

# Perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit drug-eluting baloon (DEB)

Systematischer Review

1. Update 2013



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 24/Update 2013  
ISSN-online: 1998-0469



# Perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit drug-eluting balloon (DEB)

Systematischer Review

1. Update 2013



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, März 2013

### Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH  
Projektbearbeitung: Mag. Katharina Hintringer, BA  
Dr. Marisa Warmuth, MIPH

### Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA  
Externe Begutachtung: PD Dr. Markus Stühlinger, Interne Medizin III, Kardiologie,  
Universitätsklinik, Innsbruck  
Interne Begutachtung: PD Dr. Claudia Wild

### Korrespondenz

Katharina Hintringer, [katharina.hintringer@hta.lbg.ac.at](mailto:katharina.hintringer@hta.lbg.ac.at)

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

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.

### 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.

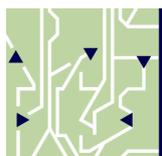
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

### 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.: 24/Update 2013

ISSN-online: 1998-0469

© 2013 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Zusammenfassung .....	5
Executive Summary .....	6
1 Zusammenfassung des Reviews 2009.....	7
1.1 Hintergrund .....	7
1.2 Leistungsbeschreibung .....	8
1.3 Indikation und Therapeutisches Ziel .....	8
1.4 Fragestellung, Einschlusskriterien 2009.....	9
1.5 Wirksamkeit und Sicherheit.....	9
1.6 Empfehlung.....	10
2 Update 2013 .....	11
2.1 Literatursuche und -auswahl.....	11
2.1.1 Fragestellung.....	11
2.1.2 Einschlusskriterien.....	11
2.1.3 Literatursuche.....	12
2.1.4 Literaturauswahl .....	13
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	15
4 Datenextraktion.....	15
4.1 Darstellung der Studienergebnisse .....	15
4.1.1 In-Stent Restenose.....	25
4.1.2 Small vessel disease .....	29
4.1.3 De-novo Läsionen.....	30
5 Qualität der Evidenz.....	33
6 Diskussion .....	39
7 Empfehlung.....	43
8 Literaturverzeichnis .....	47
Anhang .....	49
Appendix 1: Search strategy for Cochrane.....	49
Appendix 2: Search strategy for Embase.....	50
Appendix 3: Search strategy for Medline via Ovid.....	51
Appendix 4: Search strategy for CRD .....	52
Appendix 5: Excluded Studies.....	52

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	13
--	----

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.4-1: Inclusion Criteria – Review 2009.....	9
Tabelle 2.1-1: Inclusion criteria – Update 2013.....	11
Tabelle 4.1-1: Results from randomised controlled trials comparing drug-eluting balloon angioplasty with uncoated balloon angioplasty in in-stent restenosis .....	17
Tabelle 4.1-2: Results from a randomised controlled trial comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stent in in-stent restenosis.....	20

Tabelle 4.1-3: Results from a randomised controlled trial comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stent in small coronary vessels .....	22
Tabelle 4.1-4: Results from a randomised controlled trial comparing drug-eluting balloon angioplasty plus bare metal stent with uncoated balloon angioplasty drug-eluting stent in de-novo lesions .....	23
Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty in in-stent restenosis .....	34
Tabelle 5-2: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus drug-eluting stent in in-stent restenosis.....	36
Tabelle 5-3: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus drug-eluting stent in small coronary vessels.....	37
Tabelle 5-4: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty plus bare metal stent versus uncoated balloon angioplasty plus drug-eluting stent in de-novo lesions.....	38
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage .....	43

## Abkürzungsverzeichnis

AE.....Adverse events	MACE.....Major adverse cardiac events
AG .....Aktiengesellschaft	MCI.....Myocardial infarction
AP .....Angina pectoris	MEL.....Medizinische Einzelleistung
BMI .....Body mass index	mm .....Millimeter/millimetre
BMS.....Bare-metal stent	mo .....Months
btw.....Between	n .....Number
C .....Control Group	n.s.....Not statistically significant
CABG.....Coronary artery bypass graft	NA.....Not applicable
CAD .....Coronary artery disease	NR.....Not reported
CI.....Confidence interval	OR.....Odds ratio
CRD .....Centre for Reviews and Dissemination database	p .....Probability
DEB.....Drug-eluting balloon	PAVK.....Periphere arterielle Verschlusskrankheit
DES .....Drug-eluting stent	PCB.....Paclitaxel-coated balloon
HRQoL .....Health-related quality of life	PTCA.....Perkutane transluminale Koronarangioplastie
I.....Intervention group	pts.....Patients
ICD .....International Classification of Diseases	RCA .....Right coronary artery
ISR.....In-Stent Restenose	RCT .....Randomised controlled trial
J .....Jahr	SAE .....Serious adverse events
kg.....Kilogram	s.s.....Statistically significant
KHK.....Koronare Herzkrankheit	STEMI .....ST-elevation myocardial infarction
LAD .....Left anterior descending artery	UCB .....Uncoated balloon
LCX.....Left circumflex artery	vs. ....versus
LLL .....Late lumen loss	yrs.....Years
m.....Meter	

# Zusammenfassung

## Hintergrund und Fragestellung

Der vorliegende Bericht ist ein Update des 2009 erstellten systematischen Reviews „Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter“. Ziel ist die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter (DEB) im Vergleich zur PTCA mit unbeschichtetem Ballonkatheter (UCB) oder Implantation einer medikamenten-freisetzenden Gefäßstütze (DES) bei Verengung der Herzkranzgefäße, Ostiumstenosen, Verengung kleiner Herzkranzgefäße (small vessel disease/SVD) und bei Rezidiven nach Stentimplantation (In-stent Restenosen/ISR).

## Methode

Eine systematische Literatursuche in vier Datenbanken (Medline, Embase, Cochrane, CRD) wurde durch eine unsystematische Handsuche 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 Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Methode beurteilt.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 7 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit DEB eingeschlossen: 5 vergleichen PTCA mit DEB vs. PTCA mit UCB und/oder DES zur Behandlung von ISR und 2 RCTs untersuchen PTCA mit DEB bei SVD (n=1) bzw. bei de-novo Läsionen (n=1). Zur Behandlung von ISR zeigten die primären Studienendpunkt Late lumen loss (LLL) und In-Segment Diameterstenose, beides Surrogatparameter, bei 5 RCTs signifikant bessere Ergebnisse der DEB-Gruppe im Vergleich zur UCB nach 6 Monaten. Die LLL Ergebnisse im Vergleich DEB versus DES sind konträr. Auch eine Revaskularisation der Zielläsion trat nach 6 Monaten bzw. 5 Jahren signifikant seltener in der DEB-Gruppe als in der UCB-Gruppen auf, nicht jedoch im Vergleich zu DES. Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE) traten tendenziell häufiger in der Kontrollgruppe auf. Bei der Behandlung kleiner Koronargefäße sowie de-novo Läsionen zeigte sich kein Gruppenunterschied in Bezug auf Wirksamkeit- und Sicherheitsendpunkte, jedoch traten MACE tendenziell häufiger nach DEB als nach DES auf.

## Schlussfolgerung und Empfehlung

Eine Aufnahme der PTCA mit DEB in den Leistungskatalog wird *derzeit* nicht empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention PTCA mit DEB im Vergleich zur PTCA mit UCB bzw. Implantation von DES abschließend beurteilen zu können. Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2016 wird empfohlen.

**PTCA mit DEB vs. PTCA mit UCB bzw. DES-Implantation bei ISR, SVD, de-novo Läsionen, Ostiumstenosen**

**systematische Suche, Handsuche**

**Qualität der Evidenz mit GRADE**

**7 RCTs:  
- 5 RCTs ISR  
- 1 RCT SVD  
- 1 RCT de-novo Läsionen**

**ISR: DEB überlegen bei Revaskularisationsrate und Surrogatparameter MACE häufiger in Kontrollgruppe**

**SVD und de-novo Läsionen: kein Unterschied**

**Aufnahme in Leistungskatalog dzt. nicht empfohlen**

**Re-Evaluierung 2016**

## Executive Summary

### Background and research question

**PTCA with DEB vs. PTCA with UCB or implantation of DES in ISR, SVD, de-novo lesions, ostium stenosis**

This systematic review is the update of the systematic review ‘Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter’ compiled in 2009 and aims to assess the efficacy and safety of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with drug-eluting balloon (DEB) compared to PTCA with uncoated balloon (UCB) or implantation of a drug-eluting stent (DES) for the treatment of in-stent restenosis (ISR), small coronary vessel disease (SVD), ostium stenosis and de-novo lesions of coronary vessels.

### Methods

**systematic literature search, hand search**

A systematic literature search in four databases (Medline, Embase, Cochrane, CRD) was complemented by an unsystematic literature search. 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

**7 RCTs:  
-5 RCTs ISR  
- 1 RCT SVD  
- 1 RCT de-novo lesions  
ISR: DEB superior in target lesion revascularisation and surrogate outcomes**

In total, we included 7 randomised controlled trials (RCT) for the evaluation of efficacy and safety of PTCA with DEB: 5 RCTs compare PTCA with DEB vs. PTCA with UCB and/or DES in ISR, 2 RCTs compare PTCA with DEB vs. DES for SVD (n=1) and de-novo lesions (n=1). No trials were identified for ostium stenosis. For the treatment of ISR, the primary endpoints late lumen loss and in-segment diameter stenosis, both surrogate outcomes, showed significantly superior results for the DEB-group compared to UCB. The results for the comparison of PCB and DES were contradicting. In terms of revascularisation of the target lesion at 6 months and 5 years, the RCTs showed significantly better results for the DEB-groups than for the UCB-groups, but not compared to DES. Major adverse cardiac events (MACE) were more frequent in the control groups. For the treatment of SVD and de-novo lesions, no difference between groups were observed in terms of efficacy or safety outcomes. However, there was a trend towards more frequent MACE in the DEB-group than in the DES-group.

**MACE more frequent in control groups**

**SVD and de-novo lesions: no difference**

### Conclusion and recommendation

**inclusion into hospital benefit catalogue not recommended  
re-evaluation 2016**

Currently, the inclusion of PTCA with DEB into the hospital benefit catalogue is not recommended. The available evidence is insufficient to assess the efficacy and safety of PTCA with DEB in comparison to PTCA with UCB or DES implantation. We recommend a re-evaluation in 2016.

# 1 Zusammenfassung des Reviews 2009

Der systematische Review „Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter“ wurde im Jahr 2009 vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment im Auftrag des österreichischen Bundesministeriums für Gesundheit und in Kooperation mit dem Medizinischen Dienst des Spitzenverbandes/MDS (Deutschland) erarbeitet und evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) mit medikamentenbeschichtetem Ballonkatheter (drug-eluting balloon/DEB bzw. paclitaxel-coated balloon/PCB) [1]. Der systematische Review aus dem Jahr 2009 stellt die Grundlage für das vorliegende Update dar. Nachfolgend werden Hintergrund, die Leistungs- und Indikationsbeschreibung und die Suchstrategie aus dem Bericht 2009 dargestellt, sowie die wichtigsten Ergebnisse und die Empfehlung zusammengefasst.

**Update des  
systematischen Reviews  
„Medikamenten-  
beschichteter  
Ballonkatheter“ 2009**

## 1.1 Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose führen häufig zu teilweisen (Stenosen) bzw. vollständigen Verschlüssen (Okklusion) von Blutgefäßen. Bei Atherosklerose handelt es sich um eine Verengung der Gefäße durch Ablagerungen von Blutfetten, Bindegewebe, Kalk oder auch Thromben. Atherosklerose im Bereich der Herzkranzgefäße wird auch mit dem Begriff Koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet. Eine okkludierende Veränderung, etwa im Bereich der Herzkranzarterien, hat eine mangelhafte Sauerstoffversorgung des Herzmuskels zur Folge und kann zu einem akuten Myokardinfarkt oder auch zu chronisch-ischämischer Herzkrankheit führen.

**verminderte  
Sauerstoffversorgung  
des Herzmuskels durch  
Gefäßverengung**

Insgesamt verstarben im Jahr 2011 in Österreich 14.516 PatientInnen (männlich: 7.031, weiblich: 7.485) an ischämischen Herzkrankheiten (ICD-10 Codes: I20-I25), welche somit für knapp ein Fünftel (18,9%) aller Todesfälle verantwortlich zeichneten. Mehr als ein Drittel dieser Todesfälle (35,2%) war durch einen Myokardinfarkt (ICD-10 Code: I21-I22) bedingt [2].

Als primäre Therapieziele verschiedener Maßnahmen gelten:

**primäre Therapieziele**

- ✿ Steigerung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, unter anderem durch:
  - ✿ Vermeidung von Angina-Pectoris-Beschwerden,
  - ✿ Erhaltung der Belastungsfähigkeit,
  - ✿ Verminderung von KHK-assoziierten psychischen Erkrankungen (Depression, Angststörungen)
- ✿ Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere Vermeidung von Herzinfarkten und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz
- ✿ Reduktion der Sterblichkeit

Zur Erreichung der Therapieziele stehen grundsätzlich die Bypass-Operation als chirurgische Maßnahme, sowie die perkutane Koronarintervention mit Stentimplantation mittels Herzkatheter zur Verfügung. Zur Behandlung können auch medikamentenbeschichtete Ballonkatheter eingesetzt werden.

**Therapie der KHK  
mittels Bypasschirurgie  
oder mit perkutanen  
Interventionstechniken**

**PAVK wurde in  
weiterem  
systematischen Review  
2013 evaluiert**

Diese stellen vor allem an Stellen, wo Stents (Gefäßstützen aus Metall) nicht eingesetzt werden können, eine grundsätzlich interessante Alternative dar.

Die Anwendung medikamentenbeschichteter Ballonkatheter ist auch bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) im Bereich der Extremitäten möglich. Die Anwendung bei dieser Indikation wurde in einem weiteren Bericht im Jahr 2013<sup>1</sup> evaluiert.

## 1.2 Leistungsbeschreibung

**Gefäßdehnung und  
Wirkstoffapplikation  
durch Aufblasen des  
Ballonkatheters**

Bei der Dilatation mittels medikamentenbeschichtetem Ballonkatheter (Freisetzung von Substanzen, die die Gefäßwiederverengung inhibieren) wird ein Ballonkatheter von variabler Länge (10 mm-30 mm) und Durchmesser (2,0-4,0 mm) durch die Aorta bis an die Stelle der identifizierten Verengung eingeführt und dort etwa 60 Sekunden lang aufgeblasen. Dies führt zu einer Ausdehnung des Gefäßes und zum Auftragen des Medikaments bzw. des Wirkstoffs auf die Innenseite der Gefäßwand. Bei den eingeschlossenen Studien wurden Paclitaxel-beschichtete Ballonkatheter verwendet. 5 von den 7 eingeschlossenen RCTs haben eine Dosierung von 3 µg Paclitaxel pro Quadratmillimeter der Ballonoberfläche gewählt [3-6, 12]. Die beiden anderen RCTs haben den SeQuent Please Ballonkatheter (von B. Braun Melsungen AG, Vascular Systems, Berlin, Deutschland) verwendet, aber keine Angaben zur Dosierung gemacht [7, 8]. Bei Paclitaxel handelt es sich um einen Wirkstoff, der die Zellteilung hemmt. Der Ballonkatheter soll dazu verwendet werden, um Wiederverengungen nach erfolgter Stentimplantation (In-Stent Restenosen) zu behandeln.

## 1.3 Indikation und Therapeutisches Ziel

**In-Stent Restenose,  
Ostiumstenose, sowie  
die Behandlung sehr  
kleiner Gefäße**

Die Ballon-Dilatation wird bei der KHK unter anderem bei In-Stent Restenose, Ostiumstenose, sowie bei der Behandlung sehr kleiner Gefäße angewandt.

Primäre Ziele des Einsatzes von medikamentenbeschichteten Ballonkathetern sind die Senkung der Restenosierungsrate bei PatientInnen mit KHK, die Vermeidung von Infarkten und Schlaganfällen sowie die Verbesserung der Lebensqualität.

---

<sup>1</sup> 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.

## 1.4 Fragestellung, Einschlusskriterien 2009

Wie wirksam und sicher ist die Verwendung von medikamentenbeschichteten Ballonkathetern bei PatientInnen mit Verengung der Herzkranzgefäße mit Verengung am Ostium, mit Verengung kleiner Gefäße oder nach Stentimplanation, im Vergleich zur Dilatation mit unbeschichteten Ballons?

**PIKO-Frage**

In Tabelle 1.4-1 werden die Einschlusskriterien für relevante Studien zusammengefasst.

**Einschlusskriterien für Studien**

Tabelle 1.4-1: Inclusion Criteria – Review 2009

Population	PatientInnen mit: - In-Stent Restenose - Ostiumstenose - Stenose sehr kleiner Gefäße
Intervention	Dilatation mit beschichteten Ballons und Freisetzung von Medikamenten, die die Wiederverengung der Arterien hemmen
Kontrollintervention	Dilatation mit unbeschichteten Ballons
Outcome	- Late lumen loss - Revaskularisationsrate - Mortalität - Myokardinfarkt - Komplikationen - Nebenwirkungen
Studiendesign	- Randomisierte kontrollierte Studien - Systematische Übersichtsarbeiten - Metaanalysen

## 1.5 Wirksamkeit und Sicherheit

Im Jahr 2009 wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) [9, 10] zur Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit PCB im Vergleich zur PTCA mit unbeschichtetem Ballonkatheter (UCB) zur Behandlung von In-Stent Restenosen identifiziert. In diesen beiden Studien wurden zum Teil PatientInnen doppelt publiziert (52 von 108 PatientInnen), eine Tatsache, die bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden muss. Die kleinere der beiden Studien (n=52) [9] berichtete 12 Monate Follow-up Daten und in der zweiten Publikation (n=108) wurden 24 Monate Follow-up Daten [10] dargestellt. Die Wirksamkeit wurde mit dem Surrogatendpunkt Late lumen loss (LLL) und der Target-Läsion Revaskularisationsrate (TLR) dargestellt. Die TLR mit 6 % in der Interventionsgruppe und 37 % in der Kontrollgruppe nach 24 Monaten sowie LLL mit 0,8 mm 6 Monate nach PTCA mit PCB bzw. 0,11 mm nach PTCA mit UCB erscheinen klinisch relevant.

**2 RCTs: PTCA mit DEB bei In-Stent Restenosen teilweise doppelt publizierte Studienpopulation**

**Wirksamkeit I vs. C**

- TLR nach 24 Mo:  
6 % vs. 37 %

- LLL nach 12 Mo:  
0,8 mm vs. 0,11 mm

<b>Sicherheit: sichere Aussagen aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich</b>	Aussagen zur Morbidität und Mortalität sind durch die geringen Fallzahlen und durch die Unsicherheit der kausalen Verknüpfung von Therapie und Nebenwirkungen bei älteren PatientInnen limitiert. Insgesamt traten bei 25 von 56 PatientInnen schwere Nebenwirkungen auf – 6 % vs. 37 % Target-Läsion Revaskularisation, 2 % vs. 9 % Myokardinfarkt und 4 % vs. 6 % Tod in der Interventions- vs. Kontrollgruppe.
<b>moderate bis niedrige Qualität der Evidenz</b>	Die Stärke der Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit der vorliegenden Studien zu Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern zur Behandlung von In-Stent Restenosen wurde anhand des GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)-Schemas als moderat bis niedrig eingestuft.
<b>keine Evidenz zu kleinen Gefäßen oder Ostiumstenose identifiziert</b>	Zu den Indikationen Stenose sehr kleiner Gefäße und Ostiumstenose konnten keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des Reviews entsprachen. Somit konnten auch keine Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit PCB bei diesen Indikationen gemacht werden.

## 1.6 Empfehlung

<b>2009: Aufnahme in den Leistungskatalog nicht empfohlen</b>	Aufgrund der insuffizienten Evidenz wurde die Aufnahme der PTCA mit PCB in den Leistungskatalog im Jahr 2009 nicht empfohlen, jedoch eine Re-Evaluierung in etwa zwei Jahren vorgeschlagen [1].
---	---

## 2 Update 2013

Im Vergleich zu den in Tabelle 1.4-1 dargestellten Einschlusskriterien für Studien zur Beantwortung der Fragestellung wurde das vorliegende Update 2013 um eine weitere Indikation – de-novo Läsionen von größeren Herzkranzgefäßen – und eine weitere Kontrollintervention – medikamentenfreisetzende Gefäßprothese (drug-eluting stent/DES) – erweitert.

**Update 2013 –  
Modifikationen PIKO**

Grund für die letztere Adaptierung der Einschlusskriterien ist, dass die European Society of Cardiology (ESC) in ihrer Behandlungsrichtlinie ‚Guidelines on myocardial infarction‘ DES bzw. coronary-artery bypass grafting (CABG) als den derzeitigen Goldstandard zur Behandlung von In-stent Restenosen (ISR) anführt [11].

**ESC Guidelines:  
DES bzw. CABG als  
Goldstandard bei ISR**

### 2.1 Literatursuche und -auswahl

#### 2.1.1 Fragestellung

Ist bei PatientInnen mit Verengung der Herzkranzgefäße, Verengung kleiner Herzkranzgefäße (small vessel disease) oder bei Rezidiven nach Stentimplantation (In-stent Restenosen/ISR) die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter (drug-eluting balloon (DEB), paclitaxel-coated balloon (PCB)) im Vergleich zur konventionellem PTCA mit unbeschichtetem Ballonkatheter (uncoated balloon (UCB), oder im Vergleich zur Implantation eines DES wirksamer und sicherer im Hinblick auf Revaskularisationsrate, Vermeidung einer koronaren Bypassoperation, Lebensqualität sowie Morbidität und Mortalität?

**PIKO-Frage**

#### 2.1.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.1-1 zusammengefasst.

**Einschlusskriterien  
für Studien**

Tabelle 2.1-1: Inclusion Criteria – Update 2013

<b>Population</b>	Adults ≥18 years with coronary artery diseases with: - in-stent-restenosis - ostium stenosis - stenosis of small coronary vessels - de-novo lesion of coronary vessels
<b>Intervention</b>	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with drug-eluting balloon (DEB)/paclitaxel-coated balloon (PCB)
<b>Control</b>	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with conventional uncoated balloon (UCB) AND/OR drug-eluting stent (DES) implantation

<b>Outcomes</b>	
Efficacy	Revascularization rate Avoidance of coronary artery bypass grafting (CABG) Angina pectoris symptom relief Late lumen loss (LLL) Restenosis Overall mortality Health-related quality of life (HRQoL)
Safety	Major adverse cardiac events (MACE) Cardiac death Non-cardiac death Myocardial infarction (MI) Stroke Stent Thrombosis Serious adverse events (SAE)
Study design	Randomised controlled trials

### 2.1.3 Literatursuche

#### systematische Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 12./13.12.2012 bzw. am 01.02.2013 in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✦ Medline (via Ovid)
- ✦ Embase
- ✦ The Cochrane Library
- ✦ CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

#### Einschränkung auf klinische Studien in Medline und Embase

Die systematische Suche wurde – in Medline und Embase – auf klinische Studien eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 58 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.

Da es sich um ein Update des Assessments aus dem Jahr 2009 [1] handelt, wurden die Hersteller nicht mehr kontaktiert.

#### Handsuche

Durch die Handsuche wurden zwei<sup>2</sup> weitere Arbeiten identifiziert.

<sup>2</sup> 1 RCT der den Ein- und Ausschlusskriterien dieser systematischen Literaturübersicht entspricht wurde im Februar 2013, nach der initialen Literatursuche im Dezember 2012 publiziert und nachträglich eingeschlossen [12]. Ebenfalls wurde im März 2013 eine Meta-Analyse zu DEB bei In-Stent Restenosen publiziert und nachträglich als Hintergrundinformation herangezogen [13].

## 2.1.4 Literatursauswahl

Insgesamt lagen nach Deduplizierung 60 Quellen für die Literatursauswahl vor. Die Literatur wurde von zwei Personen (KH, MW) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2.1-1 dargestellt:

**Literatursauswahl aus  
79 Quellen**

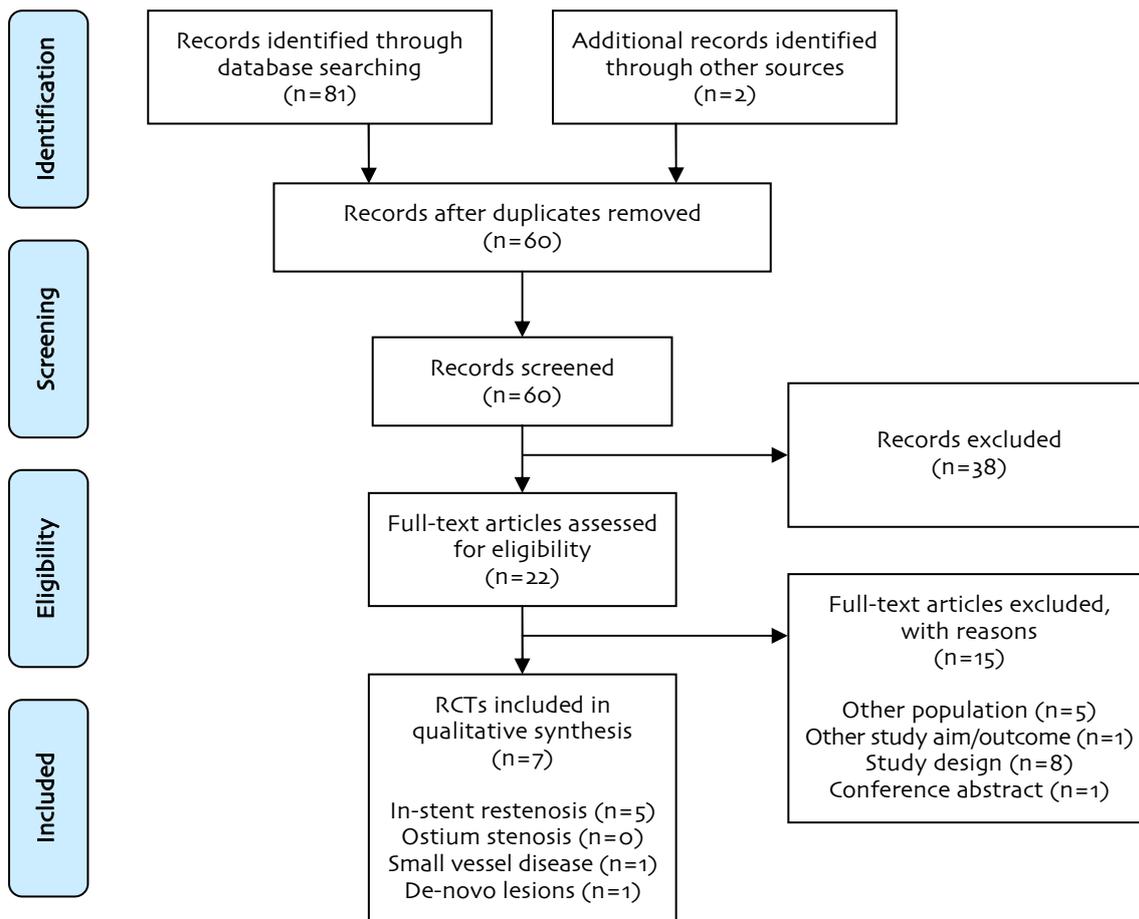


Abbildung 2.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)



### 3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen (KH, MW) unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsensus oder durch 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 [14].

**Qualitätsbeurteilung der Studien**

### 4 Datenextraktion

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

**Datenextraktion**

#### 4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen insgesamt 7 RCTs zur PTCA mit DEB zu drei verschiedenen Indikationen vor:

**7 RCTs zu drei Indikationen:**  
- In-Stent Restenose  
- small vessel disease  
- de-novo Läsionen

- ✳ In-Stent Restenose: 5 RCTs [3, 6-8], davon 3 RCTs zu DEB vs. UCB [3, 7, 8], 1 RCT zu DEB vs. DES [6] und 1 RCT mit drei Studienarmen, der DEB vs. DES vs. UCB vergleicht[12],
- ✳ Small vessel disease: 1 RCT zu DEB vs. DES [4] und
- ✳ De-novo Läsionen: 1 RCT zu DEB+bare metal stent (BMS) vs. UCB+DES [5].

Zur Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit DEB zur Behandlung der Ostiumstenose konnten keine Studien identifiziert werden.

Ausgeschlossene Studien finden sich in Appendix 5.

**ausgeschlossene Studien**

Die Studiencharakteristika und -ergebnisse der 5 RCTs bei In-Stent Restenose sind in Tabelle 4.1-1 [3, 7, 8] sowie in Tabelle 4.1-2 [6] zusammengefasst. Der dreiarmige Vergleich von DEB vs. DES vs. UCB wurde in zwei Tabellen dargestellt (Tabelle 4.1-1: DEB vs. UCB; Tabelle 4.1-2: DEB vs. DES) [12]. Die Studiencharakteristika und -ergebnisse des RCTs zu small vessel disease [4] sind in Tabelle 4.1-3 dargestellt und die des RCTs zu de-novo Läsionen [5] in Tabelle 4.1-4.

**wichtige Endpunkte** Folgende *wichtige* Endpunkte wurden aus den Studien extrahiert und in Tabelle 4.1-1, Tabelle 4.1-2, Tabelle 4.1-3 sowie Tabelle 4.1-4 dargestellt.

*Wirksamkeit*

- ✧ Linderung einer Angina pectoris (AP)-Symptomatik
- ✧ Vermeidung einer koronaren Bypassoperation (CABG)
- ✧ In-Segment-Revaskularisationsrate
- ✧ Lebensqualität
- ✧ Gesamtmortalität
- ✧ Late lumen loss (LLL)
- ✧ In-Segment-Restenoserate
- ✧ Minimaler Durchmesser der Zielläsion
- ✧ Stenose in % der Zielläsion

*Sicherheit*

- ✧ Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE)
- ✧ Tod kardialer Ursache
- ✧ Tod nicht-kardialer Ursache
- ✧ Myokardinfarkt
- ✧ Schlaganfall
- ✧ Stent-Thrombose
- ✧ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

**entscheidende Endpunkte** Als Evidenzgrundlage zu der Empfehlung (siehe Tabellen 5-1 bis 5-4) wurden folgende *entscheidende* Endpunkte herangezogen:

*Wirksamkeit:*

- ✧ Linderung einer AP-Symptomatik
- ✧ Vermeidung einer CABG
- ✧ In-Segment-Revaskularisationsrate (nach 6/9 Monaten bzw. 5 Jahren)
- ✧ Lebensqualität (nach 6/9 Monaten bzw. 5 Jahren)
- ✧ Gesamtmortalität (nach 6/9 Monaten bzw. 5 Jahren)

*Sicherheit:*

- ✧ MACE
- ✧ Tod kardialer Ursache
- ✧ Myokardinfarkt
- ✧ Stent-Thrombose
- ✧ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4.1-1: Results from randomised controlled trials comparing drug-eluting balloon angioplasty with uncoated balloon angioplasty in in-stent restenosis

Author, year, reference number	Byrne (2013) [12]	Rittger (2012) [7]	Scheller (2012) [3]	Habara (2011) [8]
Country	Germany	Germany	Germany	Japan
Sponsor	Deutsches Herzzentrum, Germany	NR HR has received speaker honoraria from B. Braun and Siemens, MW is a full-time employee of B. Braun, JW has relationships with B. Braun/Germany	Bavaria Medizintechnik GmbH and Bayer-Schering Pharma AG/Germany; BS and US are coinventors of a patent application, BS and BC receive lecture fees from B. Braun, US has served as a consultant to Bayer-Schering AG	NR
Intervention (I)/Product	paclitaxel-coated balloon (PCB) angioplasty/SeQuent® Please (B. Braun, Melsungen, Germany)	PCB/SeQuent® Please (B. Braun, Melsungen, Germany)	PCB/PACCOATH (Bayer AG, Leverkusen, Germany)	PCB/SeQuent® Please (B. Braun, Melsungen, Germany)
Comparator (C)	uncoated balloon (UCB) angioplasty	UCB	UCB	UCB
Study design	multicenter, open-label RCT, 3 centers, 3 study arms (DEB vs. UCB vs. DES) the comparison of DEB vs. UCB is depicted in this table; the comparison of DEB vs. DES is shown in table 4.1-2	multicenter, single-blinded randomised controlled trial (RCT), 6 centers, 2:1 randomization PEPCAD DES study	multicenter, double-blinded RCT, 5 centers, 2 separately randomised study blocks (PACCOATH ISR I [9] and PACCOATH ISR II [10] study)	single-center, single-blind RCT
Number of pts	271 DEB (I) 137 pts/172 lesions UCB (C) 134 pts/160 lesions	110 I 72 pts C 38 pts	108 I 54 pts C 54 pts	50 I 25 pts C 25 pts
Inclusion criteria	pts ≥18 years of age, restenosis after any limus-eluting stent (limus-eluting stent: DES eluting sirolimus or its analogues, everolimus and zotarolimus), ischaemic symptoms or evidence of myocardial ischaemia, restenosis of at least 50 % in a native vessel DES or proximal or distal margins	in-stent restenosis in sirolimus-, everolimus- or paclitaxel-eluting stents; reference vessel diameter of 2.5-3.5 mm; lesion length of <22 mm	pts ≥18 years of age; clinical evidence of stable or unstable angina or a positive functional study and a single restenotic lesion in a stented coronary artery with BMS or DES; reference vessel diameter of 2.5-3.5 mm; diameter stenosis ≥70 %; lesion length of <30 mm	pts ≥18 years of age; in-stent restenosis after sirolimus-eluting stents; clinical evidence of stable angina; vessel diameter of 2.5-3.5 mm; restenosis length of <26 mm
Mean age of patients (yrs)	I 67.6 ± 10.4 vs. C 67.1 ± 9.3, p=NR	I 69.8 ± 10.8 vs. C 64 ± 11.3, <b>p=0.02</b>	I 65.4 ± 10.3 vs. C 66.3 ± 9.8, p=0.805	I 69.9 ± 11.0 vs. C 68.9 ± 9.9, p=0.74
Male, n (%)	I 105 (77) vs. C 95 (71), p=NR	I 52 (72.2) vs. C 26 (68.4), p=0.68	I 42 (78) vs. C 31 (57), p=0.125	I 19 (76) vs. C 24 (96), <b>p=0.049</b>
Cardiac risk factors, n (%)	I vs. C	I vs. C	I vs. C	I vs. C
Diabetes mellitus	56 (41) vs. 50 (37), p=NR	26 (36.1) vs. 13 (34.2), p=0.84	12 (17) vs. 17 (31), p=0.313	14 (56) vs. 17 (68), p=38
Arterial hypertension	105 (77) vs. 90 (67), p=NR	68 (94.4) vs. 36 (94.7), p=0.74	44 (82) vs. 44 (82), p=0.866	15 (60) vs. 17 (68), p=0.56
Family history CAD	NR	13 (18.1) vs. 11 (29.0), p=0.17	NR	NR
Hyper-/Dyslipidemia	108 (79) vs. 102 (76), p=NR	59 (81.9) vs. 27 (71.1), p=0.14	42 (78) vs. 39 (72), p=0.485	15 (60) vs. 16 (64), p=0.77
History of smoking	NR	11 (15.3) vs. 6 (15.8), p=0.71	23 (43) vs. 26 (48), p=0.772	1 (4) vs. 0 (0), p=0.5
BMI, kg/m <sup>2</sup>	NR	28.1 ± 4.1 vs. 27.2 ± 3.5, p=0.27	NR	NR
Unstable angina, n (%)	26 (19) vs. 31 (23)	3 (4.2) vs. 1 (2.6), p=1.0	20 (37) vs. 22 (41), p=1.0	NR
Stable angina, n (%)	111 (81) vs. 103 (77)	69 (95.8) vs. 37 (97.4), p=1.0	34 (63) vs. 32 (59), p=NR	NR

Author, year, reference number	Byrne (2013) [12]	Rittger (2012) [7]	Scheller (2012) [3]	Habara (2011) [8]
Target lesion, n (%)	I vs. C, p=NR	I vs. C	I vs. C, p=0.611	I vs. C, p=0.22
LAD	59 (34) vs. 52 (33)	24 (33.3) vs. 16 (39.0), p=0.36	23 (43) vs. 25 (46)	16 (64) vs. 11 (44)
LCX	54 (31) vs. 56 (35)	23 (32.0) vs. 3 (4.9), <b>p=0.005</b>	13 (24) vs. 12 (22)	2 (8) vs. 6 (24)
RCA	59 (34) vs. 52 (33)	25 (34.7) vs. 19 (46.3), p=0.12	18 (33) vs. 17 (32)	7 (28) vs. 8 (32)
Single-vessel disease, n (%)	8 (6) vs 7 (5)	NR	I 9 (17) vs. C 13 (24), p=NR	NR
Multi-vessel disease, n (%)	129 (94) vs. 127 (95)	NR	I 45 (83) vs. C 41 (76), p=NR	NR
Classification of ISR <sup>3</sup> , n (%)	I vs. C, p=n.s.	I vs. C	I vs. C, p=0.377	I vs. C, p=0.67
Type I	119 (69) vs. 105 (66)	47 (65.3) vs. 25 (65.8), p=0.2	11 (20) vs. 13 (25)	13 (52) vs. 16 (64)
Type II	44 (26) vs. 45 (28)	25 (34.7) vs. 13 (34.2), p=0.41	26 (48) vs. 25 (46)	9 (36) vs. 8 (32)
Type III	3 (2) vs. 1 (1)	0	11 (20) vs. 14 (26)	3 (12) vs. 1 (4)
Type IV	6 (3) vs. 9 (6)	0	6 (11) vs. 2 (4)	0 (0) vs. 0 (0)
Primary endpoint	diameter stenosis in the in-segment area at 6 to 8 months	late lumen loss (LLL) at 6 months	LLL at 6 months	LLL at 6 months
Follow-up (months)	- angiographic follow-up at 6 to 8 months - clinical follow-up at 12 months	- angiographic follow-up in 86 % of pts at 6±1 months - clinical follow-up at 6 months	- angiographic follow-up at 6 months - clinical follow-up at 12 months, 2 and 5 yrs; 5-yr data shown in this table	- angiographic follow-up at 6 months - clinical follow-up at 6 months
Loss to follow-up, n (%)	- for angiographic outcomes at 6 to 8 mo: I 147 (85.5) of 172 lesions vs. C 127 (79.3) of 160 lesions - for clinical outcomes at 12 mo: I 1(1) vs. C 5(4)	- for angiographic outcomes at 6 mo: I 8 (11.1) vs. C 7 (18.4) - for clinical outcomes at 6 mo: I 0 vs. C 0	- for angiographic outcomes at 6 mo: I 7 (12.9) vs. C 5 (9.2) - for clinical outcomes at 5-yrs: I 10 (18.5) vs. C 22 (40.7)	- for angiographic outcomes at 6 mo: I 2 (8) vs. C 1 (4) - for clinical outcomes at 6 mo: I 0 vs. C 0
<b>Outcomes (I vs. C)</b>				
<b>Efficacy clinical endpoints</b>				
AP symptom relief, n (%)	NR	NR	NR	NR
Avoidance of CABG, n (%)	NR	NR	NR	NR
Target lesion revascularization, n (%)	30 (22.1) vs. 56 (43.5), <b>p&lt;0.0001</b> <sup>4</sup>	11 (15.3) vs. 14 (36.8), <b>p=0.005</b>	5 (9.3) vs. 21 (38.9) <sup>5</sup> OR 0.16 (95 % CI 0.055; 0.468) <b>p=0.004</b>	1 (4.3) vs. 10 (41.7), <b>p=0.003</b> <sup>6</sup>
Quality of life	NR	NR	NR	NR

<sup>3</sup> ISR classified as focal (type I, ≤10mm in length), diffuse (type II, >10mm in length), proliferative (type III, >10mm in length and extending outside the stent), or totally occluded (type IV) according to the Mehran classification [15].

<sup>4</sup> Target lesion revascularisation = revascularisation procedure involving the target lesion because of luminal renarrowing with symptoms or objective signs of ischaemia at 1 year follow-up

<sup>5</sup> Target lesion revascularisation = any repeat percutaneous coronary intervention or aortocoronary bypass surgery due to restenosis

<sup>6</sup> Target lesion revascularisation = percutaneous reintervention or coronary artery bypass graft surgery involving the target lesion

Author, year, reference number	Byrne (2013) [12]	Rittger (2012) [7]	Scheller (2012) [3]	Habara (2011) [8]
Overall mortality, n (%)	3 (2.2) vs. 7 (5.3), $p=0.17$	NR	5 (9.3) vs. 8 (14.8) OR 0.59 (95 % CI 0.179; 1.924) $p=0.938$	NR
<b>Efficacy angiographic endpoints</b>				
Late lumen loss <sup>7</sup> , mm	$0.37 \pm 0.59$ vs. $0.7 \pm 0.69$ , <b><math>p &lt; 0.0001</math></b>	$0.43 \pm 0.61$ vs. $1.03 \pm 0.77$ , <b><math>p &lt; 0.001</math></b>	$0.14 \pm 0.46$ vs. $0.81 \pm 0.79$ , <b><math>p = 0.001</math></b>	$0.17 \pm 0.45$ vs. $0.72 \pm 0.56$ , <b><math>p = 0.001</math></b>
Binary restenosis rate of target lesion, n (%)	39 (27) vs. 72 (57), <b><math>p &lt; 0.0001</math></b> <sup>8</sup>	17.2 vs. 58.1, <b><math>p &lt; 0.001</math></b>	3 (6) vs. 24 (49), <b><math>p = 0.001</math></b>	2 (8.7) vs. 15 (62.5), <b><math>p = 0.0001</math></b> <sup>9</sup>
<b>Safety</b>				
MACE, n (%)	32 (23.5) vs. 61 (46.2) <sup>10</sup> , <b><math>p &lt; 0.0001</math></b>	12 (16.7) vs. 19 (50.0), <b><math>p &lt; 0.001</math></b> <sup>11</sup>	15 (27.8) vs. 32 (59.3) OR 0.26 (95 % CI 0.118; 0.592) <b><math>p = 0.009</math></b> <sup>12</sup>	4 % vs. 40 % <sup>13</sup>
Cardiac death, n (%)	NR	1 (1.4) vs. 4 (10.5), <b><math>p = 0.048</math></b>	NR	0 vs. 0
Non-cardiac death, n (%)	NR	0 vs. 1 (2.6 %) from septicemia	NR	0 vs. 0
Myocardial infarction, n (%)	3 (2.1) vs. 2 (1.5), $p=0.7$	0 (0) vs. 1 (2.6), <b><math>p = 0.035</math></b>	5 (9.3) vs. 8 (14.8) OR 0.59 (95 % CI 0.179; 1.924), $p=0.51$	0 vs. 0
Stroke, n (%)	NR	NR	5 (9.3) vs. 5 (9.3) OR 1.0 (95 % CI 0.272; 3.674) $P=1.0$	NR
Stent thrombosis, n (%)	1 (0.7) vs. 0 <sup>14</sup> , $p=0.31$	- definite: 0 vs. 0 - possible: 1 (1.4) vs. 4 (10.5), <b><math>p = 0.048</math></b>	0 vs. 0	0 vs. 0
Serious AE, n (%)	NR	NR	NR	NR

Significant  $p$ -values ( $p < 0.05$ ) are in bold.

Abbreviations: AE, adverse events; n, number; pts, patients; yrs, years; vs., versus; n.s., not statistically significant; NR, not reported; BMS, bare metal stent; CAD, coronary artery disease; BMI, body mass index; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; RCA, right coronary artery; MACE, major adverse cardiac events; ISR, in-stent restenosis; OR, odds ratio; AP, angina pectoris; CABG, coronary artery bypass graft; CI, confidence interval; PCB, paclitaxel-coated balloon; UCB, uncoated balloon; mm, millimetre; I, intervention; C, control; RCT, randomised controlled trial; mo, months

<sup>7</sup> Late lumen loss = difference btw the minimal luminal diameter of the target lesion after dilation and at 6 months

<sup>8</sup> In-segment binary restenosis defined as stenosis of at least 50% diameter in the in-segment area at follow-up

<sup>9</sup> In-segment binary restenosis

<sup>10</sup> Death, myocardial infarction, or target lesion revascularisation

<sup>11</sup> MACE was defined as a composite of cardiac death, myocardial infarction attributed to the target vessel and target lesion revascularisation

<sup>12</sup> MACE was defined as a composite of death, myocardial infarction, target lesion revascularisation and stroke

<sup>13</sup> MACE was defined as a composite of all-cause death, nonfatal repeat acute myocardial infarction, target lesion revascularisation

<sup>14</sup> definite stent thrombosis defined according to the Academic Research Consortium criteria [16].

Tabelle 4.1-2: Results from a randomised controlled trial  
 comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stent in in-stent restenosis

Author, year, reference number	Byrne (2013) [12]	Unverdorben (2009) [6]
Country	Germany	Germany
Sponsor	Deutsches Herzzentrum, Germany	B. Braun AG/Germany
Intervention (I)/Product	PCB/SeQuent® Please (B. Braun, Melsungen, Germany)	PCB/SeQuent® Please (B. Braun, Melsungen, Germany)
Comparator (C)	paclitaxel-eluting stent/Taxus Liberté (Boston Scientific, Natick, MA, USA)	paclitaxel-coated Taxus Liberté drug-eluting stent (DES)
Study design	multicenter, open-label RCT, 3 centers, 3 study arms (DEB vs. UCB vs. DES) the comparison of DEB vs. DES is depicted in this table; the comparison of DEB vs. UCB is shown in table 1.4-1	multicenter, non-blinded RCT, 10 centers PEPCAD II trial
Number of pts	268 DEB (I) 137 pts/172 lesions DES (C) 131 pts/168 lesions	131 I 66 pts C 65 pts
Inclusion criteria	pts ≥18 years of age, restenosis after any limus-eluting stent (limus-eluting stent: DES eluting sirolimus or its analogues, everolimus and zotarolimus), ischaemic symptoms or evidence of myocardial ischaemia, restenosis of at least 50 % in a native vessel DES or proximal or distal margins; vessel diameter 2.75±0.05 to 2.8±0.49	pts ≥18 years of age; clinical evidence of stable or unstable angina or abnormal functional study and exhibited single restenosis in a BMS, diameter stenosis ≥70 % and ≤22 mm in length, vessel diameter 2,5-3,5 mm
Mean age of patients (yrs)	I 67.6±10.4 vs. C 68.8±10.0, p=NR	I 64.6±9.7 vs. C 65.1±8.7, p=NR
Male, n (%)	I 105 (77) vs. C 88 (67), p=NR	I 48 (72.7) vs. C 50 (76.9), p=NR
Cardiac risk factors, n (%)	I vs. C	I vs. C, p=NR
Diabetes mellitus	56 (41) vs. 61 (47), p=NR	22 (33.3) vs. 17 (26.2)
Arterial hypertension	105 (77) vs. 101 (77), p=NR	53 (80.3) vs. 54 (83.1)
Family history CAD	NR	NR
Hyper-/Dyslipidemia	108 (79) vs. 103 (79), p=NR	52 (74.8) vs. 46 (70.7)
History of smoking	NR	16 (24.2) vs. 15 (23.1)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	NR	NR
Unstable angina, n (%)	26 (19) vs. 22 (17)	21 (31.8) vs. 12 (18.5)
Stable angina, n (%)	111 (81) vs. 109 (83)	45 (68.2) vs. 53 (81.5)
Target lesion, n (%)	I vs. C, p=NR	I vs. C, p=NR
LAD	59 (34) vs. 50 (30)	20 (30.3) vs. 28 (43.1)
LCX	54 (31) vs. 61 (36)	24 (36.4) vs. 19 (29.2)
RCA	59 (34) vs. 56 (33)	22 (33.3) vs. 17 (26.2)
Single-vessel disease, n (%)	8 (6) vs. 9 (7)	I 19 (28.8) vs. C 23 (35.4), p=NR
Multi-vessel disease, n (%)	129 (94) vs. 122 (93)	I 47 (71.2) vs. C 42 (64.6), p=NR
Classification of ISR <sup>15</sup> , n (%)	I vs. C, p=n.s.	I vs. C, p=NR
Type I	119 (69) vs. 110 (65)	31 (47.0) vs. 25 (38.5)
Type II	44 (26) vs. 49 (29)	20 (30.3) vs. 26 (40.0)
Type III	3 (2) vs. 3 (2)	14 (21.2) vs. 12 (18.5)
Type IV	6 (3) vs. 6 (4)	1 (1.5) vs. 2 (3.1)

<sup>15</sup> ISR classified as focal (type I, ≤10mm in length), diffuse (type II, >10mm in length), proliferative (type III, >10mm in length and extending outside the stent), or totally occluded (type IV) according to the Mehran classification [15].

Author, year, reference number	Byrne (2013) [12]	Unverdorben (2009) [6]
Primary endpoint	Non-inferiority of DEB vs DES for diameter stenosis in the in-segment area at 6 to 8 months	LLL at 6 months
Follow-up (months)	- angiographic follow-up at 6 to 8 months - clinical follow-up at 12 months	- angiographic follow-up in 89 % of pts at 6±1 months - clinical follow-up at 6 and 12 months
Loss to follow-up, n (%)	- for angiographic outcomes at 6 to 8 mo: I 147 (85.5) of 172 lesions vs. C 142 (85.5) of 168 lesions - for clinical outcomes at 12 mo: I 1(1) vs. C 4 (3)	- for angiographic outcomes at 6 mo: I 9 (13.6) vs. C 6 (9.2)
<b>Outcomes (I vs. C)</b>		
<b>Efficacy clinical endpoints</b>		
AP symptom relief, n (%)	NR	NR
Avoidance of CABG, n (%)	NR	NR
Target lesion revascularization, n (%)	30 (22.1) vs. 17 (13.5), p=0.09 <sup>16</sup>	4 (6.3) vs. 10 (15.4), p=0.15 <sup>17</sup>
Quality of life	NR	NR
Overall mortality, n (%)	3 (2.2) vs. 6 (4.6), p=0.27	2 (3.0) vs. 3 (4.6), p=0.98
<b>Efficacy angiographic endpoints</b>		
Late lumen loss <sup>18</sup> , mm	0.37±0.59 vs. 0.34±0.61, NA	0.19±0.39 vs. 0.45±0.68, <b>p=0.01</b>
Binary restenosis rate of target lesion, n (%)	39 (27) vs. 34 (24), p=0.61 <sup>19</sup>	4 (7) vs. 10 (16.9), p=0.17
<b>Safety</b>		
MACE, n (%)	32 (23.5) vs. 25 (19.3) <sup>20</sup> , p=0.5	5 (7.6) vs. 11 (16.9) <sup>21</sup> , p=0.17
Cardiac death, n (%)	NR	1 (1.5) vs. 0 (0), p=0.99
Non-cardiac death, n (%)	NR	1 (1.5) vs. 3 (4.6), p=0.6
Myocardial infarction, n (%)	3 (2.1) vs. 3 (2.4), p=0.92	0 (0) vs. 1 (1.5), p=0.99
Stroke, n (%)	NR	NR
Stent thrombosis, n (%)	1 (0.7) vs. 0 <sup>22</sup> , p=0.31	0 vs 0
Serious AE, n (%)	NR	25 in 19 pts (28.9 % of pts) vs. 33 in 22 pts (33.8 % of pts)

Significant p-values (p<0.05) are in bold.

Abbreviations: AE, adverse events; n, number; pts, patients; yrs, years; vs., versus; NR, not reported; NA, not applicable; CAD, coronary artery disease; BMI, body mass index; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; RCA, right coronary artery; MACE, major adverse cardiac events; ISR, in-stent restenosis; AP, angina pectoris; CABG, coronary artery bypass graft; RCT, randomised controlled trial; BMS, bare-metal stent; DES, drug-eluting stent; I, intervention; C, control; mo, month

<sup>16</sup> Target lesion revascularisation = revascularisation procedure involving the target lesion because of luminal renarrowing with symptoms or objective signs of ischaemia at 1 year follow-up

<sup>17</sup> Target lesion revascularisation = percutaneous reintervention or coronary-artery bypass grafting involving the target lesion

<sup>18</sup> Late lumen loss = difference btw the minimal luminal diameter of the target lesion after dilation and at 6 months

<sup>19</sup> In-segment binary restenosis defined as stenosis of at least 50% diameter in the in-segment area at follow-up

<sup>20</sup> Death, myocardial infarction, or target lesion revascularisation

<sup>21</sup> MACE was defined as a composite of cardiac death, myocardial infarction, target lesion revascularisation and stent thrombosis

<sup>22</sup> definite stent thrombosis defined according to the Academic Research Consortium criteria [16].

*Tabella 4.1-3: Results from a randomised controlled trial comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stent in small coronary vessels*

Author, year, reference number	Cortese (2010) [4]
Country	Italy
Sponsor	NR
Intervention (I)/Product	paclitaxel-coated balloon coronary angiography/Dior PCB (Eurocor, Bonn, Germany)
Comparator (C)	drug-eluting stent (DES) implantation/TAXUS Libertè DES (Boston Scientific Corporation, Natick, MA, US)
Study design	single-center RCT PICCOLETO study
Number of pts	60 pts <sup>23</sup> I 29 pts C 31 pts
Inclusion criteria	pts ≥18 years of age; stable or unstable angina; clinical indication for PCI of at least one small coronary artery (diameter ≤2.75 mm)
Mean age of patients (yrs)	I 68 ± 9 vs. C 67 ± 10, p=0.67
Male, n (%)	I 22 (78.6) vs. C 22 (75.9), p=.081
Cardiac risk factors, n (%)	I vs. C
Diabetes mellitus	13 (37.9) vs. 11 (46.4), p=0.51
Arterial hypertension	21 (75) vs. 20 (70.8), p=0.61
Family history CAD	NR
Hyper-/Dyslipidemia	17 (60.7) vs. 13 (54.2), p=0.23
History of smoking	NR
BMI, kg/m <sup>2</sup>	NR
Unstable angina, n (%)	NR
Stable angina, n (%)	13 (46.4) vs. 13 (44.8), p=0.9
Target lesion, n (%)	I vs. C
LAD	15 (53.6) vs. 15 (51.7), p=0.89
LCX	5 (17.9) vs. 3 (10.4), p=0.41
RCA	8 (28.5) vs. (37.9), p=0.45
Single-vessel disease, n (%)	I 12 (39.3) vs. C 12 (34.5), p=NA
Multi-vessel disease, n (%)	I 17 (60.7) vs. C 19 (65.5), p=0.7
Primary endpoint	per cent diameter stenosis of the culprit lesion at 6 months
Follow-up (months)	- angiographic follow-up at 6 months - clinical follow-up at 9 months
Loss to follow-up, n (%)	- for angiographic outcomes at 6 mo and clinical outcomes at 9 mo: I 1 (3.5) vs. C 2 (6.5)
<b>Outcomes (I vs. C)</b>	
<b>Efficacy clinical endpoints</b>	
AP symptom relief, n (%)	NR
Avoidance of CABG, n (%)	NR
Target lesion revascularization, n (%)	9 (32.1) vs. 3 (10.3), p=0.15
Quality of life	NR
Overall mortality, n (%)	1 (3.6) vs. 1 (3.5), p=0.98

<sup>23</sup> Enrolment was prematurely stopped for evident superiority of one study group in the interim analysis. Originally, it was planned to enroll a total of 80 pts.

Author, year, reference number	Cortese (2010) [4]
<b>Efficacy angiographic endpoints</b>	
Late lumen loss, mm	NR
Binary restenosis rate of target lesion, n (%)	9 (32.1) vs. 3 (10.3), <b>p=0.043</b>
<b>Safety</b>	
MACE <sup>24</sup> , n (%)	10 (35.7) vs. 4 (13.8), p=0.054
Cardiac death, n (%)	0 vs. 0, p=0.97
Non-cardiac death, n (%)	1 (3.6) from intracranial haemorrhage vs. 1 (3.5) from liver malignancy, p=0.98
Myocardial infarction, n (%)	1 (3.6) vs. 0 (0), p=0.3
Stroke, n (%)	NR
Stent thrombosis, n (%)	0 vs. 0, p=0.97
Serious AE, n (%)	NR

Significant p-values (p<0.05) are in bold.

Abbreviations: AE, adverse events; n, number; pts, patients; yrs, years; mo, months; vs., versus; NR, not reported; NA, not available; DES, drug-eluting stent; CAD, coronary artery disease; BMI, body mass index; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; RCA, right coronary artery; MACE, major adverse cardiac events; RCT, randomised controlled trial; AP, angina pectoris; CABG, coronary artery bypass graft; PCB, paclitaxel-coated balloon; DES, drug-eluting stent; mo, months; I, intervention; C, control

Tabelle 4.1-4: Results from a randomised controlled trial comparing drug-eluting balloon angioplasty plus bare metal stent with uncoated balloon angioplasty plus drug-eluting stent in de-novo lesions

Author, year, reference number	Ali (2011) [5]
Country	Germany, Malaysia, Thailand
Sponsor	Clinical Research Institute was compensated; MB and MU are employees of B. Braun
Intervention (I)/Product	SeQuent™ Please PCB + Coroflex Blue™ BMS (B. Braun, Melsungen, Germany)
Comparator (C)	UCB + TAXUS Libertè DES (Boston Scientific, Inc., Natick, MA, US)
Study design	multi-center RCT, phase-II pilot study PEPCAD IV DM study
Number of pts	84 <sup>25</sup> I 45 C 39
Inclusion criteria	history of diabetes mellitus of at least one year with HbA1c≤10 % for six months preceding enrolment; stable or unstable angina pectoris; eligible for coronary revascularisation; de-novo coronary artery stenosis of ≥70 % or ≥50 %; reference diameter 2.5-3.3 mm and lesion length of 10-22 mm
Mean age of patients (yrs)	I 62.9±8.1 vs. 58.4±9.8, <b>p=0.03</b>
Male, n (%)	I 31 (68.9) vs. C 33 (84.6), p=0.12
Cardiac risk factors, n (%)	I vs. C
Diabetes mellitus	45 (100) vs. 39 (100), p=1.0
Arterial hypertension	42 (93.3) vs. 29 (74.4), <b>p=0.03</b>
Family history CAD	NR
Hyper-/Dyslipidemia	37 (82.2) vs. 26 (66.7), p=0.13
History of smoking	22 (48.9) vs. 18 (26.2); p=n.s.
BMI, kg/m <sup>2</sup>	NR

<sup>24</sup> MACE was defined as death, new ST elevation myocardial infarction and target lesion revascularisation

<sup>25</sup> Study was prematurely terminated for slow enrolment. Originally, it was planned to enrol a total of 128 patients (64 pts per group).

Author, year, reference number	Ali (2011) [5]
Unstable angina, n (%)	8 (17.8) vs. 2 (5.1), <b>p=0.09</b>
Stable angina, n (%)	37 (82.2) vs. 37 (94.9), p=NR
Target lesion, n (%)	I vs. C
LAD	18 (40.0) vs. 19 (48.7), p=n.s.
LCX	10 (22.2) vs. 8 (20.5), p=n.s.
RCA	17 (37.8) vs. 12 (30.8), p=n.s.
Single-vessel disease, n (%)	15 (33.3) vs. 22 (56.4), <b>p=0.07</b>
Multi-vessel disease, n (%)	30 (66.7) vs. 17 (43.6), <b>p=0.07</b>
Primary endpoint	in-segment LLL
Follow-up (months)	9 months
Loss to follow-up, n (%)	- for angiographic outcomes at 6 months: I 6 (13.3) vs. C 3 (7.7)
<b>Outcomes (I vs. C)</b>	
<b>Efficacy clinical endpoints</b>	
AP symptom relief, n (%)	NR
Avoidance of CABG, n (%)	NR
Target lesion revascularization, n (%)	3 (8.9) vs. 4 (10.3), p=0.84
Quality of life	NR
Overall mortality, n (%)	3 (6) vs. 0 (0), p=0.29
<b>Efficacy angiographic endpoints</b>	
Late lumen loss <sup>26</sup> , mm	- in-segment: 0.37±0.59 vs. 0.35 vs. 0.63, p=0.91 - in-stent: 0.51±0.61 vs. 0.53±0.67, p=0.87
Binary restenosis rate of target lesion <sup>27</sup> , n (%)	5 (12.8) vs. 4 (11.1), p=0.89
<b>Safety</b>	
MACE <sup>28</sup> , n (%)	6 (13.3) vs. 6 (15.4), p=0.96
Cardiac death, n (%)	2 (4.4) vs. 0 (0), p=0.54
Non-cardiac death, n (%)	1 (2.2) vs. 0 (0), p=0.94
Myocardial infarction, n (%)	1 (2.2) <sup>29</sup> vs. 1 (2.6) <sup>30</sup> , p=0.54
Stroke, n (%)	NR
Stent thrombosis, n (%)	0 (0) vs. 1 (2.6), p=0.94
Serious AE, n (%)	NR

Significant p-values ( $p < 0.05$ ) are in bold.

Abbreviations: AE, adverse events; n, number; pts, patients; yrs, years; vs., versus; n.s., not statistically significant; NR, not reported; BMS, bare metal stent; CAD, coronary artery disease; BMI, body mass index; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; RCA, right coronary artery; MACE, major adverse cardiac events; AP, angina pectoris; CABG, coronary artery bypass graft; I, intervention; C, control; PCB, paclitaxel-eluting balloon; DES, drug-eluting stent; UCB, uncoated balloon; BMS, bare-metal stent, RCT, randomised controlled trial

<sup>26</sup> Late lumen loss is defined as difference between the post-procedure and follow-up lumen diameter

<sup>27</sup> Binary restenosis is defined as diameter stenosis of >50% at follow-up angiography

<sup>28</sup> Target lesion revascularisation, myocardial infarction, stent thrombosis or cardiac death

<sup>29</sup> Myocardial infarction due to occlusion of a non-target vessel

<sup>30</sup> Myocardial infarction due to occlusion of a target vessel

#### 4.1.1 In-Stent Restenose

##### PTCA mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter versus PTCA mit unbeschichtetem Ballonkatheter

Insgesamt konnten 4 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit medikamentenbeschichtetem Ballonkatheter im Vergleich zur Dilation mit unbeschichtetem Ballonkatheter bei In-Stent-Restenosen mit insgesamt 539 (Intervention 288 vs. Kontrolle 251) PatientInnen eingeschlossen werden. Eine der 4 Studien verglich sowohl DEB vs. UCB als auch DEB vs. DES [12]; der Vergleich DEB (n=137) vs. UCB (n=134) wird in diesem Abschnitt dargestellt und der Vergleich DEB vs. DES (n=131) ist nachfolgend im zusammenfassenden Absatz zu PTCA mit DEB vs. DES inkludiert. Die In-Stent Restenosen waren maximal 30 mm lang und betrafen Gefäße mit einem Durchmesser von 2,5 mm bis 3,5 mm.

Das durchschnittliche Alter der PatientInnen war 65-70 und 64-69 Jahre in der Interventions- und Vergleichsgruppe, respektive. Generell wurden mehr Männer als Frauen in den Studien eingeschlossen mit 72-78 % in den Interventionsgruppen und 57-96 % in den Vergleichsgruppen. Der Anteil der DiabetikerInnen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe machte 17-56 % vs. 31-68 % aus, derjenigen mit Hyperlipidämie belief sich auf 60-82 % vs. 64-76 %, einen hohen Blutdruck hatten 60-94 % vs. 68-95 % und der Anteil der RaucherInnen betrug 4-43 % vs. 0-48 % in den Interventions- und Kontrollgruppen, respektive. Rund 4-37 % (DEB-Gruppe) vs. 3-41 % (UCB-Gruppe) der StudienteilnehmerInnen litten an einer instabilen AP-Symptomatik.

Primärer Studienendpunkt war in drei Studien der Surrogatparameter late lumen loss nach 6 Monaten Follow-up [3, 7, 8]. In drei RCTs waren nach 6 Monaten 8-13 % der TeilnehmerInnen in der Interventionsgruppe und 4-18 % der PatientInnen in der Kontrollgruppe lost to follow-up. Eine Studie mit 108 TeilnehmerInnen berichtete klinische Parameter im 5-Jahres Follow-up, wobei in der DEB-Gruppe 19 % und in der UCB-Gruppe 41 % der PatientInnen nach 5 Jahren lost to follow-up waren [3]. Primärer Studienendpunkt der drei-armigen ISAR DESIRE III Studie war In-Stent Diameterstenose, welche mit 38 % in der Interventionsgruppe nach 6-8 Monaten Follow-up signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe mit 54 %. Im Gegensatz zu den anderen RCTs berichten Byrne et al. (2013) nicht die Anzahl der PatientInnen lost-to follow-up zum Zeitpunkt des angiographischen Follow-ups, sondern die Anzahl der Zielläsionen mit 15 % vs. 21 % in der Interventions- und Kontrollgruppe respektive. Über alle drei Studiengruppen hinweg waren 16 % der PatientInnen lost-to follow-up, wobei kein signifikanter Gruppenunterschied erkennbar war [12].

Das Evidenzprofil der Wirksamkeit und Sicherheit medikamentenfreisetzender Ballonkatheter im Vergleich zur Dilation mit unbeschichteten Ballonkathetern zur Behandlung von In-Stent Restenosen befindet sich in Tabelle 5-1.

**3 RCTs:**  
**DEB 151 vs. UCB 117**

**ISR max. 30 mm lang,**  
**Gefäßdurchmesser**  
**2,5-3,5 mm**

**65-70 J vs. 64-69 J**

**Männer vs. Frauen:**  
**72-78 % vs. 57-96 %**

**Diabetes:**  
**17-56 % vs. 31-68 %**

**instabile AP:**  
**4-37 % vs. 3-41 %**

**primärer**  
**Studienendpunkt =**  
**Surrogatendpunkt LLL**

**loss to follow-up nach**  
**5 J: 19 % vs. 41 %**

## Wirksamkeit

### *Linderung einer AP-Symptomatik*

**keine Evidenz** Zur Linderung einer AP-Symptomatik liegt keine Evidenz vor.

### *Vermeidung einer CABG*

**keine Evidenz** Zur Vermeidung einer koronaren Bypass-Operation liegt keine Evidenz vor.

### *In-Segment Revaskularisation*

**signifikant geringer  
nach DEB als nach UCB  
nach 6 und 12 Mo und  
5 Jahren**

In allen 4 RCTs (539 PatientInnen) war die Revaskulationsrate des Zielgefäßes in der Interventionsgruppe statistisch signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe [3, 7, 8]. Habara et al. und Rittger et al. berichten eine Revaskularisationsrate von 4,3-15,3 % bzw. 36,8-41,7 % nach 6 Monaten in der Interventions- und Kontrollgruppe, respektive [7, 8]. Die Revaskularisationsrate nach 12 Monaten Follow-up war 22,1 % bzw. 43,5 % und nach dem 5-Jahres Follow-up 9,3 % bzw. 38,9 % in der DEB-Gruppe im Vergleich zur UCB-Gruppe [3].

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

**keine Evidenz** Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

### *Gesamtmortalität*

**keine Evidenz nach 6 Mo  
kein Gruppenunterschied  
nach 12 Monaten und  
5 Jahren**

Für die Gesamtmortalität nach 6 Monaten liegt keine Evidenz vor. Byrne et al. [12] berichten nach 12 Monaten insgesamt 10 Todesfälle. Der Gruppenunterschied war mit 3 (2,2 %) Verstorbenen in der Interventionsgruppe und 7 (5,3 %) in der Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant [12]. Scheller et al. [3] berichten in einem RCT mit 108 PatientInnen keinen Gruppenunterschied in der 5-Jahres Mortalität: OR 0,59 (95 % CI 0,179; 1,924, p=0,938) mit insgesamt 13 Verstorbenen (I 5 vs. C 8).

## Sicherheit

### *MACE*

**nach 6 und 12 Monaten  
und 5 Jahren signifikant  
geringer in DEB  
als in UCB**

Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse traten in zwei RCTs nach 6 Monaten statistisch signifikant häufiger in der Kontrollgruppe (40-50 %) als in der Interventionsgruppe (4-16,7 %) auf [7, 8]. Auch nach 12 Monaten waren MACE signifikant häufiger in der Kontrollgruppe (46,2 %) als in der Interventionsgruppe (23,5 %) [12]. Scheller et al. geben an, dass MACE (I 27,8 % vs. C 59,3 %, p=0,009) hauptsächlich durch die Revaskularisation der Zielläsion zustande kam. Die AutorInnen errechneten eine OR von 0,26 nach 5 Jahren zugunsten der PTCA mit DEB, welche statistisch signifikant war [3].

### *Tod kardialer Ursache*

**DEB vs. UCB  
0-1,4 % vs. 0-10,5 %  
nach 6 Mo**

**keine Evidenz nach 12  
Monaten oder 5 Jahren**

In 2 RCTs mit 160 PatientInnen starben innerhalb von 6 Monaten 0-1,4 % der PatientInnen in der Interventionsgruppe sowie 0-10,5 % derjenigen in der Kontrollgruppe aufgrund einer kardialen Ursache [7, 8]; in einer Studie war der Unterschied zwischen den Gruppen signifikant [7]. Zur Häufigkeit von Todesfällen aufgrund einer kardialen Ursache nach 12 Monaten [12] oder nach 5 Jahren liegt keine Evidenz vor [3].

**Myokardinfarkt**

Insgesamt erlitt von 160 PatientInnen in 2 RCTs [7, 8] 1 PatientIn aus der Kontrollgruppe einen Myokardinfarkt nach 6 Monaten Follow-up. Dieser Myokardinfarkt bezieht sich auf das Zielgefäß der Koronarangioplastie [7]. Scheller et al. berichten nach 5 Jahren 9,3 % Myokardinfarkte in der Interventionsgruppe und 14,8 % in der Kontrollgruppe ohne signifikanten Gruppenunterschied [3].

**MCI – 1 PatientIn der UCB-Gruppe nach 6 Mo**

**DEB vs. UCB nach 5 J:  
9,3 % vs. 14,8 %**

**Stent Thrombose**

In 3 von 4 RCTs konnten keine definitive Stent-Thrombosen definiert nach den Kriterien des Academic Research Consortium [17] während der Studienlaufzeit von 6 Monaten bis 5 Jahren festgestellt werden. Byrne et al. [12] berichteten 1 definitive Stent Thrombose in der Interventionsgruppe. 5 mögliche Stent-Thrombose (I 1 (1,4 %) vs. C4 (10,5 %) werden von Rittger et al. (2012) [7] berichtet.

**1 definitiven  
und 5 mögliche  
Stent-Thrombosen**

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach 6 und 12 Monaten bzw. 5 Jahren liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**

**PTCA mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter versus medikamentenfreisetzender Gefäßprothese**

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des medikamentenfreisetzenden Ballonkatheters im Vergleich zum medikamentenfreisetzenden Stent bei PatientInnen mit In-Stent Restenose wurde 2 RCTs mit 399 PatientInnen (I 203 vs. C 196 PatientInnen) eingeschlossen. Die ISR waren max. 22 mm lang und betrafen Gefäße mit einem Durchmesser von 2,5 mm bis 3,5 mm. Die PatientInnen waren durchschnittlich 65-69 Jahre alt, 67-77 % der Studienpopulation waren Männer. Der Anteil der DiabetikerInnen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe machte 33-41 % vs. 26-47 % aus, derjenigen mit Hyperlipidämie belief sich auf 75-79 % vs. 71-79 %, einen hohen Blutdruck hatten 77-80 % vs. 77-83 % und der Anteil der RaucherInnen betrug 24 % vs. 23 % in den Interventions- und Kontrollgruppen, respektive. Die Häufigkeit der Angina pectoris Beschwerden wurde nur in einer der beiden RCTs berichtet und belief sich auf 68,2 % der PatientInnen in der Interventionsgruppe im Vergleich zu 81,5 % in der Kontrollgruppe [6]. Die angiographische Untersuchung nach 6 [6] bzw. 6-8 [12] Monaten Follow-up wurde insgesamt bei 84-88 % der PatientInnen durchgeführt.

**2 RCT: DEB (n=203)  
vs. DES Implantation  
(n=196)**

**ISR max. 22 mm lang,  
Gefäßdurchmesser  
2,5-3,5 mm**

**65-69 J, 67-77 % Männer  
Diabetes: 33,3-41 %  
vs. 26,2-47 %**

**instabile AP: 31,8 %  
vs. 18,5 %**

**Follow-up: 84-88 %**

Das Evidenzprofil der Wirksamkeit und Sicherheit medikamentenfreisetzender Ballonkatheter im Vergleich zu DES zur Behandlung von In-Stent Restenosen befindet sich in Tabelle 5-2.

**Wirksamkeit****Linderung einer AP-Symptomatik**

Zur Linderung einer AP-Symptomatik liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**

**Vermeidung einer CABG**

Zur Vermeidung einer koronaren Bypass-Operation liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**

### *In-Segment Revaskularisation*

**DEB vs. DES**  
**6,3-22,1 % vs. 13,5-15,4 %**

Die Revaskularisation des Zielgefäßes nach 12 Monaten liefert konträre Ergebnisse in den beiden eingeschlossenen RCTs. Während Unverdorben et al. [6] eine häufigere Revaskularisation des Zielgefäßes in der Kontrollgruppe (15,4 %) im Vergleich zur Interventionsgruppe (6,3 %) berichteten, zeigen Byrne et al. [12] mit 22,1 % Revaskularisationen in der Interventionsgruppe und 13,5 % in der Kontrollgruppe ein umgekehrtes Ergebnis. Der Gruppenunterschied ist in beiden Studien nicht statistisch signifikant. Unverdorben et al. berichten, dass 12 der 14 Revaskularisationen des Zielgefäßes auf rezidivierende Angina Pectoris zurückzuführen sind und je eine auf eine komplette Okklusion des Zielgefäßes bzw. einer langen Zielläsion eines Diabetikers.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

**keine Evidenz**

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

### *Gesamtmortalität*

**DEB vs. DES nach 12 Mo:**  
**5 vs. 9 Todesfälle**

Insgesamt sind nach 12 Monaten Follow-up 14 PatientInnen der Studienpopulation verstorben – 5 bzw. 9 in der Interventions- und Kontrollgruppe, respektive. Die Todesursachen waren bei einer PatientIn der DEB-Gruppe und bei allen 3 PatientInnen der DES-Gruppe nicht kardiologisch. Ein Patient in der Interventionsgruppe verstarb an Nierenversagen aufgrund von chronischem Herzversagen in der Unverdorben et al. Studie [6]. Byrne et al. [12] berichten keine Todesursachen.

### *Sicherheit*

#### *MACE*

**kein signifikanter Unterschied**

Die Studie zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse mit 7,6-23,5 % in der DEB-Gruppe vs. 16,9-19,3 % in der DES-Gruppe [6, 12].

#### *Tod kardialer Ursache*

**DEB vs. DES**  
**1,5 % vs. 0 %**

Nach 12 Monaten Follow-up trat 1 (1,5 %) Tod kardialer Ursache aufgrund von Herzversagen und Nierenversagen in der DEB-Gruppe auf, während in der Kontrollgruppe kein Todesfall verzeichnet wurde. In der ISAR DESIRE III Studie wurden keine Angaben zum Tod kardialer Ursache gemacht [12].

#### *Myokardinfarkt*

**7 (I 3 vs. C 4) MCI**

Insgesamt wurden 7 Myokardinfarkte berichtet – 3 in der Interventionsgruppe und 4 in der Kontrollgruppe [6, 12]. Ein Myokardinfarkt in der Kontrollgruppe trat während dem Eingriff aufgrund einer Okklusion eines Nebenastes auf [6].

#### *Stent Thrombose*

**2 Stent-Thrombosen**  
**DEB vs. DES**  
**1 vs. 1**

Bis zum Zeitpunkt des 12-monatigen klinischen Follow-up ereigneten sich zwei Stent-Thrombosen, je eine in der Interventions- und Kontrollgruppe der ISAR DESIRE III Studie [12]. In der zweiten Studie trat keine Stent-Thrombose auf [6].

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)

In der Interventionsgruppe wurden insgesamt 25 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 19 PatientInnen (28,9 %) beobachtet und in der Kontrollgruppe 33 SAE bei 22 PatientInnen (33,8 %) [6]. Byrne et al. [12] machen keine Angaben zu weiteren schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

**DEB vs. DES**  
**28,9 % vs. 33,8 %**

## 4.1.2 Small vessel disease

### PTCA mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter versus medikamentenfreisetzender Gefäßprothese

In der eingeschlossenen Studie (PICCOLETO study) zu PTCA mit DEB versus DES zur Behandlung von Stenosen in kleinen Koronargefäßen (Durchmesser  $\leq 2,75$  mm) wurden 60 PatientInnen (I 29 vs. C 31) mit einem durchschnittlichen Alter von 68 vs. 67 Jahren und einem Männeranteil von 79 % vs. 76 % in die DEB- bzw. DES-Gruppe rekrutiert. 37,9 % der PatientInnen in der Interventionsgruppe und 46,4 % in der Kontrollgruppe waren DiabetikerInnen. An Hypertonie litten 75 % bzw. 70,8 % und an Dyslipidämie 60,7 % bzw. 54,2 % der PatientInnen in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe, respektive.

**1 RCT zu DEB vs. DES:**  
**29 vs. 31 PatientInnen**

**SVD: Gefäßdurchmesser**  
**max. 2,75 mm**  
**Ø 68 J vs. 67 J**  
**79 % vs. 76 % Männer**

**Diabetes:**  
**37,9 % vs. 46,4 %**

Das Evidenzprofil der Wirksamkeit und Sicherheit von DEB im Vergleich zu DES zur Behandlung von Stenosen kleiner Koronargefäße befindet sich in Tabelle 5-3.

### Wirksamkeit

#### *Linderung einer AP-Symptomatik*

Zur Linderung einer AP-Symptomatik liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**

#### *Vermeidung einer CABG*

Zur Vermeidung einer koronaren Bypass-Operation liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**

#### *In-Segment Revaskularisation*

Bei 32,1 % der PatientInnen in der DEB-Gruppe und bei 10,3 % ( $p=0,15$ ) in der DES-Gruppe wurde innerhalb von 9 Monaten eine Revaskularisation der Zielläsion durchgeführt.

**DEB vs. DES:**  
**32,1 % vs. 10,3 %**

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**

#### *Gesamt mortalität*

Nach 9 Monaten Follow-up sind 2 PatientInnen, je eine/r in der Interventions- und Kontrollgruppe (3,6 % vs. 3,5 %) verstorben. Der/die PatientIn der Interventionsgruppe verstarb an einer intrakraniellen Blutung und in der Kontrollgruppe aufgrund einer Lebererkrankung.

**DEB vs. DES:**  
**3,6 % vs. 3,5 %**

## Sicherheit

### MACE

**DEB vs. DES:**  
**35,7 % vs. 13,8 %**

Insgesamt wurden 14 schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse in der Studienpopulation gemessen, jedoch ohne signifikanten Gruppenunterschied: 10 (35,7 %) in der Interventionsgruppe und 4 (13,8 %,  $p=0,054$ ) in der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis ist hauptsächlich auf die Revaskularisation des Zielgefäßes in der DEB-Gruppe zurückzuführen.

### Tod kardialer Ursache

**o nach 9 Mo** Bis zum 9-monatigen Follow-up ereignete sich kein Tod kardialer Ursache.

### Myokardinfarkt

**DEB vs. DES:**  
**3,6 % vs. 0 %**

In der Interventionsgruppe trat ein Herzinfarkt (3,6 %) in einem Gefäß, welches nicht in dieser Studie behandelt wurde, auf, während in der Kontrollgruppe kein Myokardinfarkt zu verzeichnen war

### Stent Thrombose

**o nach 9 Mo** Während der Studienbeobachtungszeit trat keine Stent-Thrombose in der Studienpopulation auf.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

**keine Evidenz** Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen liegt keine Evidenz vor.

## 4.1.3 De-novo Läsionen

### PTCA mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter plus unbeschichteter Gefäßprothese versus unbeschichteter Ballonkatheter plus medikamenten-freisetzender Gefäßprothese bei de-novo Läsionen

**DEB vs. DES**  
**bei de-novo Läsionen:**  
**45 vs. 39 PatientInnen**

**Läsion 10-22 mm lang,**  
**Gefäßdurchmesser**  
**2,5-3,5 mm**

**Diabetes 100 %**  
**63 J vs. 58 J**

**Lost-to Follow-up nach**  
**9 Mo: 13,3 % vs. 7,7 %**

Zur Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit DEB bei de-novo Läsionen konnte ein RCT mit 84 diabetischen PatientInnen (I 45 vs. C 39) mit einem mittleren Alter von 63 Jahren in der Interventionsgruppe bzw. 58 Jahren in der Kontrollgruppe eingeschlossen werden. Die de-novo Läsionen waren 10-22 mm lang und in Gefäßen mit einem Durchmesser von 2,5-3,5 mm lokalisiert. Die Risikofaktoren Hyperlipidämie, Rauchen und Hypertonie sowie eine instabile Angina pectoris-Symptomatik waren in der DEB-Gruppe häufiger als in der DES-Gruppe; allerdings war der Unterschied nur hinsichtlich des Risikofaktors Hypertonie (I 93,3 % vs. C 74,4 %,  $p=0,03$ ) sowie einer Angina pectoris-Symptomatik (I 17,8 % vs. C 5,1 %,  $p=0,09$ ) statistisch signifikant. Beim 6-monatigen angiographischen Follow-up waren insgesamt 9 PatientInnen (I 6 (13,3 %) vs. C 3 (7,7 %)) lost-to-follow-up.

Das Evidenzprofil der Wirksamkeit und Sicherheit von DEB im Vergleich zu DES zur Behandlung von de-novo Läsionen befindet sich in Tabelle 5-4.

## Wirksamkeit

### *Linderung einer AP-Symptomatik*

Zur Linderung einer AP-Symptomatik liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**

### *Vermeidung einer CABG*

Zur Vermeidung einer koronaren Bypass-Operation liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**

### *In-Segment Revaskularisation*

Insgesamt 7 PatientInnen (I 3 (8,9 %) vs. C 4 (10,3 %)) hatten eine Revaskularisation des Zielgefäßes innerhalb von 9 Monaten.

**DEB vs. DES:  
8,9 % vs. 10,3 %**

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**

### *Gesamtmortalität*

Nach 9 Monaten Follow-up sind 5 (6 %) PatientInnen in der Interventionsgruppe und 0 (0 %) in der Kontrollgruppe verstorben (p=0,29).

**DEB vs. DES:  
6 % vs. 0 %**

## Sicherheit

### *MACE*

Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen nach 9 Monaten war nicht unterschiedlich und betrug 13,3 % in der DEB-Gruppe und 15,4 % in der DES-Gruppe.

**DEB vs. DES:  
13,3 % vs. 15,4 %**

### *Tod kardialer Ursache*

2 (4,4 %) PatientInnen der DEB-Gruppe verstarben innerhalb von 9 Monaten aufgrund eines Lungenödems nach einem akuten Koronarsyndrom (n=1) bzw. an plötzlichem Herztod (n=1), während kein/e PatientIn in der DES-Gruppe verstarb

**DEB vs. DES:  
4,4 % vs. 0 %**

### *Myokardinfarkt*

Jeweils ein/e PatientIn in der Interventions- (2,2 %) und Kontrollgruppe (2,6 %) erlitten innerhalb von 9 Monaten einen Myokardinfarkt. Der Myokardinfarkt in der Interventionsgruppe war auf eine Okklusion eines Nicht-Zielgefäßes zurückzuführen und jener in der Kontrollgruppe auf eine Okklusion im Zielgefäß.

**DEB vs. DES:  
2,2 % vs. 2,6 %**

### *Stent-Thrombose*

In der Kontrollgruppe trat bis zum Zeitpunkt des 9-monatigen klinischen Follow-up eine Stent-Thrombose auf.

**1 Stent-Thrombose  
in DES-Gruppe**

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**



## 5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [18]). 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 den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 5-1 bis 5-4) dargestellt.

**Qualität der Evidenz nach GRADE**

### In-Stent Restenosen

Insgesamt ist die Qualität der Evidenz für die Intervention PTCA mit DEB im Vergleich zur PTCA mit UCB bei In-Stent Restenosen sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit als auch auf Sicherheit niedrig bis moderat (siehe Tabelle 5-1).

Die Qualität der vorhandenen Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention PTCA mit DEB im Vergleich zu DES-Implantation ist moderat (siehe Tabelle 5-2).

**Wirksamkeit und Sicherheit: niedrig – moderat**

### Small-vessel disease

Die Qualität der Evidenz zu PTCA mit DEB im Vergleich zu DES-Implantation bei small-vessel disease ist niedrig im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit (siehe Tabelle 5-3).

**Wirksamkeit und Sicherheit: niedrig**

### De-novo Läsionen

Die Qualität der Evidenz für die Intervention PTCA mit DEB im Vergleich zu UCB + DES zur Behandlung von de-novo Läsionen ist hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit niedrig (siehe Tabelle 5-4).

**Wirksamkeit und Sicherheit: niedrig**

### Ostiumstenose

Für die Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit DEB zur Behandlung der Ostiumstenose konnte kein RCT identifiziert werden.

**Ostiumstenose: keine Evidenz**

Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty in in-stent restenosis

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: AP symptom relief</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Avoidance of CABG</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Target lesion revascularization at 6 months</b>							
2/160	RCT	serious limitations (-1) <sup>31</sup>	no important inconsistency	direct	4.3-15.3% vs. 36.8-41.7%, s.s.	no	moderate
<b>Outcome: Target lesion revascularization at 12 months</b>							
1/271	RCT	no serious limitations <sup>32</sup>	only 1 trial	direct	22.1% vs. 43.5%, p<0.0001	sparse data (-1)	moderate
<b>Outcome: Target lesion revascularization at 5 years</b>							
1/108	RCT	serious limitations (-1) <sup>33</sup>	only 1 trial	direct	9.3% vs. 38.9%, p=0.004	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Overall mortality at 6 months</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Overall mortality at 12 months</b>							
1/271	RCT	no serious limitations <sup>32</sup>	only 1 trial	direct	2.2% vs. 5.3%, p=0.17	sparse data (-1)	moderate
<b>Outcome: Overall mortality at 5 years</b>							
1/108	RCT	serious limitation (-1) <sup>33</sup>	only 1 trial	direct	9.3% vs. 14.8%, OR 0.59 (95% CI 0.179, 1.924), p=0.938	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Quality of life</b>							
no evidence							
<b>Safety</b>							
<b>Outcome: MACE<sup>34</sup> at 6 months</b>							
2/160	RCT	serious limitations (-1) <sup>31</sup>	no important inconsistency	direct	4-16.7% vs. 40-50%, s.s. <sup>35</sup>	no	moderate
<b>Outcome: MACE<sup>36</sup> at 12 months</b>							
1/271	RCT	no serious limitations <sup>32</sup>	only 1 trial	direct	23.5% vs. 46.2%, p<0.0001	sparse data (-1)	moderate

<sup>31</sup> unclear randomisation procedure in 1 RCT, unclear allocation concealment in both RCTs, some imbalances at baseline in both RCTs, insufficient blinding in both RCTs, no power calculation in 1 RCT

<sup>32</sup> no blinding

<sup>33</sup> unclear allocation concealment, insufficient information on blinding, high loss to follow-up, high differential loss to follow-up

<sup>34</sup> including cardiac death, all-cause death, myocardial infarction, and target lesion revascularization

<sup>35</sup> p<0.001 in 1 RCT and not reported in 1 RCT

<sup>36</sup> Death, myocardial infarction, or target lesion revascularisation

No of studies/ patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors <sup>+</sup>	Quality of evidence
<b>Outcome: MACE<sup>37</sup> at 5 years</b>							
1/108	RCT	serious limitations (-1) <sup>33</sup>	only 1 trial	direct	27.8% vs. 59.3%, OR 0.26 (95% CI 0.118, 0.592), p=0.009	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Cardiac death at 6 months</b>							
2/160	RCT	serious limitations (-1) <sup>31</sup>	no important inconsistency	direct	0-1.4% vs. 0-10.5%, s.s. <sup>38</sup>	no	moderate
<b>Outcome: Cardiac death at 12 months</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Cardiac death at 5 years</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Myocardial infarction at 6 months</b>							
2/160	RCT	serious limitations (-1) <sup>31</sup>	no important inconsistency	direct	0% vs. 0-2.6%, s.s. <sup>39</sup>	no	moderate
<b>Outcome: Myocardial infarction at 12 months</b>							
1/271	RCT	no serious limitations <sup>32</sup>	only 1 trial	direct	2.1% vs. 1.5%, p=0.7	sparse data (-1)	moderate
<b>Outcome: Myocardial infarction at 5 years</b>							
1/108	RCT	serious limitations (-1) <sup>33</sup>	only 1 trial	direct	9.3% vs. 14.8%, OR 0.59 (95% CI 0.179, 1.924), p=0.51	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Stent thrombosis at 6 months</b>							
2/160	RCT	serious limitations (-1) <sup>31</sup>	no important inconsistency	direct	0-1.4% vs. 0-10.5%, s.s. <sup>40</sup>	no	moderate
<b>Outcome: Stent thrombosis at 12 months</b>							
1/271	RCT	no serious limitations <sup>32</sup>	only 1 trial	direct	0.7% vs. 0%, p=0.33	sparse data (-1)	moderate
<b>Outcome: Stent thrombosis at 5 years</b>							
1/108	RCT	serious limitations (-1) <sup>33</sup>	only 1 trial	direct	0% vs. 0%	sparse data (-1)	moderate
<b>Outcome: Serious adverse events at 6 months</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Serious adverse events at 12 months</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Serious adverse events at 5 years</b>							
no evidence							

\* 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: I, intervention; C, control; OR, odds ratio; CI, confidence interval; AP, angina pectoris; CABG, coronary artery bypass graft; MACE, major adverse cardiac event; s.s.,

<sup>37</sup> including death, myocardial infarction, target lesion revascularization and stroke

<sup>38</sup> p=0.048 in 1 RCT and not reported in 1 RCT

<sup>39</sup> p=0.035 in 1 RCT and not reported in 1 RCT

<sup>40</sup> p=0.048 in 1 RCT and not reported in 1 RCT

Tabelle 5-2: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus drug-eluting stent in in-stent restenosis

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: AP symptom relief</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Avoidance of CABG</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Target lesion revascularization up to 12 months</b>							
2/299	RCT	serious limitations <sup>41</sup>	no important inconsistency	direct	6.3-22.1 % vs. 13.5-15.4 %, n.s. <sup>42</sup>	no	moderate
<b>Outcome: Overall mortality up to 12 months</b>							
2/299	RCT	serious limitations (-1) <sup>41</sup>	no important inconsistency	direct	2.2-3.0 % vs. 4.6 %, n.s. <sup>43</sup>	no	moderate
<b>Outcome: Quality of life</b>							
no evidence							
<b>Safety (I vs. C)</b>							
<b>Outcome: MACE<sup>44</sup> up to 12 months</b>							
2/299	RCT	serious limitations (-1) <sup>41</sup>	no important inconsistency	direct	7.6-23.5 % vs. 16.9-19.3 %, n.s. <sup>45</sup>	no	moderate
<b>Outcome: Cardiac death up to 12 months</b>							
1/131	RCT	serious limitations (-1) <sup>41</sup>	only 1 trial	direct	1.5 % vs. 0, p=0.99	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Myocardial infarction up to 12 months</b>							
2/299	RCT	serious limitations (-1) <sup>41</sup>	no important inconsistency	direct	0-2.1 % vs. 1.5-2.4 %, n.s. <sup>46</sup>	no	moderate
<b>Outcome: Stent thrombosis up to 12 months</b>							
2/271	RCT	serious limitations (-1) <sup>41</sup>	no important inconsistency	direct	0-0.7 % vs. 0-0.8 %, n.s. <sup>47</sup> p=NR	no	moderate
<b>Outcome: Serious adverse events up to 12 months</b>							
1/131	RCT	serious limitations (-1) <sup>41</sup>	only 1 trial	direct	28.9 % vs. 33.8 % of pts, p=NR	sparse data (-1)	low

\* 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: I, intervention; C, control; RCT, randomised controlled trial; OR, odds ratio; CI, confidence interval; AP, angina pectoris; CABG, coronary artery bypass graft; MACE, major adverse cardiac event; NR, not reported; n.s., not statistically significant

<sup>41</sup> unclear randomisation, unclear allocation concealment, insufficient blinding in 1 trial, no blinding in the other trial

<sup>42</sup> P=0.15 and p=0.09

<sup>43</sup> P=0.98 and p=0.27

<sup>44</sup> including cardiac death, myocardial infarction, target lesion revascularization and stent thrombosis in one trial and death, myocardial infarction, or target lesion revascularisation in the second trial

<sup>45</sup> P=0.17 and p=0.05

<sup>46</sup> P=0.99 and p=0.92

<sup>47</sup> P=NR and p=0.97

Tabelle 5-3: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus drug-eluting stent in small coronary vessels

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: AP symptom relief</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Avoidance of CABG</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Target lesion revascularization at 9 months</b>							
1/60	RCT	serious limitations (-1) <sup>48</sup>	only 1 trial	direct	32.1 % vs. 10.3 %, p=0.15	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Overall mortality at 9 months</b>							
1/60	RCT	serious limitations (-1) <sup>48</sup>	only 1 trial	direct	3.6 % vs. 3.5 %, p=0.98	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Quality of life</b>							
no evidence							
<b>Safety (I vs. C)</b>							
<b>Outcome: MACE<sup>49</sup> at 9 months</b>							
1/60	RCT	serious limitations (-1) <sup>48</sup>	only 1 trial	direct	35.7 % vs. 13.8 %, p=0.054	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Cardiac death at 9 months</b>							
1/60	RCT	serious limitations (-1) <sup>48</sup>	only 1 trial	direct	0 % vs. 0 %, p=0.97	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Myocardial infarction at 9 months</b>							
1/60	RCT	serious limitations (-1) <sup>48</sup>	only 1 trial	direct	3.6 % vs. 0 %, p=0.3	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Stent thrombosis at 9 months</b>							
1/60	RCT	serious limitations (-1) <sup>48</sup>	only 1 trial	direct	0 % vs. 0 %, p=0.97	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Serious adverse events at 9 months</b>							
no evidence							

\* 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: I, intervention; C, control; RCT, randomised controlled trial; AP, angina pectoris; CABG, coronary artery bypass graft; MACE, major adverse cardiac event

<sup>48</sup> unclear allocation concealment, underpowered study: premature termination of study enrolment due to an evident superiority of one study group and thus less patients enrolled than planned according to the power calculation (calculated: n=80 (I 40 vs. C 40); included (I 29 vs. C 31); insufficient blinding: investigators assessing the outcome were blinded, but about two thirds of patients in the PCB group did not receive a stent, a difference easily observed by the investigators, inadequate ITT-analysis

<sup>49</sup> including death, new ST-elevation myocardial infarction and target lesion revascularization

Tabelle 5-4: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty plus bare metal stent versus uncoated balloon angioplasty plus drug-eluting stent in de-novo lesions

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: AP symptom relief</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Avoidance of CABG</b>							
no evidence							
<b>Outcome: Target lesion revascularization at 9 months</b>							
1/84	RCT	serious limitations (-1) <sup>50</sup>	only 1 trial	direct	8.9 % vs. 10.3 %, p=0.84	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Overall mortality at 9 months</b>							
1/84	RCT	serious limitations (-1) <sup>50</sup>	only 1 trial	direct	6.0 % vs. 0 %, p=0.29	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Quality of life at 9 months</b>							
no evidence							
<b>Safety (I vs. C)</b>							
<b>Outcome: MACE<sup>51</sup> at 9 months</b>							
1/84	RCT	serious limitations (-1) <sup>50</sup>	only 1 trial	direct	13.3 % vs. 15.4 %, p=0.96	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Cardiac death at 9 months</b>							
1/84	RCT	serious limitations (-1) <sup>50</sup>	only 1 trial		4.4 % vs. 0 %, p=0.54	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Myocardial infarction at 9 months</b>							
1/84	RCT	serious limitations (-1) <sup>50</sup>	only 1 trial	direct	2.2 % vs. 2.6 %, p=0.54	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Stent thrombosis at 9 months</b>							
1/84	RCT	serious limitations (-1) <sup>50</sup>	only 1 trial	direct	0 % vs. 2.6 %, p=0.94	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: Serious adverse events at 9 months</b>							
no evidence							

\* 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: I, intervention; C, control; RCT, randomised controlled trial; AP, angina pectoris; CABG, coronary artery bypass graft; MACE, major adverse cardiac event

<sup>50</sup> unclear allocation concealment, some imbalances at baseline, unclear power calculation and study prematurely terminated due to slow enrollment (only 65.6% of the calculated sample size enrolled), no information on blinding

<sup>51</sup> including cardiac death, myocardial infarction, target lesion revascularization and stent thrombosis

## 6 Diskussion

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit medikamentenfreisetzungsfähigen Ballonkathetern (drug-eluting balloon/DEB) wird seit einigen Jahren in kontrollierten klinischen Studien untersucht und mit der PTCA mittels unbeschichteten Ballonkathetern (uncoated balloon/UCB) bzw. der Implantation von medikamentenfreisetzungsfähigen Gefäßstützen (drug-eluting stents/DES) verglichen. Das vorliegende erste Update 2013 zum systematischen Literaturreview zu medikamentenbeschichteten Ballonkathetern 2009 [1] präsentiert Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) zu In-stent Restenosen, Stenosen kleiner Koronargefäße (small vessel disease/SVD) und de-novo Läsionen größerer Koronargefäße. Letztere Indikation wurde im Review 2009 noch nicht berücksichtigt. Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von DEB bei Ostiumstenose untersuchen, konnten nicht identifiziert werden, daher kann hier auch keine Aussage dazu gemacht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 7 RCTs eingeschlossen. Davon untersuchten 5 RCTs die Wirksamkeit und Sicherheit von DEB im Vergleich zu UCB [3, 7, 8, 12] bzw. im Vergleich zu DES [6, 12] bei In-stent Restenosen, und jeweils eine Studie die DEB mit DES bei Stenosen kleiner Koronargefäße [4] und de-novo Läsionen größerer Koronargefäße [5] vergleicht. 4 der 7 Studien wurden durch DEB-Hersteller finanziert bzw. gaben die AutorInnen Interessenskonflikte mit DEB-Herstellern an [3, 5-7]. Insgesamt wurden 428 PatientInnen mittels PTCA mit DEB, 290 PatientInnen mittels PTCA mit UCB sowie 227 PatientInnen mittel DES behandelt.

Der primäre Studienendpunkt war in allen 7 RCTs ein Surrogat-Endpunkt; bei 4 Studien war dies late lumen loss (LLL) nach 6 Monaten [3, 6-8], bei einer Studie LLL nach 9 Monaten [5] und bei 2 Studien war dies der prozentuale Stenosedurchmesser der Zielläsion nach 6 [4] bzw. 6-8 [12] Monaten.

Sofern angegeben, zeigte LLL bei allen 5 RCTs zu DEB bei In-stent Restenosen signifikant bessere Ergebnisse der DEB-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (UCB in 4 RCTs bzw. DES in 2 RCTs) nach 6 [3, 6-8], 6-8 [12] bzw. 12 [12] Monaten Follow-up. Auch in Bezug auf eine Revaskularisation der Zielläsion zeigten 4 der 5 RCTs sowohl nach 6 [7, 8] und 12 Monaten [12] als auch nach 5 Jahren [3] Follow-up statistisch signifikant bessere Ergebnisse in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe. Diese 4 Studien verglichen DEB vs. UCB; beim Vergleich von DEB und DES war der Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich Revaskularisation des Zielgefäßes zwar nicht signifikant, jedoch tendenziell geringer nach DEB als nach DES in einer Studie [6] und genau umgekehrt in der anderen [12]. Unverdorben et al. [6] berichte, dass alle PatientInnen der Interventionsgruppe per Protokoll behandelt wurden, allerdings war das Implantieren des DES trotz Pre-Dilatation mit unbeschichtetem Ballonkatheter bei 5 von 65 PatientInnen nicht erfolgreich. Vier dieser 5 PatientInnen konnte erfolgreich mittels DEB-Dilatation behandelt werden und ein/e PatientIn mit unbeschichtetem Ballonkatheter. Demnach wurde zur Intention-to-Treat Analyse auch eine As-treated Analyse durchgeführt, bei der der/die PatientIn, der/ die mit unbeschichtetem Ballonkatheter behandelt wurde ausgeschlossen wurde. Im Vergleich zur ITT-Analyse (I 6.3 % vs. C 15.4 %, p=0.15) war der Unterschied bei der As-treated Analyse (I 5.7 % vs. C 16.7 %, p=0.08) in Bezug auf Revaskularisation der Zielläsion statistisch signifikant unterschiedlich [6]. Schwerwiegende unerwünschte Koronarereignisse (MACE) traten – mit Ausnahme des DEB vs.

**PTCA mit DEB vs.  
PTCA mit UCB bzw.  
DES Implantation**

**Update 2013 für  
4 Indikationen: ISR,  
SVD de-novo Läsionen,  
Ostiumstenosen**

**7 RCTs:  
- 5 RCTs ISR  
- 1 RCT SVD  
- 1 RCT de-novo  
Läsionen**

**4 von 7 RCTs von DEB-  
Hersteller gesponsort**

**primäre  
Studienendpunkte:  
Surrogatparameter**

**ISR: 5 RCTs**

**6 Mo Follow-up:  
LLL signifikant besser  
in DEB-Gruppe**

**Revaskularisation nach  
12 Mo und 5 Jahren  
signifikant besser in  
DEB-Gruppe im  
Vgl. zu UCB, nicht  
aber im Vgl. zu DES**

**4 Pat. der  
DES-Gruppe erhielten  
DEB-Intervention**

**as-treated vs.  
ITT- Analyse**

<p>keine Evidenz zur Vermeidung von CABG, Linderung der AP-Symptomatik oder Lebensqualität</p>	<p>DES Vergleichs der ISAR DESIRE III Studie – tendenziell häufiger in der Kontrollgruppe im Vergleich zur DEB-Gruppe auf; als Hauptanteil an diesem zusammengesetzten Sicherheitsendpunkt wurde in einer Studie explizit die Revaskularisationsrate des Zielgefäßes genannt [3].</p>
<p>PatientInnencharakteristika initial ausgewogen 64-70 J</p>	<p>Weitere patientInnenrelevante Endpunkte, wie Vermeidung koronarer Bypassoperation, Linderung einer Angina pectoris-Symptomatik und Lebensqualität wurde in keiner der eingeschlossenen Studien untersucht bzw. explizit dargestellt. 3 der 5 Studien definierten die Revaskularisation der Ziel-läsion als „percutaneous reintervention or coronary-artery bypass grafting (CABG) involving the target lesion“, allerdings berichtete keine dieser Studien den Anteil der CABG an der Revaskularisationsrate separat [3, 6, 8].</p>
<p>57-96 % Männer</p>	<p>Die Charakteristika der in den 5 RCTs [3, 6-8, 12] eingeschlossenen PatientInnen werden von den StudienautorInnen initial als ausgewogen bezeichnet, stellen aber untereinander ein heterogenes Kollektiv dar. Das mediane Alter liegt zwischen 64 und 70 Jahren, der Anteil der Männer beträgt zwischen 57 % und 96 % der Studienpopulation. Ebenso variiert der Anteil der DiabetikerInnen, RaucherInnen und der PatientInnen mit hohem Blutdruck und Hyperlipidämie zwischen den Studien. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den Studien (zwischen 25-137 in der DEB-Gruppe und 25-134 in der Kontrollgruppe) ist eine Aussage zu Subgruppen von PatientInnen, die besonders profitieren würden, nicht möglich. Als primärer Endpunkt wurde in allen 5 RCTs ein angiografisch erhobener Surrogatparameter (late lumen loss [3, 6-8] bzw. Diameterstenose [12]) nach einem Follow-up von 6-8 Monaten erhoben. 3 der 4 Studien berichteten ein loss-to Follow-up nach 6 Monaten von 8-13 % in der DEB-Gruppe und 4-18 % in der UCB-Gruppe [3, 7, 8]. 84 % der PatientInnen der drei-armigen ISAR DESIRE Studie wurden beim angiographischen Follow-up inkludiert.</p>
<p>keine Subgruppen-Analyse aufgrund kleiner Fallzahlen möglich</p>	
<p>Loss-to Follow-up: 8-13 % vs. 4-18 %</p>	
<p>Qualität der Evidenz zu ISR niedrig bis moderat</p>	<p>Insgesamt ist die Qualität der Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit des DEB zur Behandlung von In-stent Restenosen im Vergleich zum UCB niedrig bis moderat sowie im Vergleich zum DES niedrig.</p>
<p>DEB vs. DES zur Behandlung SVD: 1 RCT</p>	<p>Zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit DEB im Vergleich zu DES-Implantation zur Behandlung von kleinen Koronargefäßen wurde ein RCT mit 60 PatientInnen identifiziert. Die Studiengröße wurde auf Basis des erwarteten Ergebnisses des primären Studienendpunktes – des Surrogatparameters „prozentualer Stenosedurchmesser der Zielläsion“ nach 6 Monaten – mit 80 PatientInnen, also 40 je Studienarm, berechnet. Bei einer Zwischenauswertung war bereits eine Überlegenheit der Kontrollgruppe gegenüber der Interventionsgruppe absehbar. Daher wurde die Rekrutierung der noch fehlenden 20 PatientInnen abgebrochen. Obwohl laut StudienautorInnen eine Intention-to-Treat Analyse geplant war, wurden in der Beschreibung der PatientInnen-Charakteristika und Resultate lediglich 57 (I 28 vs. C 29) statt 60 PatientInnen berücksichtigt. Aufgrund der Größe der Studie, des frühzeitigen Abbruchs der Rekrutierung von PatientInnen und des kurzen Follow-ups können keine Schlussfolgerungen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit gemacht werden [4].</p>
<p>nur zwei Drittel der geplanten PatientInnen rekrutiert</p>	
<p>keine ITT-Analyse</p>	
<p>Lost-to Follow-up nicht berücksichtigt</p>	
<p>DiabetikerInnen haben höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse</p>	<p>PatientInnen mit Diabetes mellitus weisen generell ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf und zeigen daher häufig auch schlechtere Outcomes nach PCI im Vergleich zu Nicht-DiabetikerInnen [5]. Ali et al. untersuchten die Wirksamkeit von DEB vs. DES bei DiabetikerInnen mit de-novo Läsionen in Koronargefäßen. Aufgrund langsamer Rekrutierung wurden einige Ein- und Ausschlusskriterien nach Studienbeginn modifiziert (z. B. Diabetesdauer 1 Jahr anstelle von mind. 3 Jahren); die Aufnahme von</p>
<p>Rekrutierung frühzeitig abgebrochen</p>	

PatientInnen in die Studie wurde schlussendlich frühzeitig, ebenfalls aufgrund langsamer Rekrutierung, abgebrochen, sodass nur 65,6 % der errechneten benötigten Studienpopulation (84 von 128 PatientInnen) in die Studie rekrutiert wurde [5].

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der beiden RCTs zur Behandlung kleiner Gefäße und zur Behandlung von de-novo Läsionen sind nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Studiengruppen. Schwerwiegende unerwünschte Koronarereignisse traten jedoch tendenziell häufiger in den DEB-Gruppen (n=16) als in den DES-Gruppen (n=10) auf.

Insgesamt ist die Qualität der Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit von DEB im Vergleich zu DES zur Behandlung kleiner Koronargefäße und zur Behandlung von de-novo Läsionen niedrig.

Die Qualität der eingeschlossenen RCTs wurde aufgrund folgender Qualitätsmängel als niedrig bis moderat eingestuft: Fehlendes „allocation concealment“, Ungleichheiten in der Verteilung der PatientInnen-Charakteristika zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn, fehlende Verblindung der behandelnden ÄrztInnen sowie fehlender, mangelnder oder nicht berichteter Verblindung der PatientInnen, mangelnde Information zur Verblindung der Outcome-Assessoren, teilweise hohe Drop-out Raten bzw. frühzeitiger Abbruch der Rekrutierung von PatientInnen in die Studien, sowie unklare Intention-to-treat Analyse.

In Kapitel 7 sind aktuell laufende bzw. bereits abgeschlossene Studien zu den in dieser Übersichtsarbeit behandelten Indikationen, die in [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) registriert sind, aufgelistet. Insgesamt wurden 10 randomisiert kontrollierte Studien zur Evaluation der PTCA mit DEB bei ISR identifiziert; 4 dieser 10 Studien wurden bereits zwischen 2010-2012 abgeschlossen, eine Publikation der Ergebnisse konnte allerdings nicht gefunden werden.

**SAE tendenziell häufiger in DEB-Gruppe als in DES-Gruppe**

**Qualität der Evidenz: niedrig**

**Limitationen RCTs: Mängel in Design, Durchführung und Auswertung**



## 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 nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention PTCA mit DEB zur Behandlung von

- ✧ In-stent Restenosen,
- ✧ Stenosen kleiner Koronargefäße (small vessel disease), sowie
- ✧ de-novo Läsionen größerer Koronargefäße

im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie beurteilen zu können.

Zu PTCA mit DEB bei Ostiumstenose konnten keine Studien eingeschlossen werden und daher die Wirksamkeit und Sicherheit auch nicht beurteilt werden.

Zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit des DEB bei ISR liegen Studien, die Surrogatendpunkte als primären Endpunkt erhoben haben vor, gleichzeitig zeigen aber auch die Nebenwirkungen deutlich bessere Ergebnisse für DEB. Da aber größtenteils nur industrie-gesponserte Studien [3, 6, 7] vorliegen und ein hohes Ausmaß an nicht publizierten Studien, muss ein Publikationsbias vermutet werden. Zudem liegt kein Wissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie CABG, Linderung der AP-Symptomatik, Lebensqualität usw. vor.

Zu den beiden anderen Indikationen, SVD [4] und de-novo Läsionen [5], liegen jeweils nur 1 Studie vor, die besagen, dass sich kein Unterschied hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit, wenn nicht sogar schlechtere Ergebnisse finden.

Aktuell laufen viele Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des DEB bei Koronarstenosen, sodass sich die Evidenzlage für eine abschließende Beurteilung verbessern wird.

Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2016 wird empfohlen.

Auf der Webseite [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)<sup>52</sup> sind derzeit folgende, für die vorliegende Fragestellung relevante, randomisierte kontrollierte Studien registriert:

**Evidenz dzt. nicht ausreichend**

**ISR:  
Surrogatendpunkte  
und Nebenwirkungen  
besser in DEB vs.  
Kontrollintervention**

**Publikationsbias**

**SDV und de-novo  
Läsionen: kein  
Gruppenunterschied**

**Evaluierung 2016**

**laufenden,  
registrierte RCTs  
Fertigstellung bis  
spätestens Dez. 2015**

<sup>52</sup> Zugriff am 14.12.2012

### In-Stent Restenosen

ISR:  
11 RCTs;  
6 dzt laufend und  
5 abgeschlossen,  
aber nicht publiziert

- ✧ **NCT01632371:** DE; RCT, Phase IV, n=250, Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Optimizing Treatment of Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis 4, ISAR DESIRE 4, Fertigstellung Dezember 2015, dzt. laufend
  - ✧ *Primärer Studienendpunkt:* In-segment percent diameter stenosis (%DS) at 6-8 months angiographic follow-up.
- ✧ **NCT01735825:** Czeck Republic, RCT, Phase IV, n=120, Treatment of Coronary In-Stent Restenosis, Fertigstellung Juli 2015, dzt. laufend
  - ✧ *Primärer Studienendpunkt:* Late lumen loss [Time frame: 12 months]
- ✧ **NCT01093300:** Korea, RCT, Phase IV, n=264, Comparison of the Efficacy of Paclitaxel-releasing Balloon Catheter System Versus the Everolimus-Eluting Stent System for Treatment of In-Stent Restenosis Lesions – Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of In-Stent Restenosis Lesions (The HOST-ISR Trial), keine Information zur Fertigstellung, Status dzt. unbekannt, bisher keine Publikation
  - ✧ *Primärer Studienendpunkt:* Late lumen loss [Time Frame: 9 months]
- ✧ **NCT00987324:** Deutschland, RCT, Phase IV; n=402, Efficacy Study of Paclitaxel-eluting Balloon, -Stent vs. Plain Angioplasty for Drug-eluting Stent Restenosis, ISAR-DESIRE-3, Fertigstellung September 2014, dzt. laufend
  - ✧ *Primärer Studienendpunkt:* Percent in-segment diameter stenosis at follow-up angiography [Time Frame: 6-8 months]
- ✧ **NCT01622075:** China, RCT, Phase III, n=220, A Safety and Efficacy Study of Paclitaxel-eluting Balloon to Paclitaxel-eluting Stent (PEPCAD), Fertigstellung August 2013, dzt. laufend
  - ✧ *Primärer Studienendpunkt:* Late lumen loss [Time Frame: 12 months]
- ✧ **NCT01495533:** Brasilien/Deutschland, RCT, Phase III, n=60, Paclitaxel-coated or Uncoated AngioSculpt Scoring Balloon Catheter, Fertigstellung Juli 2014, dzt. laufend
  - ✧ *Primärer Studienendpunkt:* Late lumen loss [Time Frame: 6 months]

ISR RCTs:  
4 fertiggestellt,  
keine Publikation  
identifiziert

Bereits fertiggestellt und bisher keine Publikation vorhanden

- ✧ **NCT01204320:** Italy, RCT, Phase IV, n=154, A COMparison Between PAClitaxel-coated Balloon and pacliTaxel-eluting Stent in the Treatment of In-Stent Restenosis (COMPACT-ISR), Fertigstellung Januar 2010, abgeschlossen, bisher keine Publikation
  - ✧ *Primärer Studienendpunkt:* Late luminal loss [Time Frame: 6 months]
- ✧ **NCT01255956:** Poland, RCT, Phase III, n=200, Efficacy Evaluation of In-bare Metal Stent Restenosis Treatment With Rapamycin Eluting Stent or Paclitaxel Eluting Balloon Catheter. Study With Intravascular Ultrasound and Optical Coherence Tomography, ISRII, Fertigstellung Juli 2012, Status dzt. unbekannt, bisher keine Publikation
  - ✧ *Primärer Studienendpunkt:* Incidence of repeated restenosis angiographically evidenced [Time Frame: at 9 months]; Neointimal volume assessed by intravascular ultrasound (IVUS) [Time Frame: at 9 months]; Late lumen loss and neointimal volume assessed by optical coherence tomography (OCT) [Time Frame: 9 months]

- ❖ **NCT01239953:** Spain, RCT, Phase IV, n=190, RIBS V (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: Paclitaxel-eluting Balloon vs Everolimus-eluting Stent), Fertigstellung Juli 2012; bisher keine Publikation
  - ❖ *Primärer Studienendpunkt:* Minimal lumen diameter [Time Frame: 6-9 months]
- ❖ **NCT01239940:** Spain, RCT, Phase IV, n=310, RIBS IV (Restenosis Intra-stent of Drug-eluting Stents: Paclitaxel-eluting Balloon vs Everolimus-eluting Stent), Fertigstellung Juli 2012, Status dzt. unbekannt, bisher keine Publikation
  - ❖ *Primärer Studienendpunkt:* Minimal lumen diameter [Time Frame: 6-9 months]

#### Stenosen kleiner Gefäße (small vessel disease)

- ❖ **NCT00732953:** Deutschland, RCT, Phase II/III, n=120, Prevention of Restenosis After Genous Stent Implantation Using a Paclitaxel Eluting Balloon in Coronary Arteries, Fertigstellung Februar 2014, dzt. laufend
  - ❖ *Primärer Studienendpunkt:* Late loss [Time Frame: 6 months]
- ❖ **NCT01722799:** Mexiko, RCT, Phase IV, n=290, Randomised Trial of Coronary Angioplasty for de Novo Lesions in sMall vesSEIS With Drug Eluting Balloon, RAMSES, Fertigstellung Januar 2015, dzt. laufend
  - ❖ *Primärer Studienendpunkt:* Target vessel failure [Time Frame: 12 months]
- ❖ **NCT01637896:** Italy, RCT, Phase IV, n=125, A comparison between paclitaxel-eluting balloon in combination with BMS implantation vs. conventional balloon and DES implantation: the ELICOPTER trial, Fertigstellung Juli 2012, Status: Studie wurde beendet, bisher keine Publikation
  - ❖ *Primärer Studienendpunkt:* angiographic binary re-restenosis [Time Frame: 9 months]

SVD:

2 registrierte RCTs

Fertigstellung bis  
Januar 2015

#### De-novo Läsionen größerer Koronargefäße

- ❖ **NCT00870038:** Italy, RCT, Phase IV, n=75, To Achieve an Early Reendothelialization at the Expense of Low Restenosis: The EREMUS Study, Fertigstellung Januar 2012, Status dzt. unbekannt, bisher keine Publikation
  - ❖ *Primärer Studienendpunkt:* Late luminal loss [Time Frame: 6 months]; Percent of stent struts covered by endothelium at optical coherence tomography, during 6 months angiographic follow-up.

de-novo Läsionen:

1 registrierte RCT

Fertigstellung bis  
Juli 2012



## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Adlbrecht, C., et al., *Drug coated balloon catheter. Systematic Review* 2009, Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA).
- [2] Statistik Austria. *STATcube – Statistische Datenbank von Statistik Austria/Jahrbuch der Gesundheitsstatistik*. 2012 04.03.2013]; Available from: [http://statcube.at/superwebguest/login.do?guest=guest&db=degestorbene\\_ext](http://statcube.at/superwebguest/login.do?guest=guest&db=degestorbene_ext).
- [3] Scheller, B., et al., *Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter*. Jacc: Cardiovascular Interventions, 2012. **5**(3): p. 323-30.
- [4] Cortese, B., et al., *Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study*. Heart, 2010. **96**(16): p. 1291-6.
- [5] Ali, R.M., et al., *Paclitaxel-eluting balloon angioplasty and cobalt-chromium stents versus conventional angioplasty and paclitaxel-eluting stents in the treatment of native coronary artery stenoses in patients with diabetes mellitus*. Eurointervention, 2011. **7 Suppl K**: p. K83-92.
- [6] Unverdorben, M., et al., *Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis*. Circulation, 2009. **119**(23): p. 2986-94.
- [7] Rittger, H., et al., *A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **59**(15): p. 1377-82.
- [8] Habara, S., et al., *Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis*. Jacc: Cardiovascular Interventions, 2011. **4**(2): p. 149-154.
- [9] Scheller, B., et al., *Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. [see comment]*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(20): p. 2113-24.
- [10] Scheller, B., et al., *Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter*. Clinical Research in Cardiology, 2008. **97**(10): p. 773-81.
- [11] Wijns, W., et al., *Guidelines on myocardial revascularization*. Eur Heart J, 2010. **31**(20): p. 2501-55.
- [12] Byrne, R.A., et al., *Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial*. Lancet, 2013. **381**(9865): p. 461-7.
- [13] Indermuehle, A., et al., *Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Heart, 2013. **99**(5): p. 327-33.
- [14] Gartlehner, G., *Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.)* 2009, Wien: Ludwig Boltzmann Insitut für Health Technology Assessment.
- [15] Mehran, R., et al., *Angiographic patterns of in-stent restenosis: Classification and implications for long-term outcome*. Circulation, 1999. **100**(18): p. 1872-1878.
- [16] Cutlip, D.E., et al., *Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions*. Circulation, 2007. **115**(17): p. 2344-51.
- [17] Mauri, L., et al., *Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(10): p. 1020-1029.
- [18] Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. Journal of clinical epidemiology, 2011. **64**(4): p. 383-394.
- [19] Belkacemi, A., et al., *First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **59**(25): p. 2327-37.

- [20] Cremers, B., et al., *Treatment of coronary in-stent restenosis with a novel paclitaxel urea coated balloon*. *Minerva Cardioangiologica*, 2010. **58**(5): p. 583-8.
- [21] Fischer, D., et al., *Paclitaxel-coated balloon plus bare metal stent vs. sirolimus-eluting stent in de novo lesions: an IVUS study*. *Eurointervention*, 2012. **8**(4): p. 450-5.
- [22] Scheller, B., *PEPCAD-III-Studie: DEB und BMS alternativ zu DES*, 2010, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK): Düsseldorf.
- [23] Hehrlein, C., et al., *Description of Pantera Lux paclitaxel-releasing balloon and preliminary quantitative coronary angiography (QCA) results at six months in patients with coronary in-stent restenosis*. *Eurointervention*, 2011. **7 Suppl K**: p. K119-24.
- [24] Mathey, D.G., et al., *Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial*. *Eurointervention*, 2011. **7 Suppl K**: p. K61-5.
- [25] Mieres, J., et al., *One-year outcome of patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with three different revascularization strategies: Results from the DiabEtic Argentina Registry (DEAR)*. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 2012. **13**(5): p. 265-271.
- [26] Stella, P.R., et al., *The Valentines Trial: results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIOR paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment*. *Eurointervention*, 2011. **7**(6): p. 705-10.
- [27] Van Der Schaaf, R.J., et al., *Paclitaxel-eluting balloon in primary percutaneous coronary intervention in Amsterdam (PAPPA): Short term outcome of a pilot study*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011. **58**(20): p. B5.
- [28] Vos, N., et al., *Paclitaxel-eluting balloon in primary PCI in Amsterdam (PAPPA): Sustained safety and efficacy at 6-month follow-up*. *Eurointervention*, 2012. **8**: p. N76.
- [29] Vos, N., et al., *Paclitaxel-eluting balloon in primary percutaneous coronary intervention in amsterdam (pappa): Sustained safety and efficacy at 12 months follow-up*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012. **60**: p. B137.
- [30] Vaquerizo, B., et al., *One-year outcomes with angiographic follow-up of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of in-stent restenosis: insights from Spanish multicenter registry*. *Journal of Interventional Cardiology*, 2011. **24**(6): p. 518-28.
- [31] Wohrle, J., et al., *SeQuent please world wide registry: Clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012. **60**(18): p. 1733-1738.
- [32] Unverdorben, M., et al., *Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter*. *Clinical Research in Cardiology*, 2010. **99**(3): p. 165-74.
- [33] Cassese, S., et al., *Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2012. **5**(4): p. 582-9.

# Anhang

## Appendix 1: Search strategy for Cochrane

Search Name:	Drug Eluting Balloons (DIOR) for Restenoses (All Cochrane DBs)
Last Saved:	01/02/2013 15:16:08.950
Description:	MEL Update 2013 KH
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Graft Occlusion, Vascular] explode all trees
#2	restenos*s
#3	re-stenos*s
#4	instent restenosis
#5	in-stent restenosis
#6	in-stent re-stenos*s
#7	instent re-stenosis
#8	ostium stenosis
#9	ostiumstenos*
#10	stenos*s
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #10
#12	drug eluting balloon*
#13	drug coated balloon*
#14	coated balloon catheter*
#15	drug eluting balloon stent*
#16	drug coated balloon stent*
#17	drug coated balloon catheter*
#18	DIOR
#19	#12 or #13 or #14 or #17 or #18
#20	#11 and #19 from 2009 to 2012
Hits	10

## Appendix 2: Search strategy for Embase

Embase		
Session Results		
No. Query Results	Results	Date
#1 `restenosis'/syn OR `re-stenosis' OR `instent restenosis' OR `in-stent restenosis'/syn OR `in-stent re-stenosis' OR `instent re-stenosis' OR `ostium stenosis' OR `ostiumstenosis' OR `stenosis'/syn AND (`drug eluting balloon' OR `drug eluting balloons' OR `drug coated balloon' OR `drug coated balloons' OR `coated balloon catheter' OR dior OR (`drug coating'/syn AND `balloon catheter'/syn)) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2009-2013]/py	25	13 Dec 2012
#2 `restenosis'/syn OR `re-stenosis' OR `instent restenosis' OR `in-stent restenosis'/syn OR `in-stent re-stenosis' OR `instent re-stenosis' OR `ostium stenosis' OR `ostiumstenosis' OR `stenosis'/syn AND (`drug eluting balloon' OR `drug eluting balloons' OR `drug coated balloon' OR `drug coated balloons' OR `coated balloon catheter' OR dior OR (`drug coating'/syn AND `balloon catheter'/syn)) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	28	13 Dec 2012
#3 `restenosis'/syn OR `re-stenosis' OR `instent restenosis' OR `in-stent restenosis'/syn OR `in-stent re-stenosis' OR `instent re-stenosis' OR `ostium stenosis' OR `ostiumstenosis' OR `stenosis'/syn AND (`drug eluting balloon' OR `drug eluting balloons' OR `drug coated balloon' OR `drug coated balloons' OR `coated balloon catheter' OR dior OR (`drug coating'/syn AND `balloon catheter'/syn))	332	13 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 06, 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 14, 2012>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	restenosis.mp.
2	re-stenosis.mp.
3	instent restenosis.mp.
4	in-stent restenosis.mp.
5	in-stent re-stenosis.mp.
6	instent re-stenosis.mp.
7	ostium stenosis.mp.
8	stenosis.mp.
9	6 or 3 or 7 or 2 or 8 or 1 or 4 or 5
10	drug eluting balloon\$.mp.
11	drug coated balloon\$.mp.
12	coated balloon catheter\$.mp.
13	drug eluting balloon stent\$.mp.
14	drug coated balloon stent\$.mp.
15	drug coated balloon catheter\$.mp.
16	coated balloon catheter.mp.
17	DIOR.mp.
18	11 or 16 or 10 or 17 or 12
19	(„19280084“ or „17101615“ or „17903638“ or „17848483“ or „16467744“ or „18779447“ or „16489440“ or „17347464“ or „18726643“ or „17435062“ or „18536865“ or „18360855“ or „17342013“ or „18431335“ or „17354308“ or „15785864“ or „2005548424“ or „19132209“ or „2006260681“ or „2008337348“).ui.
20	18 not 19
21	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.
22	20 and 21
<b>Hits</b>	<b>44</b>
12.12.2012	

## Appendix 4: Search strategy for CRD

#### DEBs (DIOR) MEL Update 2013_KH	
1	drug eluting balloon*
2	drug coated balloon*
3	coated balloon catheter*
4	drug eluting balloon stent*
5	drug coated balloon stent*
6	drug coated balloon catheter*
7	coated balloon catheter*
8	DIOR
9	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7
<b>Hits</b>	<b>3</b>
1.2.2013	

## Appendix 5: Excluded Studies

Author, year, reference number	Reason for exclusion
1 Belkacemi, 2012, [19]	Other population (ST- elevation myocardial infarction (STEMI))
2 Cremers, 2010, [20]	Study type: single-arm study
3 Fischer, 2012 [21]	Outcome investigation: evaluate the implantation results with regard to restenosis and to understand the mechanism of restenosis. Follow-up study of the PEPCAD III trial (did not meet primary outcome [22]; we could not find a scientific publication of the study results.
4 Hehrlein, 2010, [23]	Study design: single-arm study; multicenter feasibility and safety trial of PTCA with DEB in pts with in-stent restenosis after either BMS or DES implantation.
5 Mathey, 2011, [24]	Study design: single-arm study
6 Mieres, 2012, [25]	Study design: observational, prospective, non-randomised, open-label study compared retrospectively with previous outcomes in pts with diabetes mellitus treated with DES or BMS
7 Stella, 2011, [26]	Study design: single-arm, prospective register trial
8 Van der Schaaf, 2011, [27]	Other population (STEMI) [Abstract], PAPPa trial [28, 29]
9 Vaquerizo, 2011, [30]	Study design: single-arm register trial
10 Vos, 2012, [28]	Other population (STEMI)
11 Vos, 2012, [29]	Other population (STEMI)
12 Woehrle, 2012, [31]	Study design: register trial
13 Unverdorben, 2010, [32]	Study design: prospective, single-arm trial
14 Cassese, 2012, [33]	Other population (peripheral arteries)
15 Indermuehle, 2013, [13]	Study design: meta-analysis