

# Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) peripherer Arterien mit drug-eluting balloon (DEB)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 68  
ISSN-online: 1998-0469



Perkutane  
transluminale  
Angioplastie (PTA)  
peripherer Arterien  
mit drug-eluting  
balloon (DEB)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, März 2013

### Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH  
Projektbearbeitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH  
Dr. med. Thomas Stumpner

### Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA  
Externe Begutachtung: Ao Univ. Prof. Dr. Erich Minar; Klinische Abteilung für Angiologie,  
AKH Wien  
Interne Begutachtung: PD Dr. Claudia Wild

### Korrespondenz

Marisa Warmuth, [marisa.warmuth@hta.lbg.ac.at](mailto:marisa.warmuth@hta.lbg.ac.at)

### Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Warmuth M, Stumpner T. Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) peripherer Arterien mit drug-eluting balloon (DEB). Decision Support Dokument Nr. 68; 2013. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

### Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) bestehen.

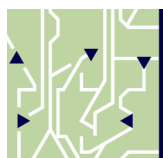
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

### IMPRESSUM

#### Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien  
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

#### Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)  
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien  
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 68

ISSN-online: 1998-0469

© 2013 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Zusammenfassung .....	5
Executive Summary.....	6
1 Technologie/Verfahren .....	7
1.1 Hintergrund .....	7
1.1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten (PAVK).....	8
1.2 Beschreibung der Leistung .....	9
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	10
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten .....	11
2 Literatursuche und -auswahl .....	13
2.1 Fragestellung .....	13
2.2 Einschlusskriterien.....	13
2.3 Literatursuche.....	14
2.4 Literaturauswahl .....	15
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	17
4 Datenextraktion.....	17
4.1 Darstellung der Studienergebnisse .....	17
4.2 Wirksamkeit.....	24
4.3 Sicherheit .....	25
5 Qualität der Evidenz.....	27
6 Diskussion .....	31
7 Empfehlung .....	35
8 Literaturverzeichnis .....	39
Anhang.....	41
Appendix 1: Search strategy for Cochrane.....	41
Appendix 2: Search strategy for Embase.....	43
Appendix 3: Search strategy for Medline via Ovid.....	52
Appendix 4: Search strategy for CRD .....	54
Appendix 5: Excluded studies.....	55

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMAFlow Diagram).....	15
---	----

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1-1: Klinische Stadieneinteilung der PAVK nach Fontaine bzw. Rutherford.....	8
Tabelle 1.2-1: Currently available drug-eluting balloons for peripheral artery disease .....	10
Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria.....	13
Tabelle 4.1-1: Results from randomised controlled trials comparing drug-eluting balloon and uncoated balloon for the treatment of peripheral artery disease of the lower extremity .....	19
Tabelle 4.1-2: Results from uncontrolled trials of drug-eluting balloon for the treatment of peripheral artery disease of the lower extremity .....	22
Tabelle 5-1: Evidenceprofile: efficacy and safety of drug-eluting balloon for the treatment of peripheral artery disease of the lower extremity .....	28
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage .....	35

## Abkürzungsverzeichnis

ABI.....	Ankle-brachial index
AE.....	Adverse events
atm.....	Physikalische Atmosphäre
BTK.....	Below-the-knee
btw.....	Between
C.....	Control group
CE.....	Conformité Européenne/European Conformity
CI.....	Confidence interval
CLI.....	Critical limb ischaemia
cm.....	Centimetre
DEB.....	Drug-eluting balloon
ECS.....	European Society of Cardiology
FDA.....	Food and Drug Administration
HRQoL.....	Health-related Quality of Life
I.....	Intervention group
LLL.....	Late lumen loss
m.....	Meter
mm.....	Millimetre
min.....	Minutes
mo.....	Months
n.....	Number
n.s.....	Not significant
NA.....	Not applicable
NR.....	Not reported
p.....	Probability
PA.....	Popliteal artery
PAD.....	Peripheral artery disease
PAVK.....	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pts.....	Patients
RCT.....	Randomised controlled trial
SFA.....	Superficial femoral artery
s.s.....	Statistically significant
UCB.....	Uncoated balloon
vs.....	versus
yrs.....	Years
Ø.....	Mean

# Zusammenfassung

## Hintergrund und Fragestellung

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) mit medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern (DEB) im Vergleich zur PTA mit konventionellen, unbeschichteten Ballonkathetern (UCB) bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit verschiedener Gefäßregionen (hirnversorgende Arterien, Arterien der oberen Extremitäten, Eingeweidearterien, Nierenarterien, Arterien der unteren Extremitäten).

**PTA mit DEB vs. PTA mit UCB bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit verschiedener Gefäßregionen**

## Methode

Eine systematische Literatursuche in vier Datenbanken (Medline, Embase, Cochrane, CRD) wurde durch eine unsystematische Handsuche sowie Herstellerinfos ergänzt. Der Studienein- und -ausschluss erfolgte durch zwei AutorInnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt und von einer zweiten Person kontrolliert. Die Qualität der Evidenz wurde mit der Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Methode beurteilt.

**systematische Suche, Handsuche, Herstellerinfos**

**Qualität der Evidenz mit GRADE**

## Ergebnisse

Zur vorliegenden Fragestellung konnten lediglich Studien zu einer Gefäßregion (periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten (PAVK)) identifiziert werden. Es wurden 6 Studien eingeschlossen, davon 4 randomisierte kontrollierte Studien (für Wirksamkeit und Sicherheit) und 2 unkontrollierte Registerstudien (für Sicherheit), in denen insgesamt 368 PatientInnen mittels PTA mit DEB sowie 165 PatientInnen mittels PTA mit UCB behandelt wurden. Während die Ergebnisse der In-Segment-Revaskularisationsrate nach 6, 12 und 24 Monaten zugunsten der PTA mit DEB ausfielen, konnte bei der Amputationsrate nach 6 und 12 Monaten kein Unterschied zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Auch in Hinblick auf Surrogatparameter (late lumen loss, Restenoserate, Knöchel-Arm-Index) war die PTA mit DEB der PTA mit UCB nach 6 Monaten überlegen. Hinsichtlich der Mortalität nach 6, 12 und 18-24 Monaten bestand kein Gruppenunterschied, in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 6 Monaten waren die Ergebnisse kontroversiell (zugunsten der PTA mit DEB in 2 RCTs, kein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in 2 RCTs), nach 12 Monaten statistisch signifikant geringer in der DEB- als in der UCB-Gruppe.

**PAVK untere Extremitäten**

**4 RCTs + 2 Registerstudien**

**DEB 368 vs. UCB 165**

**DEB überlegen bei Revaskularisationsrate und Surrogatparameter**

**kein Unterschied bei Amputationsrate, Mortalität**

## Schlussfolgerung und Empfehlung

Eine Aufnahme der PTA mit DEB in den Leistungskatalog wird *derzeit* nicht empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention PTA mit DEB im Vergleich zur Intervention PTA mit UCB abschließend beurteilen zu können. Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2015 wird empfohlen.

**Aufnahme in Leistungskatalog dzt. nicht empfohlen**

**Re-Evaluierung 2015**

## Executive Summary

### Background and research question

**PTA with DEB vs. PTA with UCB in periphery artery disease of various regions**

This systematic review assesses the efficacy and safety of percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with drug-eluting balloon compared to PTA with uncoated balloon (UCB) for the treatment of peripheral artery disease, including extracranial carotid and vertebral artery disease, upper extremity artery disease, mesenteric artery disease, renal artery disease as well as lower extremity artery disease.

### Methods

**systematic literature search, hand search, manufacturers' infos**

A systematic literature search in four databases (Medline, Embase, Cochrane, CRD) was complemented by an unsystematic hand search and information provided by manufacturers. Two review authors independently included and excluded studies. One author extracted the data and a second author controlled the extracted data. We assessed the quality of evidence according to the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach.

**quality of evidence according to GRADE**

### Results

**peripheral artery disease of the lower extremity**

We only identified studies related to PTA with DEB for the treatment of peripheral artery disease of the lower extremity (PAVK). In total, we included 6 studies, 4 of which were randomised controlled trials (for efficacy and safety) and 2 of which were uncontrolled registries (for safety). Across all studies, 368 patients were treated with PTA using DEB and 165 participants were treated with PTA using UCB. While the results of target lesion revascularisation at 6, 12 and 24 months favour PTA with DEB, there were no differences in the amputation rate at 6 and 12 months between groups. In addition, PTA with DEB was superior to PTA with UCB in terms of surrogate outcomes, such as late lumen loss, restenosis rate and ankle-brachial index at 6 months. Concerning mortality at 6, 12 and 18-24 months, there was no difference between intervention and control group. Major adverse events at 6 months showed controversial results: in favour of PTA with DEB in 2 RCTs, no difference between PTA with DEB and PTA with UCB in 2 RCTs. However, at 12 months major adverse events were statistically significant lower in the DEB-group than in the UCB-group.

**4 RCTs + 2 registries**

**DEB 368 vs. UCB 165**

**DEB superior in target lesion revascularisation and surrogate outcomes**

**no difference in amputation rate, mortality**

### Conclusion and recommendation

**inclusion into hospital benefit catalogue not recommended; re-evaluation 2015**

Currently, the inclusion of PTA with DEB into the hospital benefit catalogue is not recommended. The available evidence is insufficient to assess the efficacy and safety of PTA with DEB in comparison to PTA with UCB. We recommend a re-evaluation in 2015.



# 1 Technologie/Verfahren

## 1.1 Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache sowohl in Österreich, als auch in Europa [1, 2]. Im Jahr 2011 waren rund 42 % (in absoluten Zahlen 32.374) der Todesfälle in Österreich bedingt durch Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems, wobei Frauen häufiger betroffen waren als Männer (58 % vs. 42 %). Es zeigt sich ein steiler und progredienter Anstieg der Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen ab dem 55. Lebensjahr [2].

Die häufigste Ursache von Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellt die Arteriosklerose dar. Es handelt sich um eine systemische Erkrankung der Arterien, die zu einer Verengung mit nachfolgender Minderdurchblutung im jeweiligen Versorgungsgebiet der betroffenen Arterien führt. Die Arteriosklerose kann ein oder mehrere Regionen betreffen (z. B. Herzkranzgefäße, Hirngefäße, periphere Arterien der unteren Extremität, etc.) und je nach Ausprägung symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen. Das Auftreten akuter Ereignisse, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Nierenversagen, etc. wird verursacht durch die Einengung bzw. den Verschluss einer Arterie und ist häufig assoziiert mit einer Thrombose (Blutgerinnsel) und/oder Embolie (Einschwemmen eines Blutgerinnsels in eine Arterie) [1].

Zu den Risikofaktoren der Arteriosklerose zählen vor allem Rauchen, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus und Bluthochdruck. Die Bedeutung weiterer Risikofaktoren, wie Adipositas, Alkoholkonsum und Plasmahomozysteinspiegel, für die Entstehung der Arteriosklerose in Nicht-Herzkranzarterien verbleibt weiterhin unklar. Auch andere Faktoren, wie Gerinnungs- und Entzündungsfaktoren (etwas Plasmafibrinogen und C-Reaktives Protein) könnten eine Rolle spielen, ebenso wie genetische Faktoren[1].

Die Therapie umfasst im Allgemeinen Lebensstilmodifikationen (Raucherentwöhnung, Bewegung, Gewichtsverlust) und eine medikamentöse Therapie des Bluthochdrucks, erhöhter Blutfettwerte sowie eines Diabetes mellitus. Die spezifische Therapie ist abhängig von der Lokalisation der Erkrankung und sollte multidisziplinär (KardiologInnen, AngiologInnen, NeurologInnen, NephrologInnen, etc.) entschieden werden [1].

Im weiteren Teil des Berichtes wird speziell auf die periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten (PAVK) eingegangen, weil für alle anderen untersuchten Lokalisationen (hirnversorgende Arterien, Arterien der oberen Extremität, Eingeweidearterien, Nierenarterien; siehe auch Tabelle 2.2-1) keine Studien zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung identifiziert werden konnten. Die Anwendung medikamentenbeschichteter Ballonkatheter bei koronarer Herzkrankheit wurde in einem weiteren Bericht im Jahr 2013 evaluiert.<sup>1</sup>

**42 % der Todesfälle in Ö durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen**

**steiler Anstieg ab dem 55. LJ**

**Arteriosklerose führt zur Minderdurchblutung**

**akute Ereignisse: Herzinfarkt, Schlaganfall etc.**

**Risikofaktoren: Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen**

**Therapie: Lebensstilmodifikation, medikamentös, spezifisch**

**PAVK**

---

<sup>1</sup> Hintringer K, Warmuth M. Perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit drug-eluting balloon (DEB) – 1. Update 2013. Decision Support Dokument Nr. 24/Update 2013; 2013. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

### 1.1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten (PAVK)

- Minderdurchblutung der unteren Extremitäten** Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) stellt eine Minderdurchblutung der die unteren Extremitäten versorgenden Arterien bzw. der Aorta (selten) dar, welche durch eine Gefäßverengung (Stenose) oder einen Gefäßverschluss (Okklusion) bedingt sein kann [3].
- Fontaine vs. Rutherford Klassifikation** Die klinische Einteilung der PAVK (siehe Tabelle 1.1-1) erfolgt im deutschsprachigen Raum anhand der Fontaine-Klassifikation, während im angelsächsischen Raum die Rutherford-Klassifikation gebräuchlich ist [1, 3].

Tabelle 1.1-1: Klinische Stadieneinteilung der PAVK nach Fontaine bzw. Rutherford

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinisches Bild	Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	↔ 0	0	asymptomatisch
II	Claudicatio intermittens:	↔ I	1	leichte Claudicatio intermittens <sup>2</sup>
	Gehstrecke >200m (IIa)			mäßige Claudicatio intermittens
	Gehstrecke <200m (IIb)			schwere Claudicatio intermittens
III	ischämischer Ruheschmerz	↔ II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	↔ III	5	kleinflächige Nekrose
			6	großflächige Nekrose

Quelle: ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases [1]

- asymptomatisch oder symptomatisch** Auch PatientInnen mit asymptomatischer PAVK weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, etc.) auf. Das häufigste Symptom der PAVK ist die Claudicatio intermittens (Schaufensterkrankheit). Dabei kommt es aufgrund einer mangelnden Blutversorgung der Beinmuskulatur zum Auftreten von Schmerzen beim Gehen, die in Ruhe nachlassen. Bei fortgeschrittener PAVK treten Ruheschmerzen auf. Ulzera und Gangrän sind ein Hinweis für eine schwere Ischämie (Minderdurchblutung), die zunächst meist im Bereich der Zehen lokalisiert ist und oft durch ein Trauma ausgelöst wird. Die schwerwiegendste Form der PAVK stellt die kritische Extremitätenischämie dar [1].
- Schaufensterkrankheit**
- Diagnose** Bei asymptomatischen PatientInnen wird die Diagnose klinisch (fehlender Puls) bzw. nicht-invasiv mittels Knöchel-Arm-Index<sup>3</sup> (ankle-brachial index (ABI)) gestellt. Dieser beträgt bei Gesunden mehr als 1,0, bei PAVK definitionsgemäß weniger als 0,9. Die weitere Diagnostik kann eine Laufband-Ergometrie, verschiedene bildgebende Verfahren (Ultraschall, Computertomografie, Magnetresonanztomografie, digitale Substraktionsangiografie) sowie weitere nicht-invasive Tests umfassen [1].

<sup>2</sup> Auftreten von Schmerzen bei körperlicher Aktivität (umgangssprachlich „Schaufenster-Krankheit“)

<sup>3</sup> Der systolische Blutdruck am Knöchel und Arm wird doppler-sonografisch gemessen und der Quotient (systolischer Blutdruck am Knöchel geteilt durch systolischen Blutdruck am Arm) errechnet.

Neben der konservativen Therapie (Bewegung und medikamentöse Therapie) mit dem Ziel die schmerzfreie Gehstrecke zu verlängern, kommen verschiedene endovaskuläre oder chirurgische Verfahren zum Einsatz [1]. Der Nachteil der minimal-invasiven, endovaskulären Verfahren im Vergleich zur Chirurgie besteht in der geringeren langfristigen Durchgängigkeit der Gefäße. Diese ist am besten in der A. iliaca communis (gemeinsame Darmbeinarterie) und verringert sich bei weiter distal (von der Körpermitte entfernt) gelegenen Arterien, zunehmender Länge der Läsion, bei multiplen und diffusen Läsionen, schlechtem Blutabfluss, Diabetes und Nierenversagen [1].

**Therapie: konservativ,  
endovaskulär,  
chirurgisch**

## 1.2 Beschreibung der Leistung

Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) stellt eine minimal-invasive, endovaskuläre Methode dar, um verengte oder verschlossene Arterien aufzudehnen und somit den Blutfluss zu verbessern. Dabei wird unter örtlicher Betäubung ein arterieller Zugang (meist in der Leiste) gelegt und ein Führungsdraht in das Gefäßsystem des/der Patient/in eingebracht. Über diesen Führungsdraht wird schließlich ein Ballonkatheter unter Röntgenkontrolle bis zur Engstelle vorgeschoben und aufgeblasen, sodass diese aufgedehnt und durchgängig gemacht wird. Anschließend kann eine Gefäßprothese (unbeschichteter Metallstent oder medikamentenbeschichteter Stent) eingebracht werden, um einer erneuten Verengung bzw. einem Verschluss vorzubeugen.

**PTA ist minimal-invasiv  
(endovaskulär)**

**Gefäß-Engstellen  
mittels Ballonkatheter  
aufgedehnt ±Stent**

Seit einigen Jahren werden medikamentenfreisetzende Ballonkatheter eingesetzt, wobei alle derzeit angebotenen Produkte (siehe Tabelle 1.2-1) Paclitaxel freisetzen. Diese werden im Bereich der Gefäßengstelle aufgeblasen (für ca. 60 Sekunden) und unter Druck (bis zu 12 atm) einmalig Paclitaxel in Richtung Gefäßwand freigesetzt. Paclitaxel hemmt das Zellwachstum (glatter Muskelzellen) und somit soll die langfristige Gefäßdurchgängigkeit gewährleistet werden. Die Vorteile umfassen: homogene Freisetzung von Paclitaxel in Richtung Gefäßwand auch ohne Implantation einer Gefäßprothese, die eine chronische Entzündungsreaktion hervorrufen kann; Einsatz an Lokalisationen, wo die Implantation einer Gefäßprothese nicht möglich oder nicht erstrebenswert ist; potentielle Reduktion einer medikamentösen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern [4]. Zu den Nachteilen gehören: begrenzte Einsatzmöglichkeit in komplexen, stark verkalkten oder exzentrisch gelegenen Läsionen; hohe Kosten beim Einsatz mehrerer Ballonkatheter (etwa bei langstreckigen Läsionen) [4].

**konventionelle vs.  
medikamenten-  
freisetzende  
Ballonkatheter**

**CE-zertifiziert, aber kein FDA-Approval**

Tabelle 1.2-1 zeigt eine Übersicht über medikamentenfreisetzende Ballonkatheter, von denen einige zwar eine CE-Zertifizierung aufweisen, keiner jedoch ein Zulassung durch die US Food and Drug Administration (FDA) vorweisen kann.

Tabelle 1.2-1: Currently available drug-eluting balloons for peripheral artery disease

Company	Device name	CE-certificate	FDA Approval
<b>Aachen Resonance Holding AG</b> (Luxembourg)	Elutax	not disclosed	no
<b>Avidal Vascular GmbH</b> (Germany)	Wombat (under development)	-	-
<b>Cardionovum GmbH</b> (Germany)	Legflow	2011/2012	no
<b>Cook Medical</b> (US)	Advance PTX	2011	no
<b>Eurocor GmbH</b> (Germany)	Freeway	not disclosed	no
<b>Lutonix</b> (US)	Lutonix	2011	no
<b>Medrad, Inc.</b> (US)	Cotavance	2011	no
<b>Medtronic InVatec</b> (Switzerland)	In.Pact	2008/2009	no
<b>Micell Technologies, Inc.</b> (US)	NA (under development)	-	-

Abbreviations: CE=Conformité Européenne/European Conformity, FDA=US Food and Drug Administration, NA=not applicable

Quelle: Herstellerinfos, Internetrecherche, Scheller (2011) [5]

**Infrastruktur, Personal, Material**

Neben einem radiologisch-angiologisch interventionellen Arbeitsplatz (Herzkatheterlabor) wird Material (sterile Abdecktücher, Lokalanästhetikum, Gefäßpunktionsschleuse, Führungsdraht, Gefäßschleuse, medikamentenfreisetzender Ballon, Angiografiekatheter, etc.) sowie Personal (FachärztInnen, diplomierte/r Gesundheits- und Krankenschwester/-pfleger, radiologisch-technische AssistentInnen, etc.) benötigt.

### 1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

**Indikation**

Die Indikationsstellung zur endovaskulären Therapie der PAVK ist abhängig vom Stadium der PAVK (nach Fontaine oder Rutherford), von der Lokalisation, Ausprägung und Morphologie der Gefäßläsionen, von Begleiterkrankungen und vom Wunsch des/r Patienten/in [3].

**symptomatische PAVK**

In den eingeschlossenen Studien wurde die PTA mit medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern eingesetzt zur Behandlung von PatientInnen mit

**einzelne oder multiple Läsionen**

- ✳ symptomatischer PAVK,
- ✳ einzelnen oder multiplen Gefäßläsionen im Bereich der Oberschenkelarterie, Kniekehlarterie bzw. Unterschenkelarterien,
- ✳ Stenosen  $\geq 70\%$  oder Verschlüssen mit einer Länge von 3-30 cm.

**Stenosen oder Verschlüsse 3-30 cm lang**

**Verbesserung der klinischen Symptomatik**

Das therapeutische Ziel besteht in der Verbesserung der Durchblutung und damit der klinischen Symptomatik (z. B. Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke, Abheilen eines Ulkus, Vermeiden einer Amputation, etc.).

## 1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Es wurden Unterlagen von zwei einreichenden Krankenanstalten übermittelt. In diesen wurde die Leistung im Jahr 2011 40 bzw. 50 Mal erbracht, es wird jedoch mit einer geschätzten jährlichen Häufigkeit von 100 Interventionen je Krankenanstalt gerechnet. Zur geschätzten jährlichen Leistungserbringung in Österreich wurden keine Angaben gemacht. Die Leistung wird vollstationär erbracht, wobei in der Regel 2 Belagstage (min. 1; max. 3) notwendig sind.

Zu den mit der Leistung verbundenen Kosten wurden keine Informationen übermittelt.

**Frequenz gemäß  
eingereichtem  
Vorschlag**



## 2 Literatursuche und -auswahl

### 2.1 Fragestellung

Ist bei PatientInnen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter (drug-eluting balloon (DEB)) im Vergleich zur konventionellen PTA mit unbeschichtetem Ballonkatheter (uncoated balloon (UCB)) wirksamer und sicherer im Hinblick auf die Rezidivrate, Lokalisations-spezifische Endpunkte (etwa Amputation), Lebensqualität sowie Mortalität und Morbidität?

**PIKO-Frage**

### 2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

**Einschlusskriterien für Studien**

*Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria*

<b>Population</b>	Adults $\geq 18$ years with peripheral artery diseases - extracranial carotid and vertebral artery disease - upper extremity artery disease (brachiocephalic trunk, subclavian artery, axillary artery, brachial artery, forearm arteries, hand arteries) - mesenteric artery disease - renal artery disease - lower extremity artery disease (aortoiliac arteries, femoropopliteal arteries, below-the-knee arteries)
<b>Intervention</b>	Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with drug-eluting balloon (DEB)/ paclitaxel-coated balloon (PCB)
<b>Control</b>	Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with conventional uncoated balloon (UCB)
<b>Outcomes</b>	
<b>Efficacy</b>	Recurrence rate: target lesion revascularisation (TLR), target vessel revascularisation (TVR) Disease-specific outcomes (e.g. function, amputation, transient ischaemic attack (TIA), stroke, etc.) Health-related quality of life (HRQoL)
<b>Safety</b>	Overall mortality Overall complications Major adverse events Minor adverse events
<b>Study design</b>	
<b>Efficacy</b>	Prospective (randomised) controlled trials
<b>Safety</b>	All studies

## 2.3 Literatursuche

<b>systematische Literatursuche</b>	<p>Die systematische Literatursuche wurde am 22.12.2012 bzw. am 01.02.2013 in folgenden Datenbanken durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✧ Medline (via Ovid)</li><li>✧ Embase</li><li>✧ The Cochrane Library</li><li>✧ CRD (DARE-NHS EED-HTA)</li></ul> <p>Die systematische Suche wurde – in Medline, und Embase – auf klinische Studien eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 549 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.</p>
<b>Herstellerinfos</b>	<p>Aus den von den Herstellern der gängigsten Produkte (siehe Tabelle 1.2-1) bereitgestellten Informationen wurde eine weitere Quelle identifiziert.</p>
<b>Handsuche gesamt 579 Treffer</b>	<p>Durch Handsuche wurden zusätzliche 30 Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 579 erhöhte.</p>



## 2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt standen 579 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

**Literatursuche  
aus 579 Quellen**

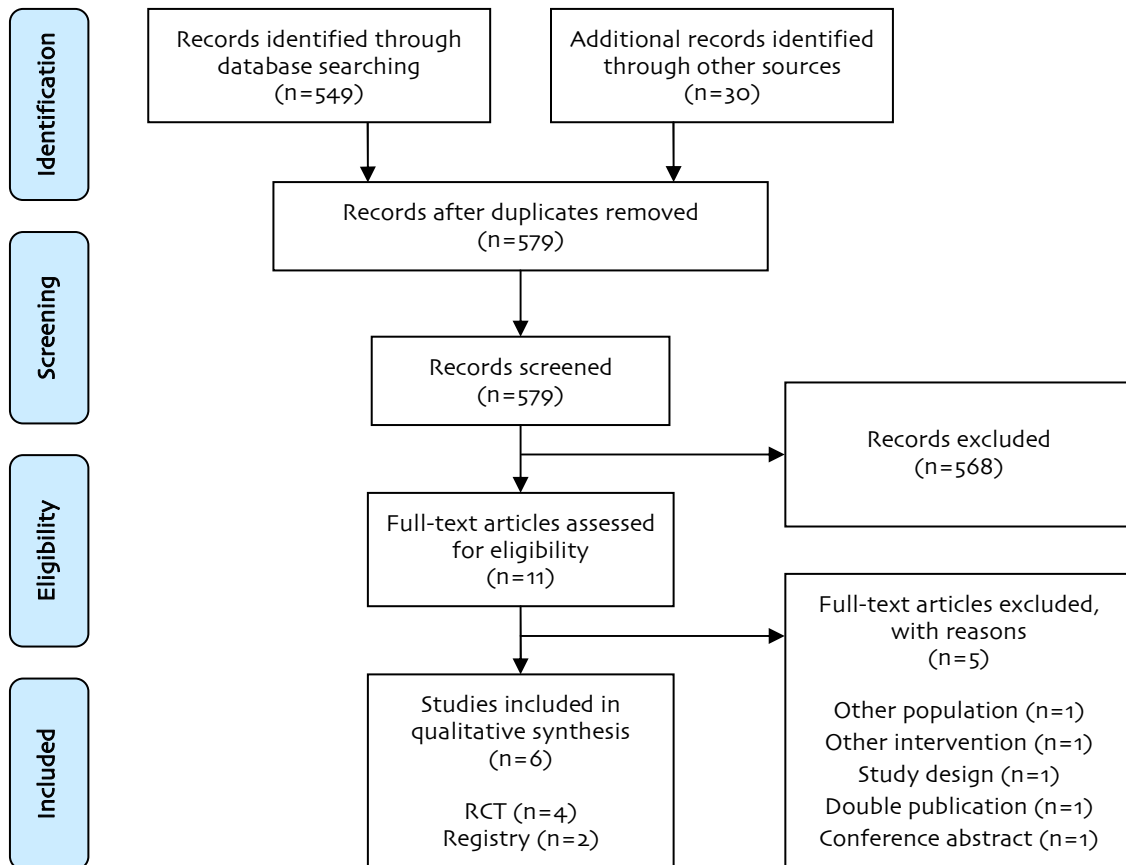


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)



### 3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [6].

**Qualitätsbeurteilung der Studien**

### 4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite Person überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

**Datenextraktion**

#### 4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen ausschließlich Studien zur PTA mit DEB bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten vor. Für weitere Gefäßregionen, wie hirnversorgende Arterien, Arterien der oberen Extremität, Eingeweidearterien und Nierenarterien, konnten keine Studien identifiziert werden.

**ausschließlich Studien zur PTA mit DEB bei PAVK der unteren Extremitäten**

Zur PTA mit DEB bei PAVK der unteren Extremitäten liegen insgesamt 6 Studien vor [7-12], davon 4 randomisierte kontrollierte Studien (zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit) [7-10] sowie jeweils eine prospektive und eine retrospektive unkontrollierte Registerstudie (zur Bewertung der Sicherheit) [11, 12].

**6 Studien:  
4 RCTs +  
2 unkontrollierte Registerstudien**

Ausgeschlossene Studien finden sich in Appendix 5. Zwei Publikationen behandeln laut Auskunft des Studienautors dieselben PatientInnen [11, 13], sodass nur die rezentere Publikation eingeschlossen wurde [11].

**exkludierte Studien**

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der 4 randomisierten kontrollierten Studien sind in Tabelle 4.1-1, jene der 2 unkontrollierten Registerstudien in Tabelle 4.1-2 zusammengefasst.

**wichtige Endpunkte** Folgende *wichtige* Endpunktewurden aus den Studien extrahiert und in Tabelle 4.1-1 und Tabelle 4.1-2 zusammengefasst:

*Wirksamkeit:*

- ✦ Klinische Klassifikation (Fontaine, Rutherford)
- ✦ Knöchel-Arm-Index (ABI)
- ✦ Late lumen lost (LLL)
- ✦ Restenoserate
- ✦ Okklusionsrate
- ✦ In-Segment-Revaskularisationsrate (TLR)
- ✦ Amputationsrate
- ✦ Gesundheitsbezogene Lebensqualität

*Sicherheit:*

- ✦ Gesamtmortalität
- ✦ Gesamtkomplikationsrate
- ✦ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- ✦ Geringfügige unerwünschte Ereignisse

**entscheidende Endpunkte** Als Evidenzgrundlage zu der Empfehlung (siehe Tabelle 5-1) wurden folgende *entscheidende* Endpunkte herangezogen:

*Wirksamkeit:*

- ✦ In-Segment-Revaskularisationsrate (nach 6/12/24 Monaten)
- ✦ Amputationsrate (nach 6/12 Monaten)
- ✦ Gesundheitsbezogene Lebensqualität

*Sicherheit:*

- ✦ Gesamtmortalität(nach 6/12/18-24 Monaten)
- ✦ Gesamtkomplikationsrate
- ✦ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse(nach 6/12 Monaten)
- ✦ Geringfügige unerwünschte Ereignisse (periprozedural bis 2 Wochen)

Tabelle 4.1-1: Results from randomised controlled trials comparing drug-eluting balloon and uncoated balloon for the treatment of peripheral artery disease of the lower extremity

Author, year, reference number	Fanelli (2012) [7]	Werk (2012) [9]	Tepe (2008) [8]	Werk (2008) [10]
Country	IT	DE	DE	DE
Sponsor	no manufacturer support	Medtronic (unrestricted grant)	Bavaria Medizintechnologie und Schering/DE	Bavaria Medizintechnologie und Bayer-Schering-Pharma AG/DE
Intervention/ Product	DEB/IN.PACT Amphirion for BTK lesions; IN.PACT Admiral for femoropopliteal lesions (Medtronic Inc.; Frauenfeld, CH)	DEB/IN.PACT Pacific (Medtronic Inc.; Frauenfeld, CH)	DEB/Bavaria Medizintechnologie	DEB/Bavaria Medizintechnologie
Comparator	UCB	UCB	UCB	UCB
Study design	single-center RCT DEBELLUM	multi-center RCT PACIFIER	multi-center RCT THUNDER	multi-center RCT FemPac
Number of pts	50 pts  DEB 25 (57 lesions) vs. UCB 25 (65 lesions)	85 pts/91 cases <sup>4</sup>  DEB 41 pts/44 cases (62 lesions) vs. UCB 44 pts/47 cases (55 lesions)	102 pts <sup>5</sup>  DEB 48 vs. UCB 54 vs. [UCB+paclitaxel in the contrast medium 52]	87 pts  DEB 45 vs. UCB 42
Inclusion criteria	pts with single or multiple lesions (stenosis or occlusion btw 3 and 30 cm in length) in the SFA, PA or BTK arteries; pts with concomitant multi-level disease	pts with claudication or CLI; arteriosclerotic disease in the SFA or PA; lesion length btw 3 and 30 cm; occlusion or grade of stenosis $\geq 70$ %	pts with symptomatic PAD; one or more obstructive lesions (new or restenosis) in the SFA and/or PA; lesion length $\geq 2$ cm; grade of stenosis $\geq 70$ %;	pts with occlusion or stenosis $\geq 70$ % of the SFA and/or PA
Age of patients (yrs), mean $\pm$ SD	DEB 66 $\pm$ 6 vs. UCB 67 $\pm$ 6	DEB 71 $\pm$ 7 vs. UCB 71 $\pm$ 9	DEB 69 $\pm$ 8 vs. UCB 68 $\pm$ 9	DEB 67 (64-76) vs. UCB 70 (66-78) <sup>6</sup>
Diabetes	DEB 52 % vs. UCB 36 %	DEB 43 % vs. UCB 28 %	DEB 50 % vs. UCB 46 %	DEB 40 % vs. UCB 55 %
Smoker (past and/or current)	DEB 68 % vs. UCB 56 %	DEB 49 % vs. UCB 60 %	DEB 23 % vs. UCB 22 %	DEB 47 % vs. UCB 36 %
Clinical classification	Fontaine - IIb: DEB 64 % vs. UCB 60 % - III: DEB 28 % vs. UCB 28 % - IV: 8 % vs. UCB 12 %	Rutherford - 2: DEB 9 % vs. UCB 13 % - 3: DEB 86 % vs. UCB 83 % - 4: DEB 0 vs. UCB 4 % - 5: DEB 5 % vs. UCB 0	Rutherford DEB $\bar{0}3.4 \pm 0.8$ vs. UCB $\bar{0}3.1 \pm 0.8$ , <b>p=0.03</b>	Rutherford - 1: DEB 4 % vs. UCB 2 % - 2: DEB 22 % vs. UCB 17 % - 3: DEB 69 % vs. UCB 74 % - 4: DEB 4 % vs. UCB 7 %

<sup>4</sup> 5 pts were included twice with a new femoro-popliteal stenosis of the contralateral leg; 1 pts had a restenosis of the target lesion and was randomised once again at 6 months follow-up

<sup>5</sup> The third group of patients treated with UCB+paclitaxel in the contrast medium is not acknowledged for in this report.

<sup>6</sup> median (25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentile)

Author, year, reference number	Fanelli (2012) [7]	Werk (2012) [9]	Tepe (2008) [8]	Werk (2008) [10]
ABI	DEB 0.55±0.06 vs. UCB 0.57±0.05	DEB 0.73±0.3 vs. UCB 0.65±0.26	DEB 0.5±0.3 vs. UCB 0.5±0.3, p=0.71	DEB 0.7 (0.6-0.8) <sup>6</sup> vs. UCB 0.7 (0.5-0.8)
Primary endpoint	LLL <sup>7</sup> at 6 mo	LLL <sup>7</sup> at 6 mo	LLL <sup>7</sup> at 6 mo	LLL <sup>7</sup> at 6 mo
Follow-up (months)	6	max. 12	max. 24	max. 24
Loss to follow-up, n (%)	0 vs. 0	- at 6 mo (primary endpoint): DEB 9/44 cases (20 %) vs. UCB 13/47 cases (28 %) - at 12 mo (clinical endpoint): DEB 2/44 cases (5 %) vs. UCB 4/47 cases (9 %)	- at 6 mo: DEB 2/48 (4 %) vs. UCB 1/54 (2 %)	- at 6 mo: DEB 14/45 (31 %) vs. UCB 8/42 (19 %) - at 18-24 mo: DEB 27/45 (60 %) vs. UCB 33/42 (79 %)
<b>Outcomes (I vs. C)</b>				
<b>Efficacy</b>				
Clinical classification	Fontaine - I: 88 % vs. 64 %, <b>p=0.04</b> - IIa: 4 % vs. 12 %, p=0.1 - IIb: 4 % vs. 8 %, p=0.3 - III: 4 vs. 16 %, p=0.4	NR	Rutherford - at 6 mo: Ø 1.2±1.7 vs. 1.6±1.6, p=0.15	NR
ABI	0.87±0.2 vs. 0.7±0.1, <b>p=0.02</b>	NR	- at 6 mo: Ø 0.9±0.3 vs. 0.8±0.3, <b>p=0.09</b>	- at 6 mo: 0.8 (0.7-0.9) vs. 0.8 (0.7-0.9) <sup>6</sup> , p=0.9
Late lumen loss (mm)	Ø 0.5±1.4 vs. 1.6±1.7, <b>p&lt;0.01</b>	- at 6 mo: -0.01 [95 %CI: -0.29;0.26] vs. 0.65 [95 % CI: 0.37;0.93], p=0.001	- at 6 mo: Ø 0.4±1.2 vs. 1.7±1.8, <b>p&lt;0.001</b>	- at 6 mo: Ø 0.5±1.1 vs. 1.0±1.1, <b>p=0.031</b>
Restenosis rate, n (%)	- binary restenosis (>50 %): 3/33 limbs (9 %) vs. 11/38 limbs (29 %), <b>p=0.03</b>	- binary restenosis at 6 mo: 3/35 (9 %) vs. 11/34 (32 %), <b>p=0.01</b>	- at 6 mo: 7/41 (17 %) vs. 21/48 (44 %), <b>p=0.01</b>	- at 6 mo: 6/31 (19 %) vs. 16/34 (47 %), <b>p=0.035</b>
Total occlusion, n (%)	NR	NR	- at 6 mo: 1/41 (2 %) vs. 4/48 (8 %), p=0.37	NR
Target lesion revascularisation, n (%)	2/33 limbs (6 %) vs. 9/38 limbs (24 %), <b>p=0.02</b>	- at 6 mo: 3 vs. 10, <b>p=0.07</b> - at 12 mo: 3/44 cases (7 %) vs. 15/47 cases (32 %), <b>p=0.01</b>	- at 6 mo: 2/48 (4 %) vs. 20/54 (37 %), <b>p&lt;0.001</b> - at 24 mo: 7/48 (15 %) vs. 28/54 (52 %), <b>p&lt;0.001</b>	- at 6 mo: 3/45 (7 %) vs. 14/42 (33 %), <b>p=0.0024</b>
Amputation rate, n (%)	1/33 limbs (3 %) vs. 3/38 limbs (8 %), p=0.36	- at 6 mo: 0/42 vs. 0/42, P>0.99 - at 12 mo: 0/42 vs. 0/43, P>0.99	- at 6 mo: 2/48 (4 %) vs. 0/54, p=0.22	- at 6 mo: 0/45 (0 %) vs. 1/42 (2 %), p=0.48
HRQoL	NR	NR	NR	NR

<sup>7</sup> Late lumen loss = difference btw the minimal luminal diameter after dilation and at 6 months (as determined by duplex ultrasound or angiography) or at the time of a clinically driven target lesion revascularisation

Author, year, reference number	Fanelli (2012) [7]	Werk (2012) [9]	Tepe (2008) [8]	Werk (2008) [10]
<b>Safety</b>				
Overall mortality, n (%)	0 vs. 0	- at 6 mo: 0/42 vs. 2/42 (5 %), p=0.49 - at 12 mo: 0/42 (0 %) vs. 3/43 (7 %), p=0.24	- at 6 mo: 2/48 (4 %) vs. 1/54 (2 %), p=0.59	- at 6 mo: 1/45 (2 %) vs. 0/42, p=1.0 - at 18-24 mo: 6/45 (13 %) vs. 3/42 (7 %), p=0.49
Overall complications, n(%)	NR	NR	NR	NR
Major AE, n (%)	- 4/25 (16 %) vs. 14/25 (56 %)⁸, <b>P=0.008</b>	- at 6 mo⁹: 3/42 (7 %) vs. 11/42 (26 %), <b>p=0.04</b> - at 12 mo⁹: 3/42 (7 %) vs. 15/43 (35 %), <b>P=0.003</b>	- during intervention¹⁰: 3/48 (6 %) vs. 2/54 (4 %), p=0.66 - related to study medication at 6 mo¹¹: 0/22 vs. 4/28 (14 %), p=0.12	- at 6 mo¹²: 22/45 (49 %) vs. 22/42 (52 %), p=NR
Minor AE, n (%)	NR	NR	- embolic complications during the procedure or thrombosis up to 2 weeks afterwards: 2/48 (4 %) vs. 3/54 (6 %), p=NR	- during intervention or shortly thereafter¹³: 2/45 (4 %) vs. 2/42 (5 %), p=NR
<b>Limitations stated by study authors</b>	study involved a small sample size sufficient to detect differences in the primary endpoint of LLL, but did not support any real conclusion in reference to other clinically important secondary endpoints	RCT was powered on a 6-month angiographic primary endpoint, thus resulting in a small sample size, normally insufficient to detect meaningful clinical differences; results pertaining to secondary endpoints should be taken with caution; some imbalances btw patient groups; insufficient length of follow-up	trial was a preliminary study that was limited in scope and observation period	small patient number; heterogeneous population; small proportion of long lesions, less-than-optimal number of patients who agreed to undergo control angiography; short duration of follow-up

*p-values indicating statistical significance are in bold*

*Abbreviations: ABI=ankle-brachial index, AE=adverse events, BTK=below-the-knee, C=control group, CLI=critical limb ischaemia, cm=centimetre, DEB=drug-eluting balloon, HRQoL=Health-related quality of life, I=intervention group, LLL=late lumen loss, mm=millimeter, mo=months, n=number, NR=not reported, p=probability, PA=popliteal artery, PAD=peripheral artery disease, pts=patients, RCT=randomised controlled trial, SD=standard deviation, SFA=superficial femoral artery, UCB=uncoated balloon, vs.=versus, yr(s)=year(s), Ø=mean.*

<sup>8</sup> including death, target lesion revascularisation (per limb), amputation (per limb), and thrombosis (per limb); thrombosis at 48 hours: 1/33 limbs (3%) vs. 2/38 limbs (5%), p=0.6

<sup>9</sup> including death, target limb amputation or target lesion revascularisation

<sup>10</sup> DEB: toe amputation (n=1), abrupt total occlusion (n=1), cerebellar infarction (n=1) vs. UCB: left ventricular failure (n=1), peripheral artery occlusion (n=1)

<sup>11</sup> UCB: restenosis (n=4)

<sup>12</sup> including any hospitalisation or prolongation of hospitalisation; most AE occurred due to vascular disorders, including target lesion revascularisation

<sup>13</sup> DEB: peripheral embolism (n=1), skin rash (n=1) vs. UCB: allergoid reaction (n=1), temporary serum kreatinine increase (n=1)

*Tabelle 4.1-2: Results from uncontrolled trials of drug-eluting balloon for the treatment of peripheral artery disease of the lower extremity*

Author, year, reference number	Micari (2012) [11]	Schmidt (2011) [12]
Country	IT	DE/Australia
Sponsor	NR - first author is Medtronic consultant; - statistical analysis by a Medtronic employee; - editorial assistance by Medtronic consultant; - 2 authors have relationships with Medtronic, Invatec, and Boston Scientific; - 1 author is consultant for Spectranetics and Igaki as well as proctor for Proctor EV3 and Hexacath	without industry financial support - first author and last author are Medtronic consultants
Intervention/ Product	DEB/In.Pact Admiral (Medtronic Inc.; Frauenfeld, CH)	DEB/In.Pact Amphirion (Medtronic, Minneapolis, MN, US)
Comparator	none	none
Study design	prospective, multi-center clinical registry	consecutive registry (Jan 2009 – Feb 2010), retrospective data analysis
Number of pts	105 (114 lesions)	104 (109 limbs)
Inclusion criteria	pts with claudication or rest pain (Rutherford class 2-4); SFA and/or proximal PA with reference diameter of 3-7 mm and lesion and/or occlusion length $\leq$ 15 cm	consecutive pts with severe claudication or CLI and BTK lesions; lesion length $\geq$ 8 cm; stenosis $\geq$ 70 % or total occlusion
Age of patients (yrs)	68 $\pm$ 9	74 $\pm$ 7
Diabetes	49 %	71 %
Smoker (past and current)	63 %	31 %
Clinical classification	Rutherford - 1: 0.9 % - 2: 26.7 % - 3: 64.8 % - 4: 7.6 %	Rutherford - 3: 17 % - 4: 17 % - 5: 64 % - 6:1 %
ABI	0.56 $\pm$ 0.15	NR
Primary endpoint	primary patency rate at 12 mo (defined as freedom from the combined endpoints of target lesion revascularisation, occlusion, and >50 % restenosis in the treated lesion)	angiographic binary restenosis at 3 mo (defined as freedom from occlusion or restenosis >50 %)
Follow-up (months)	12	max. 12
Loss to follow-up, n (%)	- at 6 mo: 15/105 (14 %) - at 12 mo: 13/105 (12 %)	- at 3 mo: 30/104 (29 %) <sup>14</sup>

<sup>14</sup> 9 pts died, 1 patient was lost to follow-up, 20 pts declined to undergo repeat angiography



Author, year, reference number	Micari (2012) [11]	Schmidt (2011) [12]
<b>Outcomes</b>		
<b>Efficacy</b>		
Clinical classification	NR	NR
ABI	- at 6mo: $\bar{O}$ 0.87, $p < 0.0001$ (compared to baseline) - at 12 mo: $\bar{O}$ 0.86, $p < 0.0001$ (compared to baseline)	NR
Primary patency rate, n (%)	- at 6 mo: NR (88 %) - at 12 mo: NR (84 %)	- at 3 mo: 61/84 arteries (73 %)
Restenosis rate, n (%)	see TLR	- at 3 mo: 19 % of arteries
Total occlusion, n (%)	0	- at 3 mo: 8 % of arteries
Target lesion revascularisation, n (%)	- at 6 mo: 4/90 (4 %) - at 12 mo: 7/92 (8 %)	- at 12 mo: 17 %
Amputation rate, n (%)	0	- at 12 mo: 4/104 (4 %)
Function	- walking capacity <sup>15</sup> baseline vs. 12 mo: median 40 vs. 86 points - absolute claudication distance <sup>16</sup> baseline vs. 12 mo: 111 m vs. 350 m, $p < 0.0001$	NR
HRQoL <sup>17</sup>	significant improvements in mobility, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression at both 6 and 12 months compared to baseline	NR
<b>Safety</b>		
Overall mortality, n (%)	- at 6 mo: 1/90 (1 %) - at 12 mo: 2/92 (2 %)	- at 12 mo: 17/104 (16 %)
Overall complications, n (%)	NR	NR
Major AE, n (%)	NR	NR
Minor AE, n (%)	NR	NR
<b>Limitations stated by study authors</b>	single-arm study without head-to-head comparator; events were reported by each study site without further adjudication; interpretation of functional and QoL results are tempered by the lack of a control group	quantitative angiography to determine the degree of restenosis in long BTK lesions is technically very challenging, but was believed to be more precise than the alternatives; only one DEB (In.Pact Amphirion) was used during the study period – other DEBs may lead to differing results in the future

Abbreviations: ABI=ankle-brachial index, AE=adverse events, BTK=below-the-knee, CLI= critical limb ischaemia, cm=centimetre, DEB=drug-eluting balloon, HRQoL=Health-related quality of life, m=metre, mo=months, n=number, NR=not reported, p=probability, PA= popliteal artery, pts=patients, SD=standard deviation, SFA=superficial femoral artery, TLR=target lesion revascularisation, vs.=versus, yr(s)=year(s),  $\bar{O}$ =mean.

<sup>15</sup> based on the combined walking impairment questionnaire scores for walking distance, walking speed, ability to climb stairs, and symptoms associated with walking impairment

<sup>16</sup> defined as the distance at which the patient could no longer ambulate based on the 6-min walking test

<sup>17</sup> Euro QoL-5D questionnaire: 5 dimensions of health (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression), each of which has 3 levels (no problems, some problems, extreme problems)

<p><b>4 RCTs: DEB 159 pts vs. UCB 165 pts</b></p> <p><b>66-71 J vs. 67-71 J</b></p> <p><b>Diabetes 40-52 % vs. 28-55 %</b></p> <p><b>Rauchen 23-68% vs. 22-60 %</b></p> <p><b>Claudicatio/ischämischer Ruheschmerz</b></p> <p><b>loss to follow-up 4-31 % vs. 2-28 % nach 6 Mo</b></p> <p><b>2 unkontrollierte Registerstudien: 209 pts</b></p> <p><b>68-74 J</b></p> <p><b>Diabetes 49-71 %</b></p> <p><b>Rauchen 31-68 %</b></p> <p><b>90 % Claudicatio bzw. 65 % Ulkus/Gangrän</b></p> <p><b>loss to follow-up nach 12 bzw. 3 Mo: 12 % bzw. 29 %</b></p>	<p>In den 4 eingeschlossenen RCTs, die zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen wurden, wurden insgesamt 324 PatientInnen behandelt, davon 159 mittels PTA mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter (DEB) und 165 mittels PTA mit konventionellem (unbeschichteten) Ballonkatheter (UCB) [7-10]. Die StudienteilnehmerInnen in der DEB-Gruppe waren durchschnittlich 66-71 Jahre alt, jene in der UCB-Gruppe 67-71 Jahre alt. Der Anteil der DiabetikerInnen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe machte 40-52 % vs. 28-55 % aus, jener der RaucherInnen belief sich auf 23-68 % vs. 22-60 %. Der Großteil der behandelten PatientInnen litt an einer leichten bis schweren Claudicatio intermittens bzw. einem ischämischen Ruheschmerz, in zwei RCTs [7, 9] wurden auch PatientInnen mit Ulkus oder Gangrän eingeschlossen. Der primäre Endpunkt in allen Studien war ein Surrogatparameter (late lumen loss), der nach einem Follow-up von 6 Monaten erhoben wurde. Das maximale Follow-up betrug 24 Monate. In drei RCTs waren nach 6 Monaten 4-31 % der TeilnehmerInnen in der Interventionsgruppe und 2-28 % der PatientInnen in der Kontrollgruppe lost to follow-up [8-10], im verbleibenden RCT war das Follow-up vollständig [7].</p> <p>Zur Beurteilung der Sicherheit standen neben den 4 RCTs zusätzlich zwei unkontrollierte Registerstudien zur Verfügung, welche Daten von insgesamt 209 PatientInnen auswerteten [11, 12]. Diese waren rund 68 bis 74 Jahre alt, 49-71 % litten an Diabetes mellitus und 31-68 % waren RaucherInnen. In einer Registerstudie litten mehr als 90 % der TeilnehmerInnen an einer mäßigen bis schweren Claudicatio intermittens [11], während in der zweiten Registerstudie rund zwei Drittel der PatientInnen ein Ulkus oder eine Gangrän aufwiesen [12]. Die primären Endpunkte waren die primäre Durchgängigkeitsrate nach 12 Monaten, definiert als das Fehlen eines kombinierten Endpunktes aus In-Segment Revaskularisation, Gefäßverschluss oder mehr als 50 %ige Restenose in der behandelten Läsion [11], bzw. die angiographisch erfasste mehr als 50 %ige Restenoserate nach 3 Monaten [12]. In der jeweiligen Studie waren nach 12 bzw. 3 Monaten 12 % bzw. 29 % der PatientInnen lost to follow-up. Erhobene sicherheitsrelevante Endpunkte umfassten ausschließlich die Gesamtmortalität nach 6 bzw. nach 12 Monaten.</p> <p>Das Evidenzprofil der Wirksamkeit und Sicherheit medikamentenfreisetzender Ballonkatheter zur Behandlung einer PAVK findet sich in Tabelle 5-1.</p>
---	--

## 4.2 Wirksamkeit

### In-Segment-Revaskularisation

<p><b>signifikant geringer nach DEB als nach UCB</b></p> <p><b>6 Mo: 4-7 % vs. 24-37 %</b></p> <p><b>12 Mo: 7 % vs. 32 %</b></p> <p><b>24 Mo: 15 % vs. 52 %</b></p>	<p>In 3 RCTs mit 239 PatientInnen war die In-Segment-Revaskularisationsrate nach 6 Monaten in der Interventionsgruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (4-7 % vs. 24-37 %) [7, 8, 10]. Dies war auch nach 12 bzw. 24 Monaten der Fall, was jeweils in einem RCT mit 85 bzw. 102 TeilnehmerInnen gezeigt werden konnte (7 vs. 32 % nach 12 Monaten [9], 15 vs. 52 % nach 24 Monaten [8]).</p>
---	--

## Amputationsrate

Die Amputationsrate nach 6 Monaten wurde in allen 4 RCTs mit insgesamt 324 PatientInnen erhoben, wobei kein Gruppenunterschied nachgewiesen werden konnte (0-4 % vs. 0-8 %) [7-10].

**DEB vs. UCB**  
**0-4 % vs. 0-8 %**  
**nach 6 Mo**

In einem RCT mit 85 TeilnehmerInnen wurden innerhalb von 12 Monaten in beiden Gruppen keine Amputationen vorgenommen [9].

**0 vs. 0**  
**nach 12 Mo**

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**

## 4.3 Sicherheit

### Gesamtmortalität

Die Mortalität nach 6 Monaten wurde in 5 Studien (4 RCTs, 1 Registerstudie) mit 429 PatientInnen erhoben und betrug bei PatientInnen, welche mit DEB behandelt wurden 0-4 % und bei jenen, die mit konventionellem Ballonkatheter behandelt wurden 0-5 % [7-11].

**DEB vs. UCB:**  
**0-4 % vs. 0-5 %**  
**nach 6 Mo**

Nach 12 Monaten wurde in 3 Studien (1 RCT, 2 Registerstudien) mit 294 TeilnehmerInnen die Mortalität in der DEB-Gruppe mit 0-16 % und in der Kontrollgruppe mit 7 % angegeben [9, 11, 12].

**0-16 % vs. 7 %**  
**nach 12 Mo**

Ein RCT mit 87 PatientInnen berichtete über eine Mortalität nach 18-24 Monaten von 13 % in der Interventionsgruppe verglichen mit 7 % in der Kontrollgruppe, wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war [10].

**13 % vs. 7 %**  
**nach 18-24 Mo**

### Gesamtkomplikationsrate

Zur Gesamtkomplikationsrate liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In den 4 RCTs mit 324 TeilnehmerInnen traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse innerhalb von 6 Monaten bei 0-49 % der Behandelten in der Interventionsgruppe und bei 14-56 % der Behandelten in der Kontrollgruppe auf [7-10]. Der Gruppenunterschied war in 2 RCTs signifikant zugunsten der Interventionsgruppe [7, 9], während in 1 RCT kein Unterschied gezeigt werden konnte [8] und im verbleibenden RCT die statistische Signifikanz nicht berichtet wurde [10].

**DEB vs. UCB:**  
**0-49 % vs. 14-56 %**  
**nach 6 Mo**

Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach 12 Monaten wurde in 1 RCT mit 85 PatientInnen erhoben und war in der Interventionsgruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (7 vs. 35 %) [9].

**7 % vs. 35 %**  
**nach 12 Mo**

### Geringfügige unerwünschte Ereignisse

Geringfügige unerwünschte Ereignisse traten in zwei RCTs mit 189 PatientInnen bei 4 % in der Interventionsgruppe und bei 5-6 % in der Kontrollgruppe auf [8, 10].

**DEB vs. UCB:**  
**4 % vs. 5-6 %**



## 5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group verwendet (siehe [14]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

- ❖ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ❖ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in der Tabelle 5-1 dargestellt. Insgesamt ist die Qualität der Evidenz für die Intervention PTA mit DEB im Vergleich zur PTA mit UCB in Hinblick auf Wirksamkeit niedrig bis moderat und in Bezug auf Sicherheit sehr niedrig bis moderat.

**Qualität der Evidenz  
nach GRADE**

**Wirksamkeit:  
niedrig bis moderat**

**Sicherheit:  
sehr niedrig bis moderat**

Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon for the treatment of peripheral artery disease of the lower extremity

No of studies/ patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
<b>Efficacy (I vs. C)</b>							
<b>Outcome: target lesion revascularization at 6 mo</b>							
3/239	RCT	serious limitatons (-1) <sup>17</sup>	no important inconsistency	direct	4-7% vs. 33-37% of patients, s.s. 6% vs. 24% of limbs, s.s.	no	moderate
<b>Outcome: target lesion revascularization at 12 mo</b>							
1/85	RCT	serious limitatons (-1) <sup>17</sup>	only 1 trial	direct	7% vs. 32% of cases, s.s.	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: target lesion revascularization at 24 mo</b>							
1/102	RCT	serious limitatons (-1) <sup>17</sup>	only 1 trial	direct	15% vs. 52% of patients, s.s.	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: amputation rate at 6 mo</b>							
4/324	RCT	serious limitatons (-1) <sup>17</sup>	no important inconsistency	direct	0-4% vs. 0-8% of patients/cases/limbs, n.s.	no	moderate
<b>Outcome: amputation rate at 12 mo</b>							
1/85	RCT	serious limitatons (-1) <sup>17</sup>	only 1 trial	direct	0 vs. 0, n.s.	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: health related quality of life</b>							
no evidence							
<b>Safety (I vs. C)</b>							
<b>Outcome: overall mortality at 6 mo</b>							
4/324 1/105	RCT registry	serious limitatons (-1) <sup>17</sup>	no important inconsistency	direct	RCT: 0-4% vs. 0-5%, n.s. registry: 1%	no	RCT: moderate registry: very low
<b>Outcome: overall mortality at 12 mo</b>							
1/85 2/209	RCT registry	serious limitatons (-1) <sup>17</sup>	RCT: only 1 trial registry: no important inconsistency <sup>18</sup>	direct	RCT: 0% vs. 7%, n.s. registry: 2-16%	no	RCT: moderate registry: very low
<b>Outcome: overall mortality at 18-24 mo</b>							
1/87	RCT	serious limitatons (-1) <sup>17</sup>	only 1 trial	direct	13% vs. 7%, n.s.	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: overall complications</b>							
no evidence							
<b>Outcome: major adverse events<sup>19</sup> at 6 mo</b>							
4/324	RCT	serious limitatons (-1) <sup>17</sup>	important inconsistency (-1)	direct	0-49% vs. 14-56% <sup>20</sup>	no	low
<b>Outcome: major adverse events<sup>21</sup> at 12 mo</b>							
1/85	RCT	serious limitatons (-1) <sup>17</sup>	only 1 trial	direct	7% vs. 35%, s.s.	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: minor adverse events periprocedural and up to 2 weeks</b>							
2/189	RCT	serious limitatons (-1) <sup>17</sup>	no important inconsistency	direct	4% vs. 5-6%, significance not reported	no	moderate

\* low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

Abbreviations: C=control group, I=intervention group, mo=months, n.s.=not statistically significant, RCT=randomised controlled trial, s.s.=statistically significant, vs.=versus.

- <sup>17</sup> **RCTs:** unclear allocation concealment in 3 RCTs, some imbalances btw groups at baseline in 1 RCT, patients not blinded in any RCT, blinding of operators attempted in only 1 RCT, unclear power calculation in 1 RCT, high loss to follow-up in 2 RCTs, no or unclear intention-to-treat analysis in 2 RCTs;  
**registries:** uncontrolled study design
- <sup>18</sup> Mortality of 16% in one registry is mostlikely due to the older patient population with advanced disease and a high percentage of patients suffering from diabetes
- <sup>19</sup> including death, target lesion revascularisation, amputation, occlusion, restenosis, thrombosis, cerebellar infarction, left ventricular failure, hospitalisation or prolongation of hospitalisation (not all outcomes were assessed across all studies)
- <sup>20</sup> statistically significant differences in favour of DEB in 2 RCTs; nostatistically significant difference between in intervention and control in 1 RCT; significance test not reported in the remaining RCT
- <sup>21</sup> including death, target limb amputation or target lesion revascularisation





## 6 Diskussion

Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) peripherer Arterien mit medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern (DEB) wird seit einigen Jahren in kontrollierten klinischen Studien untersucht und mit der PTA mittels unbeschichteten Ballonkathetern (UCB) verglichen. Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit präsentiert ausschließlich Studien zur PTA mit DEB bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten. Studien der PTA mit DEB für weitere Gefäßregionen (hirnversorgende Arterien, obere Extremitäten-versorgende Arterien, Eingeweidearterien und Nierenarterien) sind bisher ausständig und es sind hierzu auch keine laufenden Studien registriert.

Derzeit werden medikamentenfreisetzende Ballonkatheter zur PTA peripherer Arterien von 7 verschiedenen Herstellern angeboten (siehe auch Tabelle 1.2-1), zwei weitere Firmen arbeiten noch an der Entwicklung. Von den 7 am Markt angebotenen Ballonkathetern sind 5 CE-zertifiziert, für 2 konnte hierzu keine Information gefunden werden. Für keinen der medikamentenfreisetzenden Ballonkatheter besteht eine Zulassung durch die US Food and Drug Administration. Die medikamentenfreisetzenden Ballonkatheter der verschiedenen Hersteller setzen alle Paclitaxel frei, unterscheiden sich jedoch u. a. im Trägermaterial, in der Paclitaxel-Beschichtung, der Dosierung, der Halbwertszeit und dem Schwund während der Freisetzung des Medikaments [15]. Da die Katheter für die einmalige Anwendung konzipiert sind, stellt sich bei der Behandlung langer Gefäßläsionen durch die Notwendigkeit der Verwendung mehrerer Ballonkatheter nicht zuletzt die Frage der Kosteneffektivität [4].

In die vorliegende Übersichtsarbeit wurden insgesamt 6 Studien eingeschlossen, davon 4 randomisierte kontrollierte Studien [7-10] sowie 2 Registerstudien [11, 12]. 5 der 6 Studien wurden durch DEB-Hersteller finanziert bzw. gaben die AutorInnen Interessenkonflikte mit DEB-Herstellern an [8-12]. Insgesamt wurden 368 PatientInnen mittels PTA mit DEB sowie 165 PatientInnen mittels PTA mit UCB behandelt.

In allen 4 RCTs wurde als primärer Endpunkt der Surrogatparameter late lumen loss (in mm) nach 6 Monaten erhoben, der in allen Studien signifikant bessere Ergebnisse für die DEB-Gruppe als für die UCB-Gruppe lieferte. Weitere Surrogatparameter, wie die Restenoserate sowie der Knöchel-Arm-Index, waren 6 Monate nach PTA mit DEB signifikant geringer bzw. besser als nach PTA mit UCB. In Hinblick auf PatientInnen-relevante Endpunkte der Wirksamkeit zeigte sich nach 6, 12 und 24 Monaten eine signifikant geringere In-Segment-Revaskularisationsrate nach PTA mit DEB als nach PTA mit UCB, während bei der Amputationsrate nach 6 und 12 Monaten kein Gruppenunterschied nachgewiesen werden konnte, was u. a. auf die kleinen Fallzahlen und den mehrheitlichen Einschluss von PatientInnen ohne kritische Extremitätenischämie zurückgeführt werden kann. Die Qualität der Evidenz für diese beiden Endpunkte ist für den Zeitpunkt von 6 Monaten nach der Behandlung moderat. Für langfristige Ergebnisse ist die Qualität der Evidenz niedrig, weil jeweils nur ein RCT einen Beobachtungszeitraum von 12 bzw. 24 Monaten berücksichtigt.

**PTA mit DEB vs.  
PTA mit UCB**

**Studien nur für PAVK,  
nicht für andere  
Gefäßregionen**

**9 DEB-Hersteller**

**EU: 5 CE-zertifiziert  
US: 0 FDA-Zulassung**

**unterschiedliche  
Trägermaterialien,  
Beschichtung,  
Dosierung, etc.**

**kosteneffektiv bei  
langen Läsionen?**

**5 von 6 Studien von  
Industrie finanziert**

**DEB 368 vs. UCB 165  
PatientInnen**

**Wirksamkeit: 4 RCTs**

**In-Segment-  
Revaskularisationsrate,  
late lumen loss,  
Knöchel-Arm-Index  
signifikant besser nach  
PTA mit DEB**

**Amputationsrate: kein  
Gruppenunterschied**

**niedrige bis moderate  
Qualität der Evidenz**

<p><b>Sicherheit: 4 RCTs, 2 Registerstudien</b></p> <p><b>kein Gruppenunterschied bei Mortalität nach 6, 12, 18-24 Mo</b></p> <p><b>major AE: signifikant geringer 6 und 12 Mo nach PTA mit DEB</b></p> <p><b>minor AE: kein Gruppenunterschied</b></p> <p><b>sehr niedrige bis moderate Qualität der Evidenz</b></p> <p><b>Limitationen der RCTs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- heterogene Populationen</li> <li>- unterschiedliche Schweregrade der PAVK</li> <li>- kleine Fallzahlen</li> <li>- Surrogatparameter als primärer Endpunkt</li> <li>- kurzes Follow-up</li> <li>- teilweise hohes loss to follow-up</li> <li>- fehlende Info zu PatientInnen-relevanten Endpunkten</li> <li>- Langzeitdaten fehlen</li> </ul>	<p>In Bezug auf die Sicherheit der PTA mit DEB wurden zusätzlich zu den 4 RCTs 2 Registerstudien [11, 12] ausgewertet. Als einzig relevanter Endpunkt wurde jedoch lediglich die Gesamtmortalität nach 6 bzw. 12 Monaten erhoben, zur Morbidität wurden keinerlei Angaben gemacht. In den 4 RCTs zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität nach 6, 12 sowie 18-24 Monaten (niedrige bis moderate Qualität der Evidenz). Die Gesamtmortalität nach PTA mit DEB nach 12 Monaten (sehr niedrige Qualität der Evidenz) war in einer Registerstudie [12] mit 16 % deutlich höher als in den DEB-Gruppen zweier anderer Studien (1 RCT und 1 Registerstudie: 0-2 %) [9, 11], was wohl auf das ältere PatientInnenkollektiv (jenseits des 70. Lebensjahres), das fortgeschrittenere Erkrankungsstadium (Rutherford 3-6) sowie den hohen Anteil an DiabetikerInnen (71 %) in dieser Studienpopulation zurückgeführt werden kann. Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden kontroverielle Ergebnisse berichtet: Nach 6 Monaten konnte in 2 RCTs ein statistisch signifikanter Vorteil der DEB-Gruppe im Vergleich zur UCB-Gruppe nachgewiesen werden, während in den verbleibenden 2 RCTs kein Gruppenunterschied bestand (niedrige Qualität der Evidenz). In den beiden Studien mit Ergebnissen zugunsten der PTA mit DEB handelte es sich um einen aggregierten Endpunkt aus Mortalität, Amputation, In-Segment-Revaskularisation [9] (und Thrombose [7]). Auch nach 12 Monaten traten Mortalität, Amputation und In-Segment-Revaskularisation signifikant häufiger in der Kontrollgruppe als in der Interventionsgruppe auf (niedrige Qualität der Evidenz) [9]. Die periprozedural bzw. bis zwei Wochen nach der Behandlung auftretenden, geringfügigen unerwünschten Ereignisse waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig (moderate Qualität der Evidenz) [8, 10].</p> <p>Die in den 4 RCTs [7-10] eingeschlossenen PatientInnen stellen ein heterogenes Kollektiv dar. Es handelte sich durchwegs um PatientInnen am Ende der sechsten Lebensdekade mit variierendem Anteil an DiabetikerInnen und RaucherInnen in den Studien. Die klinische Klassifikation umfasste das gesamte Spektrum von leichter Claudicatio intermittens bis Ulkus bzw. Gangrän. In den einzelnen RCTs dürften die Studiengruppen laut Angaben der AutorInnen zu Beginn der Behandlung ausreichend ähnlich gewesen sein, obgleich in einem RCT einige Ungleichheiten der Interventions- und Kontrollgruppe angegeben wurden [9]. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den Studien (zwischen 25 und 48 in der DEB-Gruppe sowie 25 bis 54 in der UCB-Gruppe) ist eine Aussage zu Subgruppen von PatientInnen, die besonders profitieren würden, nicht möglich. Als primärer Endpunkt wurde in allen 4 RCTs ein angiografisch erhobener Surrogatparameter (late lumen loss) nach einer Beobachtungsperiode von 6 Monaten erhoben. Allerdings machte in 3 RCTs [8-10] das loss to follow-up nach 6 Monaten bereits 4-31 % in der Interventionsgruppe sowie 2-28 % in der Kontrollgruppe aus, sodass sich die ursprünglich schon kleinen Fallzahlen in Bezug auf den primären Zielparame-ter weiter verkleinerten. Einige PatientInnen-relevante Endpunkte (In-Segment-Revaskularisation, Amputation, Morbidität und Mortalität) wurden als sekundäre Endpunkte erhoben, andere – wie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität – wurden in den Studien nicht berücksichtigt. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer von 6 Monaten für den primären Endpunkt sowie von max. 24 Monaten für sekundäre Endpunkte fehlen Langzeitdaten der PTA mit DEB, die vor allem für PatientInnen-relevante Endpunkte interessant wären.</p>
---	--

Die Qualität der eingeschlossenen RCTs wurde aufgrund folgender Qualitätsmängel als moderat bis niedrig eingestuft: Fehlendes „allocation concealment“, Ungleichheiten in der Verteilung der PatientInnen-Charakteristika zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn, fehlende Verblindung der behandelnden ÄrztInnen sowie StudienteilnehmerInnen, mangelnde Informationen zur Verblindung der Outcome-Assessoren, teilweise hohe drop-out Raten bzw. unterschiedlich hohe drop-out Raten in der Interventions- und Kontrollgruppe sowie fehlende oder unklare Intention-to-treat Analyse. Zusätzlich wurden von den StudienautorInnen der 4 RCTs folgende Limitationen genannt: kleine Fallzahlen [7, 9, 10], heterogene PatientInnenpopulation [10], einige Ungleichheiten in PatientInnen-Charakteristika zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Behandlung [9], geringer Anteil langer Läsionen [10], Aussagen zu sekundären Endpunkten nur eingeschränkt möglich [7, 9], insuffiziente/limitierte/kurze Nachbeobachtungsdauer [8-10], hohes loss to follow-up [10]. Die Qualität der eingeschlossenen Registerstudien wurde aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns von niedriger Qualität auf sehr niedrige Qualität herabgestuft.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PTA mit DEB für periphere Arterien im Bereich der unteren Extremitäten auf andere Gefäßregionen verbleibt unklar, weil die Ergebnisse von folgenden Faktoren abhängen könnten: Größe des Gefäßlumens; Lokalisation (und damit Erreichbarkeit), Ausprägung und Länge arteriosklerotischer Veränderungen; Begleiterkrankungen (etwa Diabetes); weiteren Therapiemaßnahmen.

Laut European Society of Cardiology (ESC) Guidelines aus dem Jahr 2011 gibt es außer der Stent-Implantation keine etablierte Methode, um die mittelfristige Gefäßdurchgängigkeit nach PTA zu verbessern. Des Weiteren ist eine generelle Empfehlung für medikamentenfreisetzende Ballonkatheter aufgrund der limitierten Datenlage derzeit nicht gerechtfertigt [1].

**Qualität der RCTs  
moderat bis niedrig**

**Mängel in Design,  
Durchführung,  
Auswertung**

**durch  
StudienautorInnen  
angeführte Limitationen**

**Qualität der  
Registerstudien sehr  
niedrig**

**Übertragbarkeit auf  
andere Gefäßregionen  
fraglich**

**ESC Guidelines 2011:  
generelle Empfehlung  
für PTA mit DEB nicht  
gerechtfertigt**



## 7 Empfehlung

In Tabelle 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog <b>wird empfohlen</b> .
	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <b>mit Einschränkung empfohlen</b> .
X	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> <b>nicht empfohlen</b> .
	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <b>nicht empfohlen</b> .

### Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist derzeit **nicht ausreichend**, um Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention PTA mit DEB im Vergleich zur Intervention PTA mit UCB abschließend beurteilen zu können. Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2015 wird empfohlen.

Evidenz dzt. nicht  
ausreichend

Re-Evaluierung 2015

PRO

### Für eine zukünftige Empfehlung könnten folgende Argumente herangezogen werden:

PTA mit DEB ist überlegen hinsichtlich der *In-Segment-Revaskularisationsrate* nach 6 Monaten (moderate Evidenz aus 3 RCTs [7, 8, 10]), 12 und 24 Monaten (niedrige Evidenz aus je 1 RCT [8, 9]) sowie der *Surrogatparameter late lumen loss* (4 RCTs [7-10]) und *Knöchel-Arm-Index* (2 RCTs [7, 8]). Weiters besteht zwar kein Gruppenunterschied in der *Mortalität* nach 6, 12 und 18-24 Monaten (sehr niedrige bis moderate Evidenz aus 1-4 RCTs [7-10]) und 1-2 Registerstudien [11, 12]), aber es liegen kontroverielle Ergebnisse zu *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* nach 6 Monaten (niedrige Evidenz aus 4 RCTs [7-10]) vor. Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach 12 Monaten war die PTA mit DEB der PTA mit UCB überlegen (niedrige Evidenz aus 1 RCT [9]).

CONTRA

### Gegen eine Empfehlung sprechen derzeit folgende Einschränkungen:

In den Studien wurden nur zwei *PatientInnen-relevante Wirksamkeitsendpunkte* (In-Segment-Revaskularisationsrate, Amputation) – diese jedoch als sekundäre Endpunkte – erhoben. Sowohl bei der Amputationsrate nach 6 Monaten (moderate Evidenz aus 4 RCTs [7-10]) als auch bei der Mortalität nach 6, 12 und 18-24 Monaten (sehr niedrige bis moderate Evidenz aus 1-4 RCTs [7-10]) und 1-2 Registerstudien [11, 12]) konnte kein Gruppenunterschied nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zu den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* nach 6 Monaten (niedrige Evidenz aus 4 RCTs [7-10]) sind kontroversiell. Des Weiteren sind derzeit 6 *laufende Studien* registriert (siehe unten), für die noch keine Publikationen vorliegen. Nicht zuletzt ist laut den *Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* aus dem Jahr 2011 eine generelle Empfehlung für medikamentenfreisetzende Ballonkatheter aufgrund der limitierten Datenlage derzeit nicht gerechtfertigt [1].

11 registrierte RCTs,  
Fertigstellung bis  
spätestens März 2018

Auf der Webseite [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)<sup>18</sup> sind derzeit folgende, für die vorliegende Fragestellung relevante, randomisierte kontrollierte Studien registriert:

- ✧ **NCT01566461**: US; RCT, n=450, IN.PACT Admiral™ DEB vs. UCB bei PAVK (Oberschenkelarterie und/oder proximale Kniekehlarterie); Fertigstellung März 2018; dzt. laufend
  - ✧ *Primärer Wirksamkeitsendpunkt*: Primary patency at 12 months (defined as freedom from clinically driven target lesion revascularisation and restenosis)
  - ✧ *Primärer Sicherheitsendpunkt*: Composite endpoint at 12 months (freedom of device and procedure-related death through 30 days post procedure, and freedom from both target limb major amputation and clinically driven target vessel revascularisation)
- ✧ **NCT00941733**: DE/CH; RCT, n=357, IN.PACT Admiral™ DEB vs. UCB bei PAVK (chronischer kritischer Extremitätenischämie); Fertigstellung August 2017; dzt. laufend
  - ✧ *Primäre Endpunkte*: Late lumen loss at 12 months, clinically driven target lesion revascularisation of the target lesion in the amputation free surviving patients at 12 months, *composite* of all cause death, major amputation and clinically driven target lesion revascularisation at 6 months
- ✧ **NCT01175850**: DE; RCT, n=150, IN.PACT Admiral™ DEB vs. UCB bei PAVK (Oberschenkelarterie und/oder proximale Kniekehlarterie); Fertigstellung Juni 2016; dzt. laufend
  - ✧ *Primärer Wirksamkeitsendpunkt*: Primary patency at 12 months (defined as freedom from clinically driven target lesion revascularisation or restenosis)
  - ✧ *Primärer Sicherheitsendpunkt*: Freedom from death at 30 days
- ✧ **NCT00776906**: DE; RCT, n=150, Advance® 18PTX® DEB vs. Advance® 18LP UCB bei PAVK (Oberschenkelarterie und/oder Kniekehlarterie); Fertigstellung Dezember 2013; dzt. laufend
  - ✧ *Primärer Endpunkt*: Late lumen loss at 6 months
- ✧ **NCT01083030**: DE; RCT, n=90, DEB vs. UCB bei PAVK (Oberschenkelarterie und/oder Kniekehlarterie); Fertigstellung Dezember 2012; dzt. laufend
  - ✧ *Primärer Endpunkt*: Late lumen loss at 6 months
- ✧ **NCT01556542**: IT; RCT, n=104, DEB+nitinol stent vs. UCB+nitinol stent bei PAVK (Oberschenkelarterie); fertiggestellt September 2012; bisher keine Publikation
  - ✧ *Primärer Endpunkt*: Angiographic binary restenosis at 12 months
- ✧ **NCT01558505**: IT; RCT, n=142, DEB vs. UCB bei PAVK (Unterschenkelarterien); fertiggestellt September 2012; bisher keine Publikation
  - ✧ *Primärer Endpunkt*: Angiographic binary restenosis at 12 months

---

<sup>18</sup> Zugriff am 9.1.2013

- ❖ **NCT00986752:** DE; RCT, n=150, DEB+nitinol stent vs. UCB+nitinol stent vs. Atherektomie bei PAVK (Oberschenkelarterie); Fertigstellung August 2012; Status dzt. unbekannt; bisher keine Publikation
  - ❖ *Primärer Endpunkt:* Percentage diameter stenosis at 6 months
- ❖ **NCT00930813:** DE/BE; RCT, n=101, Lutonix DEB vs. UCB bei PAVK (Oberschenkelarterie und/oder Kniekehlarterie); fertiggestellt Dezember 2011; bisher keine Publikation
  - ❖ *Primärer Endpunkt:* Late lumen loss at 6 months
- ❖ **NCT01221610:** AT/DE; RCT, n=60, DEB vs. UCB bei PAVK (Oberschenkelarterie und/oder Kniekehlarterie); Fertigstellung unbekannt; Status dzt. unbekannt
  - ❖ *Primärer Endpunkt:* keine Angabe
- ❖ **NCT00472472:** DE; RCT, n=87, Paccocath DEB vs. UCB bei PAVK (Oberschenkelarterie und/oder Kniekehlarterie); fertiggestellt Juli 2007 [Publikation Werk (2008) [10]]

In Anbetracht der in den registrierten Studien erhobenen Endpunkte ist mit einer Änderung der Datenlage in Bezug auf PatientInnen-relevante Endpunkte erst in den Jahren 2017/2018 zu rechnen.

**PatientInnen-relevante  
Endpunkte ab 2017/2018**





## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J*. 2011;32:2851-906.
- [2] Statistik Austria. Statistiken. Gesundheit: Todesursachen. Wien: Statistik Austria; 2013 [cited 2013 January 14]; Available from: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/index.html).
- [3] Lawall H, Diehm C. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009 [cited 2013 January 24]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-003\\_S3\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_peripheren\\_arteriellen\\_Verschlusskrankheit\\_\\_PAVK\\_\\_03-2009\\_05-2012.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003_S3_Diagnostik_und_Therapie_der_peripheren_arteriellen_Verschlusskrankheit__PAVK__03-2009_05-2012.pdf).
- [4] Schillinger M, Minar E. Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques. *Circulation*. 2012;126:2433-440.
- [5] Scheller B. Opportunities and limitations of drug-coated balloons in interventional therapies. *Herz*. 2011;36(3):232-40.
- [6] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, 2009.
- [7] Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, Corona M, Lucatelli P, Wilderk A, et al. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial. *J Endovasc Ther*. 2012;19(5):571-80.
- [8] Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwald U, Beregi J-P, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med*. 2008;358(7):689-99.
- [9] Werk M, Albrecht T, Meyer D-R, Ahmed MN, Behne A, Dietz U, et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: Evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:831-40.
- [10] Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher H-F, Tepe G, Dietz U, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. [Erratum appears in *Circulation*. 2008 Oct 14;118(16):e670]. *Circulation*. 2008;118(13):1358-65.
- [11] Micari A, Cioppa A, Vadala G, Castriota F, Liso A, Marchese A, et al. Clinical evaluation of a paclitaxel-eluting balloon for treatment of femoropopliteal arterial disease: 12-month results from a multicenter Italian registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):331-8.
- [12] Schmidt A, Piorowski M, Werner M, Ulrich M, Bausback Y, Braunlich S, et al. First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(11):1105-9.
- [13] Micari A, Cioppa A, Vadala G, Stabile E, Castriota F, Pantaleo P, et al. A new paclitaxel-eluting balloon for angioplasty of femoropopliteal obstructions: acute and midterm results. *EuroIntervention*. 2011;7 Suppl K:K77-82.
- [14] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64:383-94.
- [15] Minar E, Schillinger M. Innovative technologies for SFA occlusions: drug coated balloons in SFA lesions. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012;53:481-6.
- [16] Cassese S, Byrne RA, Ott I, Ndrepepa G, Nerad M, Kastrati A, et al. Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ*. 2012;5(4):582-9.

- [17] Cioppa A, Stabile E, Popusoi G, Salemme L, Cota L, Pucciarelli A, et al. Combined treatment of heavy calcified femoro-popliteal lesions using directional atherectomy and a paclitaxel coated balloon: One-year single centre clinical results. *Cardiovasc Revasc Med.* 2012;13(4):219-23.
- [18] Stabile E, Virga V, Salemme L, Cioppa A, Ambrosini V, Sorropago G, et al. Drug-eluting balloon for treatment of superficial femoral artery in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18):1739-42.
- [19] Popusoi G, Cioppa A, Stabile E, Salemme L, Ambrosini V, Tesorio T, et al. Drug eluting balloon for below the knee angioplasty-one year results from a single center DEB-BTK Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:B47.

# Anhang

## Appendix 1: Search strategy for Cochrane

Search Name: PTA mit DEBs
Last Saved: 21/12/2012 21:29:12.135
Description: MEL2013 MW/TS
ID Search
#1 MeSH descriptor: [Carotid Arteries] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Vertebral Artery] explode all trees
#3 MeSH descriptor: [Brachiocephalic Trunk] explode all trees
#4 MeSH descriptor: [Subclavian Artery] explode all trees
#5 MeSH descriptor: [Axillary Artery] explode all trees
#6 MeSH descriptor: [Brachial Artery] explode all trees
#7 MeSH descriptor: [Radial Artery] explode all trees
#8 MeSH descriptor: [Ulnar Artery] explode all trees
#9 „forearm artery“ (Word variations have been searched)
#10 „hand artery“ (Word variations have been searched)
#11 MeSH descriptor: [Iliac Artery] explode all trees
#12 „aortoiliac artery“ (Word variations have been searched)
#13 MeSH descriptor: [Femoral Artery] explode all trees
#14 MeSH descriptor: [Popliteal Artery] explode all trees
#15 „femoropopliteal artery“ (Word variations have been searched)
#16 „below-the-knee artery“ (Word variations have been searched)
#17 MeSH descriptor: [Mesenteric Arteries] explode all trees
#18 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19 MeSH descriptor: [Peripheral Arterial Disease] explode all trees
#20 MeSH descriptor: [Peripheral Vascular Diseases] explode all trees
#21 MeSH descriptor: [Arterial Occlusive Diseases] explode all trees
#22 #19 or #20 or #21
#23 #18 and #22
#24 MeSH descriptor: [Carotid Artery Diseases] explode all trees
#25 MeSH descriptor: [Carotid Stenosis] explode all trees
#26 „extracranial carotid artery disease“ (Word variations have been searched)
#27 „vertebral artery disease“ (Word variations have been searched)
#28 „upper extremit <sup>sm</sup> near „arter* disease <sup>sm</sup> “ (Word variations have been searched)
#29 „upper limb <sup>sm</sup> near „arter* disease <sup>sm</sup> “ (Word variations have been searched)
#30 MeSH descriptor: [Mesenteric Vascular Occlusion] explode all trees
#31 mesenteric near „arter* disease <sup>sm</sup> “ (Word variations have been searched)
#32 MeSH descriptor: [Renal Artery Obstruction] explode all trees
#33 renal near „arter* disease <sup>sm</sup> “ (Word variations have been searched)
#34 „lower extremit <sup>sm</sup> near „arter* disease <sup>sm</sup> “ (Word variations have been searched)
#35 „atherosclerotic peripheral artery disease“ (Word variations have been searched)
#36 „atherosclerotic peripher <sup>sm</sup> near „arter* disease <sup>sm</sup> “ (Word variations have been searched)

#37 „peripheral artery“ near occlusion* (Word variations have been searched)
#38 „chronic obstructive“ near arter* disease* (Word variations have been searched)
#39 „peripheral arterial occlusive disease“ (Word variations have been searched)
#40 „peripheral arterial occlusion disease“ (Word variations have been searched)
#41 PAOD* (Word variations have been searched)
#42 „lower limb“ near „arter* disease**“ (Word variations have been searched)
#43 MeSH descriptor: [Intermittent Claudication] explode all trees
#44 „life limiting claudication“ (Word variations have been searched)
#45 LLC* (Word variations have been searched)
#46 „critical limb isch*mia**“ (Word variations have been searched)
#47 CLI (Word variations have been searched)
#48 #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #30 or #32 or #33 or #34 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47
#49 MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon] explode all trees and with qualifiers: [Instrumentation – IS, Methods – MT, Standards – ST, Utilization – UT]
#50 („percutaneous transluminal angioplasty“ or PTA*) near (balloon* or DEB*) (Word variations have been searched)
#51 MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon] explode all trees
#52 MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees
#53 #51 and #52
#54 paclitaxel near balloon* (Word variations have been searched)
#55 „PCB Angioplasty“ (Word variations have been searched)
#56 „UCB Angioplasty“ (Word variations have been searched)
#57 „endovascular treatment“ (Word variations have been searched)
#58 „drug eluting balloon“ (Word variations have been searched)
#59 DEB (Word variations have been searched)
#60 „drug coated balloon“ (Word variations have been searched)
#61 PCB (Word variations have been searched)
#62 #49 or #50 or #53 or #54 or #55 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61
#63 #48 and #62
120 Hits

## Appendix 2: Search strategy for Embase

Embase		
Session Results		
No. Query Results	Results	Date
#116.'carotid artery'/exp OR 'vertebral artery'/exp OR 'brachiocephalic trunk'/exp OR 'subclavian artery'/exp OR 'axillary artery'/exp OR 'brachial artery'/exp OR 'radial artery'/exp OR 'ulnar artery'/exp OR 'forearm artery' OR 'forearm arteries' OR 'hand artery' OR 'hand arteries' OR 'iliac artery'/exp OR 'aortoiliac artery' OR 'aortoiliac arteries' OR 'femoral artery'/exp OR 'popliteal artery'/exp OR 'femoro-popliteal artery' OR 'femoropopliteal arteries' OR 'below-the-knee artery' OR 'below-the-knee arteries' OR 'mesenteric artery'/exp AND (peripheral occlusive artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'peripheral vascular disease'/exp/dm_su,dm_th) OR 'carotid artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid artery obstruction'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid stenosis' OR 'carotid stenoses' OR 'extracranial carotid artery disease' OR 'extracranial carotid artery diseases' OR 'vertebral artery disease' OR 'vertebral artery diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR 'upper limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'mesenteric blood vessel occlusion'/exp/dm_su,dm_th OR 'mesenteric artery disease' OR 'mesenteric arterial disease' OR 'mesenteric arterial diseases' OR 'kidney artery stenosis'/exp/dm_su,dm_th OR 'renal artery obstruction' OR 'renal artery obstructions' OR 'renal artery disease' OR 'renal artery diseases' OR 'renal arteries disease' OR 'renal arterial disease' OR 'renal arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR (peripheral artery' OR 'peripheral arteries') NEAR/5 occlusion* OR 'chronic obstructive artery disease' OR 'chronic obstructive artery diseases' OR 'peripheral arterial occlusive disease' OR 'peripheral arterial occlusive diseases' OR paod* OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limbs' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'intermittent claudication'/exp/dm_su,dm_th OR 'life limiting claudication' OR 'critical limb ischemia'/exp/dm_su,dm_th OR 'critical limb ischaemia' OR cli AND (percutaneous transluminal angioplasty balloon'/exp OR (percutaneous transluminal angioplasty' OR pta*) NEAR/5 (balloon* OR deb*) OR paclitaxel NEAR/5 balloon* OR 'pcb angioplasty' OR 'ucb angioplasty' OR 'endovascular treatment' OR 'endovascular treatments' OR 'drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR (percutaneous transluminal angioplasty'/mj AND balloon*) OR pcb) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) OR (carotid artery'/exp OR 'vertebral artery'/exp OR 'brachiocephalic trunk'/exp OR 'subclavian artery'/exp OR 'axillary artery'/exp OR 'brachial artery'/exp OR 'radial artery'/exp OR 'ulnar artery'/exp OR 'forearm artery' OR 'forearm arteries' OR 'hand artery' OR 'hand arteries' OR 'iliac artery'/exp OR 'aortoiliac artery' OR 'aortoiliac arteries' OR 'femoral artery'/exp OR 'popliteal artery'/exp OR 'femoropopliteal artery' OR 'femoropopliteal arteries' OR 'below-the-knee artery' OR 'below-the-knee arteries' OR 'mesenteric artery'/exp AND (peripheral occlusive	201	21 Dec 2012

<p>artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'peripheral vascular disease'/exp/dm_su,dm_th) OR 'carotid artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid artery obstruction'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid stenosis' OR 'carotid stenoses' OR 'extracranial carotid artery disease' OR 'extracranial carotid artery diseases' OR 'vertebral artery disease' OR 'vertebral artery diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR 'upper limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'mesenteric blood vessel occlusion'/exp/dm_su,dm_th OR 'mesenteric artery disease' OR 'mesenteric arterial disease' OR 'mesenteric arterial diseases' OR 'kidney artery stenosis'/exp/dm_su,dm_th OR 'renal artery obstruction' OR 'renal artery obstructions' OR 'renal artery disease' OR 'renal artery diseases' OR 'renal arteries disease' OR 'renal arterial disease' OR 'renal arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR ('peripheral artery' OR 'peripheral arteries') NEAR/5 occlusion* OR 'chronic obstructive artery disease' OR 'chronic obstructive artery diseases' OR 'peripheral arterial occlusive disease' OR 'peripheral arterial occlusive diseases' OR paod* OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limbs' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'intermittent claudication'/exp/dm_su,dm_th OR 'life limiting claudication' OR 'critical limb ischemia'/exp/dm_su,dm_th OR 'critical limb ischaemia' OR cli AND ('percutaneous transluminal angioplasty balloon'/exp OR ('percutaneous transluminal angioplasty' OR pta*) NEAR/5 (balloon* OR deb*) OR paclitaxel NEAR/5 balloon* OR 'pcb angioplasty' OR 'ucb angioplasty' OR 'endovascular treatment' OR 'endovascular treatments' OR 'drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('percutaneous transluminal angioplasty'/mj AND balloon*) OR pcb) AND 'prospective study'/de)</p>		
<p>#115.'carotid artery'/exp OR 'vertebral artery'/exp OR 'brachiocephalic trunk'/exp OR 'subclavian artery'/exp OR 'axillary artery'/exp OR 'brachial artery'/exp OR 'radial artery'/exp OR 'ulnar artery'/exp OR 'forearm artery' OR 'forearm arteries' OR 'hand artery' OR 'hand arteries' OR 'iliac artery'/exp OR 'aortoiliac artery' OR 'aortoiliac arteries' OR 'femoral artery'/exp OR 'popliteal artery'/exp OR 'femoropopliteal artery' OR 'femoropopliteal arteries' OR 'below-the-knee artery' OR 'below-the-knee arteries' OR 'mesenteric artery'/exp AND ('peripheral occlusive artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'peripheral vascular disease'/exp/dm_su,dm_th) OR 'carotid artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid artery obstruction'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid stenosis' OR 'carotid stenoses' OR 'extracranial carotid artery disease' OR 'extracranial carotid artery diseases' OR 'vertebral artery disease' OR 'vertebral artery diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR 'upper limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'mesenteric blood vessel occlusion'/exp/dm_su,dm_th OR 'mesenteric artery disease' OR 'mesenteric arterial disease' OR 'mesenteric arterial diseases'</p>	<p>98</p>	<p>21 Dec 2012</p>

<p>OR 'kidney artery stenosis'/exp/dm_su,dm_th OR 'renal artery obstruction' OR 'renal artery obstructions' OR 'renal artery disease' OR 'renal artery diseases' OR 'renal arteries disease' OR 'renal arterial disease' OR 'renal arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR ('peripheral artery' OR 'peripheral arteries') NEAR/5 occlusion* OR 'chronic obstructive artery disease' OR 'chronic obstructive artery diseases' OR 'peripheral arterial occlusive disease' OR 'peripheral arterial occlusive diseases' OR paod* OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limbs' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'intermittent claudication'/exp/dm_su,dm_th OR 'life limiting claudication' OR 'critical limb ischemia'/exp/dm_su,dm_th OR 'critical limb ischaemia' OR cli AND ('percutaneous transluminal angioplasty balloon'/exp OR ('percutaneous transluminal angioplasty' OR pta*) NEAR/5 (balloon* OR deb*) OR paclitaxel NEAR/5 balloon* OR 'pcb angioplasty' OR 'ucb angioplasty' OR 'endovascular treatment' OR 'endovascular treatments' OR 'drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('percutaneous transluminal angioplasty'/mj AND balloon*) OR pcb) AND 'prospective study'/de</p>		
<p>#114.'carotid artery'/exp OR 'vertebral artery'/exp OR 'brachiocephalic trunk'/exp OR 'subclavian artery'/exp OR 'axillary artery'/exp OR 'brachial artery'/exp OR 'radial artery'/exp OR 'ulnar artery'/exp OR 'forearm artery' OR 'forearm arteries' OR 'hand artery' OR 'hand arteries' OR 'iliac artery'/exp OR 'aortoiliac artery' OR 'aortoiliac arteries' OR 'femoral artery'/exp OR 'popliteal artery'/exp OR 'femoropopliteal artery' OR 'femoropopliteal arteries' OR 'below-the-knee artery' OR 'below-the-knee arteries' OR 'mesenteric artery'/exp AND ('peripheral occlusive artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'peripheral vascular disease'/exp/dm_su,dm_th) OR 'carotid artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid artery obstruction'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid stenosis' OR 'carotid stenoses' OR 'extracranial carotid artery disease' OR 'extracranial carotid artery diseases' OR 'vertebral artery disease' OR 'vertebral artery diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR 'upper limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'mesenteric blood vessel occlusion'/exp/dm_su,dm_th OR 'mesenteric artery disease' OR 'mesenteric arterial disease' OR 'mesenteric arterial diseases' OR 'kidney artery stenosis'/exp/dm_su,dm_th OR 'renal artery obstruction' OR 'renal artery obstructions' OR 'renal artery disease' OR 'renal artery diseases' OR 'renal arteries disease' OR 'renal arterial disease' OR 'renal arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR ('peripheral artery' OR 'peripheral arteries') NEAR/5 occlusion* OR 'chronic obstructive artery disease' OR 'chronic obstructive artery diseases' OR 'peripheral arterial occlusive disease' OR 'peripheral arterial occlusive diseases' OR paod* OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limbs' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery diseases'</p>	<p>2,615</p>	<p>21 Dec 2012</p>



<p>OR 'intermittent claudication'/exp/dm_su,dm_th OR 'life limiting claudication' OR 'critical limb ischemia'/exp/dm_su,dm_th OR 'critical limb ischaemia' OR cli AND ('percutaneous transluminal angioplasty balloon'/exp OR ('percutaneous transluminal angioplasty' OR pta*) NEAR/5 (balloon* OR deb*) OR paclitaxel NEAR/5 balloon* OR 'pcb angioplasty' OR 'ucb angioplasty' OR 'endovascular treatment' OR 'endovascular treatments' OR 'drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('percutaneous transluminal angioplasty'/mj AND balloon*) OR pcb)</p>		
<p>#113.'carotid artery'/exp OR 'vertebral artery'/exp OR 'brachiocephalic trunk'/exp OR 'subclavian artery'/exp OR 'axillary artery'/exp OR 'brachial artery'/exp OR 'radial artery'/exp OR 'ulnar artery'/exp OR 'forearm artery' OR 'forearm arteries' OR 'hand artery' OR 'hand arteries' OR 'iliac artery'/exp OR 'aortoiliac artery' OR 'aortoiliac arteries' OR 'femoral artery'/exp OR 'popliteal artery'/exp OR 'femoro-popliteal artery' OR 'femoropopliteal arteries' OR 'below-the-knee artery' OR 'below-the-knee arteries' OR 'mesenteric artery'/exp AND ('peripheral occlusive artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'peripheral vascular disease'/exp/dm_su,dm_th) OR 'carotid artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid artery obstruction'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid stenosis' OR 'carotid stenoses' OR 'extracranial carotid artery disease' OR 'extracranial carotid artery diseases' OR 'vertebral artery disease' OR 'vertebral artery diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR 'upper limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'mesenteric blood vessel occlusion'/exp/dm_su,dm_th OR 'mesenteric artery disease' OR 'mesenteric arterial disease' OR 'mesenteric arterial diseases' OR 'kidney artery stenosis'/exp/dm_su,dm_th OR 'renal artery obstruction' OR 'renal artery obstructions' OR 'renal artery disease' OR 'renal artery diseases' OR 'renal arteries disease' OR 'renal arterial disease' OR 'renal arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR ('peripheral artery' OR 'peripheral arteries') NEAR/5 occlusion* OR 'chronic obstructive artery disease' OR 'chronic obstructive artery diseases' OR 'peripheral arterial occlusive disease' OR 'peripheral arterial occlusive diseases' OR paod* OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limbs' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'intermittent claudication'/exp/dm_su,dm_th OR 'life limiting claudication' OR 'critical limb ischemia'/exp/dm_su,dm_th OR 'critical limb ischaemia' OR cli AND ('percutaneous transluminal angioplasty balloon'/exp OR ('percutaneous transluminal angioplasty' OR pta*) NEAR/5 (balloon* OR deb*) OR paclitaxel NEAR/5 balloon* OR 'pcb angioplasty' OR 'ucb angioplasty' OR 'endovascular treatment' OR 'endovascular treatments' OR 'drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('percutaneous transluminal angioplasty'/mj AND balloon*) OR pcb) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)</p>	<p>130</p>	<p>21 Dec 2012</p>
<p>#112.'carotid artery'/exp OR 'vertebral artery'/exp OR 'brachiocephalic trunk'/exp OR 'subclavian artery'/exp OR 'axillary artery'/exp OR 'brachial artery'/exp OR 'radial artery'/exp OR 'ulnar artery'/exp OR 'forearm artery' OR 'forearm arteries' OR 'hand artery' OR 'hand arteries' OR 'iliac artery'/exp OR 'aortoiliac artery' OR 'aortoiliac arteries' OR 'femoral artery'/exp OR 'popliteal artery'/exp OR 'femoro-</p>	<p>2,615</p>	<p>21 Dec 2012</p>



popliteal artery' OR 'femoropopliteal arteries' OR 'below-the-knee artery' OR 'below-the-knee arteries' OR 'mesenteric artery'/exp AND ('peripheral occlusive artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'peripheral vascular disease'/exp/dm_su,dm_th) OR 'carotid artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid artery obstruction'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid stenosis' OR 'carotid stenoses' OR 'extracranial carotid artery disease' OR 'extracranial carotid artery diseases' OR 'vertebral artery disease' OR 'vertebral artery diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'mesenteric blood vessel occlusion'/exp/dm_su,dm_th OR 'mesenteric artery disease' OR 'mesenteric arterial disease' OR 'mesenteric arterial diseases' OR 'kidney artery stenosis'/exp/dm_su,dm_th OR 'renal artery obstruction' OR 'renal artery obstructions' OR 'renal artery disease' OR 'renal artery diseases' OR 'renal arteries disease' OR 'renal arterial disease' OR 'renal arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR 'peripheral artery' OR 'peripheral arteries') NEAR/5 occlusion* OR 'chronic obstructive artery disease' OR 'chronic obstructive artery diseases' OR 'peripheral arterial occlusive disease' OR 'peripheral arterial occlusive diseases' OR paod* OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limbs' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'intermittent claudication'/exp/dm_su,dm_th OR 'life limiting claudication' OR 'critical limb ischemia'/exp/dm_su,dm_th OR 'critical limb ischaemia' OR cli AND ('percutaneous transluminal angioplasty balloon'/exp OR ('percutaneous transluminal angioplasty' OR pta*) NEAR/5 (balloon* OR deb*) OR paclitaxel NEAR/5 balloon* OR 'pcb angioplasty' OR 'ucb angioplasty' OR 'endovascular treatment' OR 'endovascular treatments' OR 'drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('percutaneous transluminal angioplasty'/mj AND balloon*) OR pcb)		
#111.'percutaneous transluminal angioplasty balloon'/exp OR ('percutaneous transluminal angioplasty' OR pta*) NEAR/5 (balloon* OR deb*) OR paclitaxel NEAR/5 balloon* OR 'pcb angioplasty' OR 'ucb angioplasty' OR 'endovascular treatment' OR 'endovascular treatments' OR 'drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('percutaneous transluminal angioplasty'/mj AND balloon*) OR pcb	29,716	21 Dec 2012
#110.pcb	12,720	21 Dec 2012
#109.'percutaneous transluminal angioplasty'/mj AND balloon*	3,705	21 Dec 2012
#108.'drug coated balloons'	72	21 Dec 2012
#107.'drug coated balloon'	67	21 Dec 2012
#106.deb	4,392	21 Dec 2012
#105.'drug eluting balloons'	92	21 Dec 2012
#104.'drug eluting balloon'	191	21 Dec 2012
#103.'endovascular treatments'	319	21 Dec 2012
#102.'endovascular treatment'	8,441	21 Dec 2012

#101. 'ucb angioplasty'	4	21 Dec 2012
#100. 'pcb angioplasty'	9	21 Dec 2012
#99. paclitaxel NEAR/5 balloon*	293	21 Dec 2012
#98. ('percutaneous transluminal angioplasty' OR pta*) NEAR/5 (balloon* OR deb*)	485	21 Dec 2012
#97. 'percutaneous transluminal angioplasty balloon'/exp	6	21 Dec 2012
#96. 'carotid artery'/exp OR 'vertebral artery'/exp OR 'brachiocephalic trunk'/exp OR 'subclavian artery'/exp OR 'axillary artery'/exp OR 'brachial artery'/exp OR 'radial artery'/exp OR 'ulnar artery'/exp OR 'forearm artery' OR 'forearm arteries' OR 'hand artery' OR 'hand arteries' OR 'iliac artery'/exp OR 'aortoiliac artery' OR 'aortoiliac arteries' OR 'femoral artery'/exp OR 'popliteal artery'/exp OR 'femoro-popliteal artery' OR 'femoropopliteal arteries' OR 'below-the-knee artery' OR 'below-the-knee arteries' OR 'mesenteric artery'/exp AND ('peripheral occlusive artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'peripheral vascular disease'/exp/dm_su,dm_th) OR 'carotid artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid artery obstruction'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid stenosis' OR 'carotid stenoses' OR 'extracranial carotid artery disease' OR 'extracranial carotid artery diseases' OR 'vertebral artery disease' OR 'vertebral artery diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR 'upper limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'mesenteric blood vessel occlusion'/exp/dm_su,dm_th OR 'mesenteric artery disease' OR 'mesenteric arterial disease' OR 'mesenteric arterial diseases' OR 'kidney artery stenosis'/exp/dm_su,dm_th OR 'renal artery obstruction' OR 'renal artery obstructions' OR 'renal artery disease' OR 'renal artery diseases' OR 'renal arteries disease' OR 'renal arterial disease' OR 'renal arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR ('peripheral artery' OR 'peripheral arteries') NEAR/5 occlusion* OR 'chronic obstructive artery disease' OR 'chronic obstructive artery diseases' OR 'peripheral arterial occlusive disease' OR 'peripheral arterial occlusive diseases' OR paod* OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limbs' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'intermittent claudication'/exp/dm_su,dm_th OR 'life limiting claudication' OR 'critical limb ischemia'/exp/dm_su,dm_th OR 'critical limb ischaemia' OR cli	43,682	21 Dec 2012
#95. cli	2,328	21 Dec 2012
#94. 'critical limb ischaemia'	596	21 Dec 2012
#93. 'critical limb ischemia'/exp/dm_su,dm_th	217	21 Dec 2012
#92. 'life limiting claudication'	9	21 Dec 2012
#91. 'intermittent claudication'/exp/dm_su,dm_th	1,849	21 Dec 2012
#90. 'lower limb' NEAR/5 'artery diseases'	2	21 Dec 2012
#89. 'lower limb' NEAR/5 'artery disease'	39	21 Dec 2012
#88. 'lower limb' NEAR/5 'arterial diseases'	18	21 Dec 2012
#87. 'lower limb' NEAR/5 'arterial disease'	240	21 Dec 2012

#86. 'lower limbs' NEAR/5 'artery diseases'		21 Dec 2012
#85. 'lower limbs' NEAR/5 'artery disease'	19	21 Dec 2012
#84. 'lower limbs' NEAR/5 'arterial diseases'	60	21 Dec 2012
#83. 'lower limbs' NEAR/5 'arterial disease'	291	21 Dec 2012
#82. paod*	861	21 Dec 2012
#81. 'peripheral arterial occlusive diseases'	115	21 Dec 2012
#80. 'peripheral arterial occlusive disease'	2,103	21 Dec 2012
#79. 'chronic obstructive arteries disease'		21 Dec 2012
#78. 'chronic obstructive artery diseases'	3	21 Dec 2012
#77. 'chronic obstructive artery disease'	1	21 Dec 2012
#76. ('peripheral artery' OR 'peripheral arteries') NEAR/5 occlusion*	196	21 Dec 2012
#75. 'atherosclerotic peripheral artery diseases'		21 Dec 2012
#74. 'atherosclerotic peripheral artery disease'		21 Dec 2012
#73. 'lower extremity' NEAR/5 'artery diseases'	2	21 Dec 2012
#72. 'lower extremity' NEAR/5 'artery disease'	78	21 Dec 2012
#71. 'lower extremity' NEAR/5 'arterial diseases'	17	21 Dec 2012
#70. 'lower extremity' NEAR/5 'arterial disease'	453	21 Dec 2012
#69. 'lower extremities' NEAR/5 'artery diseases'		21 Dec 2012
#68. 'lower extremities' NEAR/5 'artery disease'	16	21 Dec 2012
#67. 'lower extremities' NEAR/5 'arterial diseases'	84	21 Dec 2012
#66. 'lower extremities' NEAR/5 'arterial disease'	140	21 Dec 2012
#65. 'renal arterial diseases'	3	21 Dec 2012
#64. 'renal arterial disease'	66	21 Dec 2012
#63. 'renal arteries disease'	2	21 Dec 2012
#62. 'renal artery diseases'	18	21 Dec 2012
#61. 'renal artery disease'	335	21 Dec 2012
#60. 'renal artery obstructions'	4	21 Dec 2012
#59. 'renal artery obstruction'	174	21 Dec 2012
#58. 'kidney artery stenosis'/exp/dm_su,dm_th	3,237	21 Dec 2012
#57. 'mesenteric arterial diseases'	2	21 Dec 2012
#56. 'mesenteric arterial disease'	16	21 Dec 2012
#55. 'mesenteric artery diseases'		21 Dec 2012
#54. 'mesenteric artery disease'	16	21 Dec 2012
#53. 'mesenteric arteries disease'		21 Dec 2012
#52. 'mesenteric blood vessel occlusion'/exp/dm_su,dm_th	1,181	21 Dec 2012
#51. 'upper limb' NEAR/5 'artery diseases'	1	21 Dec 2012
#50. 'upper limb' NEAR/5 'artery disease'	1	21 Dec 2012
#49. 'upper limb' NEAR/5 'arterial diseases'	4	21 Dec 2012
#48. 'upper limb' NEAR/5 'arterial disease'	12	21 Dec 2012
#47. 'upper limbs' NEAR/5 'artery diseases'		21 Dec 2012
#46. 'upper limbs' NEAR/5 'artery disease'		21 Dec 2012

#45. 'upper limbs' NEAR/5 'arterial diseases'		21 Dec 2012
#44. 'upper limbs' NEAR/5 'arterial disease'	1	21 Dec 2012
#43. 'upper extremity' NEAR/5 'artery diseases'	1	21 Dec 2012
#42. 'upper extremity' NEAR/5 'artery disease'	3	21 Dec 2012
#41. 'upper extremity' NEAR/5 'arterial diseases'	3	21 Dec 2012
#40. 'upper extremity' NEAR/5 'arterial disease'	23	21 Dec 2012
#39. 'upper extremities' NEAR/5 'artery diseases'		21 Dec 2012
#38. 'upper extremities' NEAR/5 'artery disease'	2	21 Dec 2012
#37. 'upper extremities' NEAR/5 'arterial diseases'	2	21 Dec 2012
#36. 'upper extremities' NEAR/5 'arterial disease'	3	21 Dec 2012
#35. 'vertebral artery diseases'	3	21 Dec 2012
#34. 'vertebral artery disease'	86	21 Dec 2012
#33. 'extracranial carotid artery diseases'	2	21 Dec 2012
#32. 'extracranial carotid artery disease'	144	21 Dec 2012
#31. 'carotid stenoses'	586	21 Dec 2012
#30. 'carotid stenosis'	6,195	21 Dec 2012
#29. 'carotid artery obstruction'/exp/dm_su,dm_th	7,816	21 Dec 2012
#28. 'carotid artery disease'/exp/dm_su,dm_th	13,886	21 Dec 2012
#27. 'carotid artery'/exp OR 'vertebral artery'/exp OR 'brachiocephalic trunk'/exp OR 'subclavian artery'/exp OR 'axillary artery'/exp OR 'brachial artery'/exp OR 'radial artery'/exp OR 'ulnar artery'/exp OR 'forearm artery' OR 'forearm arteries' OR 'hand artery' OR 'hand arteries' OR 'iliac artery'/exp OR 'aortoiliac artery' OR 'aortoiliac arteries' OR 'femoral artery'/exp OR 'popliteal artery'/exp OR 'femoropopliteal artery' OR 'femoropopliteal arteries' OR 'below-the-knee artery' OR 'below-the-knee arteries' OR 'mesenteric artery'/exp AND ('peripheral occlusive artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'peripheral vascular disease'/exp/dm_su,dm_th)	17,826	21 Dec 2012
#26. 'peripheral occlusive artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'peripheral vascular disease'/exp/dm_su,dm_th	167,612	21 Dec 2012
#25. 'peripheral vascular disease'/exp/dm_su,dm_th	167,612	21 Dec 2012
#24. 'peripheral occlusive artery disease'/exp/dm_su,dm_th	25,649	21 Dec 2012
#23. 'carotid artery'/exp OR 'vertebral artery'/exp OR 'brachiocephalic trunk'/exp OR 'subclavian artery'/exp OR 'axillary artery'/exp OR 'brachial artery'/exp OR 'radial artery'/exp OR 'ulnar artery'/exp OR 'forearm artery' OR 'forearm arteries' OR 'hand artery' OR 'hand arteries' OR 'iliac artery'/exp OR 'aortoiliac artery' OR 'aortoiliac arteries' OR 'femoral artery'/exp OR 'popliteal artery'/exp OR 'femoropopliteal artery' OR 'femoropopliteal arteries' OR 'below-the-knee artery' OR 'below-the-knee arteries' OR 'mesenteric artery'/exp	141,161	21 Dec 2012
#22. 'mesenteric artery'/exp	17,131	21 Dec 2012
#21. 'below-the-knee arteries'	32	21 Dec 2012
#20. 'below-the-knee artery'	8	21 Dec 2012
#19. 'femoropopliteal arteries'	219	21 Dec 2012
#18. 'femoropopliteal artery'	320	21 Dec 2012
#17. 'popliteal artery'/exp	7,325	21 Dec 2012
#16. 'femoral artery'/exp	25,094	21 Dec 2012
#15. 'aortoiliac arteries'	48	21 Dec 2012

#14. 'aortoiliac artery'	47	21 Dec 2012
#13. 'iliac artery'/exp	13,238	21 Dec 2012
#12. 'hand arteries'	56	21 Dec 2012
#11. 'hand artery'	26	21 Dec 2012
#10. 'forearm arteries'	96	21 Dec 2012
#9. 'forearm artery'	30	21 Dec 2012
#8. 'ulnar artery'/exp	1,237	21 Dec 2012
#7. 'radial artery'/exp	6,889	21 Dec 2012
#6. 'brachial artery'/exp	10,099	21 Dec 2012
#5. 'axillary artery'/exp	2,361	21 Dec 2012
#4. 'subclavian artery'/exp	8,205	21 Dec 2012
#3. 'brachiocephalic trunk'/exp	3,019	21 Dec 2012
#2. 'vertebral artery'/exp	10,418	21 Dec 2012
#1. 'carotid artery'/exp	58,853	21 Dec 2012

## Appendix 3: Search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2012>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 20, 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 14, 2012>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	exp Carotid Arteries/(48599)
2	exp Vertebral Artery/(7766)
3	exp Brachiocephalic Trunk/(2250)
4	exp Subclavian Artery/(6404)
5	exp Axillary Artery/(2251)
6	exp Brachial Artery/(8221)
7	exp Radial Artery/(3994)
8	exp Ulnar Artery/(691)
9	forearm artery.mp. (18)
10	forearm arteries.mp. (79)
11	hand artery.mp. (5)
12	hand arteries.mp. (53)
13	exp Iliac Artery/(12374)
14	aortoiliac artery.mp. (32)
15	aortoiliac arteries.mp. (46)
16	exp Femoral Artery/(24555)
17	exp Popliteal Artery/(8374)
18	femoropopliteal artery.mp. (195)
19	femoropopliteal arteries.mp. (180)
20	below-the-knee artery.mp. (5)
21	below-the-knee arteries.mp. (45)
22	exp Mesenteric Arteries/(14392)
23	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 (119059)
24	exp Peripheral Arterial Disease/su, th [Surgery, Therapy] (537)
25	exp Peripheral Vascular Diseases/su, th [Surgery, Therapy] (9223)
26	exp Arterial Occlusive Diseases/su, th [Surgery, Therapy] (44825)
27	24 or 25 or 26 (52324)
28	23 and 27 (13704)
29	exp Carotid Artery Diseases/su, th [Surgery, Therapy] (14856)
30	exp Carotid Stenosis/su, th [Surgery, Therapy] (6667)
31	extracranial carotid artery disease*.mp. (117)
32	vertebral artery disease*.mp. (70)
33	(upper extremit* adj5 arter* disease*).mp. (28)
34	(upper limb* adj5 arter* disease*).mp. (15)
35	exp Mesenteric Vascular Occlusion/su, th [Surgery, Therapy] (1481)

36	(mesenteric adj5 arter* disease*).mp. (46)
37	exp Renal Artery Obstruction/su, th [Surgery, Therapy] (3763)
38	(renal adj5 arter* disease*).mp. (915)
39	(lower extremity adj5 arter* disease*).mp. (452)
40	atherosclerotic peripheral artery disease*.mp. (0)
41	(atherosclerotic peripher* adj5 arter* disease*).mp. (0)
42	((peripheral artery or peripheral arteries) adj5 occlusion*).mp. (131)
43	(chronic obstructive adj5 arter* disease*).mp. (194)
44	peripheral arterial occlusive disease*.mp. (1729)
45	peripheral arterial occlusion disease*.mp. (18)
46	PAOD*.mp. (647)
47	(lower limb* adj5 arter* disease*).mp. (447)
48	exp Intermittent Claudication/su, th [Surgery, Therapy] (2789)
49	life limiting claudication*.mp. (3)
50	LLC*.mp. (5571)
51	critical limb* isch?mia*.mp. (1561)
52	CLI.mp. (1250)
53	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 (41735)
54	*Angioplasty, Balloon/is, mt, st, ut [Instrumentation, Methods, Standards, Utilization] (3399)
55	((percutaneous transluminal angioplast* or PTA*) adj5 (balloon* or DEB*)).mp. (331)
56	exp Angioplasty, Balloon/(47489)
57	exp Paclitaxel/(17942)
58	56 and 57 (903)
59	(paclitaxel adj5 balloon*).mp. (126)
60	PCB Angioplasty.mp. (6)
61	UCB Angioplasty.mp. (1)
62	endovascular treatment*.mp. (6073)
63	drug eluting balloon*.mp. (81)
64	drug coated balloon*.mp. (59)
65	PCB*.mp. (13325)
66	54 or 55 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 (23779)
67	53 and 66 (2482)
68	exp Clinical Trial/or double-blind method/or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (1055455)
69	67 and 68 (354)
70	from 69 keep 1-354 (354)
21.12.2012	

## Appendix 4: Search strategy for CRD

####	PTA mit DEBS (MEL2013) MW TS
1	MeSH DESCRIPTOR Carotid Arteries EXPLODE ALL TREES
2	MeSH DESCRIPTOR Vertebral Artery EXPLODE ALL TREES
3	MeSH DESCRIPTOR Brachiocephalic Trunk EXPLODE ALL TREES
4	MeSH DESCRIPTOR Subclavian Artery EXPLODE ALL TREES
5	MeSH DESCRIPTOR Axillary Artery EXPLODE ALL TREES
6	MeSH DESCRIPTOR Brachial Artery EXPLODE ALL TREES
7	MeSH DESCRIPTOR Radial Artery EXPLODE ALL TREES
8	MeSH DESCRIPTOR Ulnar Artery EXPLODE ALL TREES
9	forearm arter*
10	hand arter*
11	MeSH DESCRIPTOR Iliac Artery EXPLODE ALL TREES
12	aortoiliac arter*
13	MeSH DESCRIPTOR Femoral Artery EXPLODE ALL TREES
14	MeSH DESCRIPTOR Popliteal Artery EXPLODE ALL TREES
15	femoropopliteal arter*
16	below-the-knee arter*
17	MeSH DESCRIPTOR Mesenteric Arteries EXPLODE ALL TREES
18	#1 OR #2 OR #4 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #17
19	MeSH DESCRIPTOR Peripheral Arterial Disease EXPLODE ALL TREES
20	MeSH DESCRIPTOR Peripheral Vascular Diseases EXPLODE ALL TREES
21	MeSH DESCRIPTOR Arterial Occlusive Diseases EXPLODE ALL TREES
22	#19 OR #20 OR #21
23	#18 AND #22
24	MeSH DESCRIPTOR Carotid Artery Diseases EXPLODE ALL TREES
25	MeSH DESCRIPTOR Carotid Stenosis EXPLODE ALL TREES
26	extracranial carotid artery disease*
27	vertebral artery disease*
28	upper extremit* NEAR arter* disease*
29	upper limb* NEAR arter* disease*
30	MeSH DESCRIPTOR Mesenteric Vascular Occlusion EXPLODE ALL TREES
31	mesenteric NEAR arter* disease*
32	MeSH DESCRIPTOR Renal Artery Obstruction EXPLODE ALL TREES
33	renal NEAR arter* disease*
34	lower extremit* NEAR arter* disease*
35	atherosclerotic peripheral artery disease*
36	atherosclerotic peripher* NEAR arter* disease*
37	peripheral arter* NEAR occlusion*
38	peripheral arterial occlusive disease*



39	peripheral arterial occlusion disease*
40	PAOD*
41	lower limb* NEAR arter* disease*
42	MeSH DESCRIPTOR Intermittent Claudication EXPLODE ALL TREES
43	life limiting claudication*
44	LLC*
45	critical limb* ischemia*
46	critical limb* ischaemia*
47	CLI
48	#23 OR #24 OR #25 OR #30 OR #32 OR #33 OR #34 OR #37 OR #38 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47
49	MeSH DESCRIPTOR Angioplasty, Balloon EXPLODE ALL TREES
50	(percutaneous transluminal angioplast* OR PTA*) NEAR (balloon* OR DEB*)
51	MeSH DESCRIPTOR Angioplasty, Balloon EXPLODE ALL TREES
52	MeSH DESCRIPTOR Paclitaxel EXPLODE ALL TREES
53	#51 AND #52
54	paclitaxel NEAR balloon*
55	PCB Angioplast*
56	UCB Angioplast*
57	endovascular treatment*
58	drug eluting balloon*
59	drug coated balloon*
60	PCB*
61	#49 OR #50 OR #53 OR #54 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60
62	#48 AND #61
60	Hits
01.02.2013	

## Appendix 5: Excluded studies

Author, year, reference number		Reason for exclusion
1	Cassesse (2012) [16]	Study design
2	Cioppa (2012) [17]	Other intervention
3	Micari (2011) [13]	Double publication with Micari (2012) [11], which has been included
4	Stabile (2012) [18]	Other population
5	Popusoi (2012) [19]	Conference abstract