9.2 In-Stent-Restenosen .....	147
I C.6.2.9.3 Transplantat-Vaskulopathie und Hauptstammstenosen.....	147
I C.6.2.10 Sonstige Technologieminifikationen.....	147
I C.6.2.10.1 Ballondilatation mit IVUS-geführten Kriterien zum befundabhängigen Stenting .....	147
I C.6.2.10.2 Direktes Stenting.....	148
I C.6.2.10.3 „Drug-Eluting Stents“ .....	148
I C.6.2.11 Zusammenfassung der Diskussion nach Indikationsbereichen und Technologieminifikationen.....	148
I C.6.3 Beantwortung der Forschungsfragen .....	150
I C.7 Schlussfolgerungen.....	152
Gesundheitsökonomischer Teil .....	153
II C.3 Forschungsfragen .....	154
II C.4 Methodik .....	155
II C.4.1 HTA-Update .....	155
II C.4.2 Datenquellen und Recherche.....	155
II C.4.2.1 Internetsuche .....	155
II C.4.2.2 Expertenpanel .....	156
II C.4.2.3 Suchstrategie .....	157
II C.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	158
II C.4.4 Systematische Kurzbeschreibung der eingeschlossenen Studien .....	159
II C.4.5 Bewertung der Studienqualität .....	159
II C.4.6 Darstellung der methodischen Ansätze und Datenextraktion ökonomischer Parameter.....	160
II C.4.7 Qualitative und quantitative Informationssynthese .....	161
II C.4.7.1 Währungskonversion und Inflationsbereinigung.....	161
II C.4.7.2 Gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft.....	162
II C.4.7.3 Tabellarische Synopsis .....	162
II C.4.7.4 Quantitative Synthese der Kosten und der Gesundheitseffekte .....	163
II C.4.7.5 Umrechnung der Zahlungsbereitschaft für das Outcome vermiedene Restenose .....	163
II C.4.8 Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen.....	165
II C.5 Ergebnisse .....	166
II C.5.1 Identifizierte Literatur.....	166
II C.5.1.1 Suchergebnis .....	166
II C.5.1.2 Eingeschlossene Studien .....	166
II C.5.1.3 Ausgeschlossene Studien.....	168
II C.5.2 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien.....	170
II C.5.2.1 Studien zur elektiven Intervention bei chronischer KHK.....	170
II C.5.2.2 Studien zur Intervention bei akutem Myokardinfarkt .....	205
II C.5.3 Bewertung der Studienqualität .....	211

II C.5.4 Darstellung der methodischen Ansätze und Datenextraktion ökonomischer Parameter.....	218
II C.5.5 Qualitative und quantitative Informationssynthese .....	237
II C.5.5.1 Währungskonversion .....	237
II C.5.5.2 Tabellarische Synopsis .....	237
II C.5.5.3 Systematische Synthese der Kosten-Effektivitäts-Relationen .....	245
II C.6 Diskussion.....	255
II C.6.1 Limitationen.....	257
II C.6.1.1 Literaturrecherche und –auswahl .....	257
II C.6.1.2 Interventionsstrategien .....	257
II C.6.1.3 Studiendesign .....	258
II C.6.1.4 Kostenarten.....	258
II C.6.1.5 Währungstransformation .....	259
II C.6.1.6 Gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft und QALY-Konzept .....	259
II C.6.1.7 Studienqualität und Übertragbarkeit auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems.....	260
II C.6.1.8 Überversorgung und medizinische Indikation.....	263
II C.6.1.9 Implikationen für das Diagnosis Related Groups-System (DRG-System).....	264
II C.6.2 Die Rolle entscheidungsanalytischer Modelle bei der Übertragung bzw. Durchführung von Kosten-Effektivitäts-Studien .....	265
II C.6.3 Diskussion der einzelnen Studien und Übertragbarkeit auf den Kontext des deutschen Versorgungssystems .....	267
II C.6.3.1 Stentanwendung bei der elektiven Intervention bei chronischer KHK.....	270
II C.6.3.2 Stentanwendung bei akutem Myokardinfarkt .....	276
II C7 Schlussfolgerungen und Empfehlungen.....	279
Danksagung .....	283
 D Literatur.....	285
D.1 Literatur zum Kapitel „Einführung“ .....	285
D.2 Literatur zum medizinischen Teil.....	292
D.2.1 Allgemeine Literatur .....	292
D.2.2 Eingeschlossene Literatur.....	298
Berücksichtigte HTA-Dokumente und Meta-Analysen .....	298
Eingeschlossene RCTs .....	299
D.2.3 Ausgeschlossene Literatur .....	304
D.3 Literatur zum gesundheitsökonomischen Teil.....	307
D.3.1 Allgemeine Literatur .....	307
D.3.2 Eingeschlossene Studien .....	318
D.3.3 Ausgeschlossene Studien.....	319
 Anhang .....	323
Anhang I: Medizinischer Teil.....	325
Anhang II: Gesundheitsökonomischer Teil .....	349

## Tabellenverzeichnis

### Gemeinsamer Teil

Tabelle 1: Einteilung der Symptomatik der stabilen Angina pectoris .....	22
Tabelle 2: Braunwald-Klassifikation der instabilen Angina pectoris .....	22
Tabelle 3: Einteilung von Stenosen nach dem Stenostyp .....	23
Tabelle 4: Klassifikation der Läsionen von Koronararterien.....	23
Tabelle 5: Klassifikation der Koronarperfusion .....	24
Tabelle 6: Klassifikation von Stenttypen .....	31

### I Medizinischer Teil

Tabelle I-1: Quantitativ-angiographische Endpunkte .....	48
Tabelle I-2: „Best case“ Meta-Analyse. Follow-up nach 6-18 Monaten. ....	72
Tabelle I-3: „Worst-case“ Meta-Analyse. Follow-up nach 6-18 Monaten. ....	72
Tabelle I-4: Übersicht der Studienpopulationen und Modifikationen der Technologien .....	74

### II Ökonomischer Teil

Tabelle II-1: Internetseiten der berücksichtigten Institutionen.....	156
Tabelle II-2: Autoren, Titel und Quellenangaben der eingeschlossenen Studien ...	167
Tabelle II-3: Auflistung der ausgeschlossenen Publikationen unter Angabe des Ausschlussgrundes .....	169
Tabelle II-4: Bewertung der Qualität der einzelnen Studien anhand der Checkliste des "Kriterienkatalogs zur Bewertung der inhaltlichen und methodischen Studienqualität gesundheitsökonomischer Studien"...	213
Tabelle II-5: Beurteilung der Studien nach dem Erfüllungsgrad der Qualitätsdimensionen .....	217
Tabelle II-6: Datenbank zu methodischen Merkmalen und Ergebnisparameter der eingeschlossenen Studien.....	220
Tabelle II-7: Vergleichende Darstellung der währungskonvertierten Kosten (€) und des medizinischen Nutzens (Effektivität) als wichtigste Ergebnisparameter .....	239
Tabelle II-8: Zusätzliche, eigene Berechnungen der inkrementellen Kosten und inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen (IKER).....	246
Tabelle II-9: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relationen (IKER) für ereignisfreies Überleben (EFS).....	249
Tabelle II-10: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) pro vermiedene Zielgefäßrevaskularisation (TVR), Zielläsionsrevaskularisation (TLR), oder Revaskularisationen jeder Art einschließlich Bypass (Rev).....	249
Tabelle II-11: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) für zusätzliches gerettetes Leben (LS).....	250
Tabelle II-12: Inkrementelle Kosten versus inkrementelle vermiedene Revaskularisationen .....	251
Tabelle II-13: Inkrementelle Kosten versus inkrementelles ereignisfreies Überleben (EFS).....	253

## Abbildungsverzeichnis

### Gemeinsamer Teil

Abbildung 1. Entwicklung der Herzinfarkt mortalität in Deutschland 1968 - 1999 (bis 1995- nur alte Bundesländer) .....	25
Abbildung 2. Lebenszyklus einer medizinischen Technologie .....	35

### I Medizinischer Teil

Abbildung I-1. Anzahl der Patienten in den Studienarmen .....	56
Abbildung I-2. Mittlere Referenz-Durchmesser (mm) in den Studienarmen .....	60
Abbildung I-3. Mittlere Durchmesser-Stenose (%) in den Studienarmen vor Intervention .....	61
Abbildung I-4. Mittlere Durchmesser-Stenose (%) in den Studienarmen nach Intervention .....	63
Abbildung I-5. Mittlere Durchmesser-Stenose (%) in den Studienarmen im Follow-up .....	64
Abbildung I-6. Restenose-Rate (%) im Follow-up in den Studienarmen .....	64
Abbildung I-7. Mortalitätsraten in den Studienarmen .....	67
Abbildung I-8. Rate der Myokardinfarkte in den Studienarmen .....	67
Abbildung I-9. Re-PTCA-Raten in den Studienarmen .....	68
Abbildung I-10. CABG-Raten in den Studienarmen .....	68
Abbildung I-11. TVR-Raten in den Studienarmen .....	69
Abbildung I-12. Raten der kombinierten Endpunkte in den Studienarmen .....	69
Abbildung I-13. Zusammenhang zwischen Differenzen in DS den Studienarmen nach Intervention und im Follow-up (alle Studien). .....	71
Abbildung I-14. Zusammenhang zwischen Differenzen in DS den Studienarmen nach Intervention und im Follow-up (Studien mit Randomisierung vor Ballondilatation) .....	71
Abbildung I-15. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien für de novo Läsionen in großen Koronargefäßen .....	86
Abbildung I-16. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für de novo Läsionen in großen Koronargefäßen. Follow-up 6 Monate .....	87
Abbildung I-17. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für de novo Läsionen in großen Koronargefäßen. Follow-up 12 Monate. ....	88
Abbildung I-18. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für de novo Läsionen in großen Koronargefäßen. Follow-up 4-5 Jahre. ....	89
Abbildung I-19. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien für de novo Läsionen in kleinen Koronargefäßen .....	94
Abbildung I-20. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für de novo Läsionen in kleinen Koronargefäßen. Follow-up 6-16 Monate. ....	95
Abbildung I-21. Mittelwertdifferenz für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in der Studie für restenotische Koronarläsionen. ....	97
Abbildung I-22. Relative Risiken für klinische Outcomes in der Studie für restenotische Koronarläsionen. Follow-up 6 Monate. ....	97
Abbildung I-23. Mittelwertdifferenz für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in der Studie für Vena-Saphena-Bypass Stenosen. .	98

Abbildung I-24. Relative Risiken für klinische Outcomes in der Studie für Vena-Saphena-Bypass Stenosen. Follow-up 8 Monaten. ....	98
Abbildung I-25. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien für chronisch verschlossene Koronargefäße .....	103
Abbildung I-26. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für chronisch verschlossene Koronargefäße. Follow-up 4-9 Monate..	104
Abbildung I-27. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für chronisch verschlossene Koronargefäße. Follow-up über 12 Monate.....	106
Abbildung I-28. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen für Patienten nach akutem Myokardinfarkt.....	111
Abbildung I-29. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für Patienten nach akutem Myokardinfarkt. Follow-up nach 6 Monaten. ....	112
Abbildung I-30. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für Patienten nach akutem Myokardinfarkt. Follow-up nach 12 Monaten. ....	113
Abbildung I-31. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien für Stenting bei akutem Myokardinfarkt. Follow-up 2 Jahre.....	114
Abbildung I-32. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting .....	116
Abbildung I-33. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien mit zeitlich versetzten Kriterien zum befundabhängigen Stenting. Follow-up 6-12 Monaten.....	116
Abbildung I-34. Mittelwertdifferenzen für Durchmesser-Stenosen zwischen den Studienarmen in den Studien mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting. ....	120
Abbildung I-35. Relative Risiken für klinische Outcomes in den Studien mit Doppler-Kriterien zum befundabhängigen Stenting. Follow-up 6-12 Monaten. ....	120

## II Ökonomischer Teil

Abbildung II-1. Kosten-Effektivität in bezug auf die absolute Risikoreduktion (in %) für Revaskularisation. Studien zur elektiven Intervention und zur Intervention bei akutem Myokardinfarkt (MI). ....	252
Abbildung II-2. Kosten-Effektivität in bezug auf inkrementelles freies Überleben (in absoluten Prozentpunkten). Studien zur elektiven Intervention und zur Intervention bei akutem Myokardinfarkt (MI) .....	254