

Medikamenten- freisetzende Stents bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 75
ISSN online: 1998-0469

Medikamenten- freisetzende Stents bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2014

Projektteam

Projektleitung: Dr. rer. soc. oec. Ingrid Zechmeister-Koss

Projektbearbeitung: Dr. rer. soc. oec. Ingrid Zechmeister-Koss
Dipl. Ges.-Ök. Stefan Fischer

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Ao. Univ. Prof. Dr. Erich Minar; Klinische Abteilung für Angiologie, AKH Wien

Interne Begutachtung: Dr. rer. nat. Agnes Kissler

Korrespondenz

Ingrid Zechmeister-Koss; email: ingrid.zechmeister@hta.lbg.ac.at

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

Zechmeister-Koss I, Fischer S. Medikamentenfreisetzende Stents bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Decision Support Dokument Nr. 75; 2014. 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) 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/themen/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:

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

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at/>“ zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 75

ISSN-online: 1998-0469

© 2014 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	7
Executive Summary	9
1 Technologie/Verfahren	11
1.1 Hintergrund	11
1.2 Beschreibung der Leistung	13
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	15
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	16
2 Literatursuche und -auswahl	17
2.1 Fragestellung	17
2.2 Einschlusskriterien.....	17
2.3 Literatursuche.....	18
2.4 Literaturauswahl	19
3 Beurteilung der internen Validität der Studien.....	21
4 Datenextraktion.....	21
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	21
4.1.1 Untere Extremitäten	21
4.1.2 Obere Extremitäten, Beckenarterien, Viszeralgefäße	22
4.1.3 Extrahierte Endpunkte	22
4.1.4 Studiencharakteristika	37
4.2 Wirksamkeit.....	39
4.2.1 Femoropopliteale Arterien.....	39
4.2.2 Infrapopliteale Arterien.....	40
4.3 Sicherheit	41
4.3.1 Femoropopliteale Arterien.....	41
4.3.2 Infrapopliteale Arterien.....	42
5 Qualität der Evidenz.....	43
5.1 Femoropopliteale Arterien	43
5.2 Infrapopliteale Arterien	46
6 Diskussion	51
7 Empfehlung.....	55
7.1 Arterien der unteren Extremitäten	55
7.2 Arterien der oberen Extremitäten, Baueingeweidearterien, Beckenarterien.....	57
8 Literaturverzeichnis	59
Appendix.....	63
Systematische Literatursuche (20.12.2013)	63
Suchstrategie für OVID Medline.....	63
Suchstrategie für EMBASE	65
Suchstrategie für die Cochrane Library.....	66
Suchstrategie für CRD (DARE-NHS EED-HTA)	67
Laufende Studien.....	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)19

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1-1: Klinische Stadieneinteilung der PAVK nach Fontaine bzw. Rutherford.....11

Tabelle 1.2-1: Drug-eluting stents for peripheral artery disease in lower extremities.....14

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria17

Tabelle 4.1-1: Drug eluting stents in femoropopliteal arteries: Results from randomised controlled trials.....24

Tabelle 4.1-2: Drug eluting stents in femoropopliteal arteries: Results from non-randomised or uncontrolled studies28

Tabelle 4.1-3: Drug eluting stents in infrapopliteal arteries: Results from randomised controlled trials.....30

Tabelle 4.1-4: Drug eluting stents in infrapopliteal arteries: Results from non-randomised or uncontrolled studies34

Tabelle 5.1-1: Evidence profile: Efficacy of DES (Paclitaxel) compared to PTA only in patients with femoropopliteal disease44

Tabelle 5.1-2: Evidence profile: Efficacy and safety of DES (Sirolimus) compared to BMS in patients with femoropopliteal disease.....45

Tabelle 5.2-1: Evidence profile: Efficacy of DES (Sirolimus) compared to PTA in patients with infrapopliteal disease47

Tabelle 5.2-2: Evidence profile: Safety of DES (Everolimus, Sirolimus) compared to BMS in patients with infrapopliteal disease48

Tabelle 5.2-3: Evidence profile: Safety DES (Sirolimus) in patients with infrapopliteal disease50

Tabelle 7.1-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage: Untere Extremitäten55

Tabelle 7.2-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage: Weitere Gefäßlokalisationen.....57

Tabelle A-1: Planned and ongoing studies for drug eluting stents above the knee69

Tabelle A-2: Planned and ongoing studies for drug eluting stents below the knee70

Tabelle A-3: Planned and ongoing studies for drug eluting stents above AND below the knee71

Abkürzungsverzeichnis

ABI	ankle-brachial-index (Knöchel-Arm-Index)
AE	adverse event
BMS	unbeschichteter Metallstent (bare metal stent)
BTK	below the knee
CABG	coronary artery bypass grafting
CE	Conformité Européenne/European Conformity
CLI	critical limb ischemia
CI	confidence intervall
DEB	drug eluting balloon
DES	Medikamenten-freisetzender Stent (drug eluting stent)
FDA	Food and Drug administration
HRQoL	health related quality of life
IPA	infrapopliteal artery
LBI-HTA	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment
LLL	late lumen loss
MI	myocardial infarction (Herzinfarkt)
mo	months
n	number
N/A	data not available
n.a.	not applicable
n.s.	not significant
PAD	peripheral artery disease
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA	perkutane transluminale Angioplastie (percutaneous transluminal angioplasty)
PTX	Paclitaxel
RCT	randomised controlled trial
RF	Rutherford category
SFA	superficial femoral artery
TLR	target lesion revascularisation
TVR	target vessel revascularisation
s.s.	statistically significant
UIS	uncontrolled interventional study
yrs	years
WIQ	walking impairment questionnaire

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der medikamentenfreisetzenden Stents (DES) im Vergleich zur alternativen Behandlungsformen (perkutane transluminale Angioplastie [PTA], unbeschichtete Stents, etc.) bei der periphereren arteriellen Verschlusskrankheit verschiedener Gefäßregionen (Arterien der oberen Extremitäten, Arterien des Beckenraums, Arterien der Baueingeweide, Arterien der unteren Extremitäten).

Methode

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

Ergebnisse

Es konnten lediglich Studien zu einer Gefäßregion (periphere arterielle Verschlusskrankheit der **unteren Extremitäten**) identifiziert werden:

Drei randomisiert kontrollierte Studien (RCT) und zwei weitere Studien wurden zur Evaluierung des DES in Oberschenkel- und Kniekehlenarterien (**femoropopliteal**) herangezogen. Bei den entscheidenden Outcomes war von zwei Produkten nur eines (Zilver[®]-PTX[®]) – und zwar bei der Revaskularisierungsrate gegenüber alleiniger PTA – überlegen, wobei die Stärke dieser Evidenz gering ist. Bei der Amputationsrate oder beim Gehvermögen konnte kein Unterschied zwischen den beiden Verfahren demonstriert werden und zur Lebensqualität liegt keine Evidenz vor. Unklar ist, ob dieser Stent gegenüber einem unbeschichteten Stent in den entscheidenden Outcomes überlegen ist, da entsprechende Vergleichsstudien noch nicht beendet sind.

Vier RCTs und sechs weitere Studien lagen für die Beurteilung des DES bei Unterschenkelarterien (**infrapopliteal**) zu vier verschiedenen Produkten vor. Der DES (Cypher[®]) war nicht wirksamer als eine PTA. Gegenüber BMS war bei der Revaskularisierungsrate nach einem Jahr nur der Everolimus-beschichtete Xience V[®]-Stent überlegen. Die Stärke der Evidenz ist allerdings sehr niedrig. Die Amputationsrate wurde nur in einer Sirolimus-Studie (Yukon[®]-Stent) berichtet und war dort in der DES-Gruppe nach 12 Monaten nicht, dafür aber nach 36 Monaten signifikant niedriger als bei jenen PatientInnen, die einen BMS erhielten. Allerdings war nach 36 Monaten nur mehr die Hälfte der StudienteilnehmerInnen vorhanden. Die Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Auf Basis der derzeitigen Studienlage lässt sich ein Sicherheitsrisiko bei keinem der Produkte ausschließen.

DES bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit verschiedener Gefäßregionen

systematische Suche, Handsuche, Herstellerinfos

Stärke der Evidenz nach GRADE

nur untere Extremität beforscht

Oberschenkel: PTX[®]-Stent evt. geringere Revaskularisierung, als PTA, andere Outcomes nicht besser

Performance gegenüber BMS unbekannt

Unterschenkel: DES nicht wirksamer als PTA

möglicherweise weniger Revaskularisierung und Amputation mit DES als mit BMS, jedoch keine Überlegenheit einzelner Produkte

Sicherheitsrisiko nicht ausgeschlossen

Schlussfolgerung und Empfehlung

**untere Extremität:
vorerst keine Aufnahme
in Leistungskatalog**

Re-Evaluierung 2017

Untere Extremität: Die vorhandene Evidenz über beide Gefäßlokalisationen und Produkte hinweg ist nicht ausreichend, um eine Überlegenheit des DES gegenüber anderen Alternativen zu belegen. Da der für die Leistung relevante Code im Leistungskatalog nicht zwischen verschiedenen Gefäßlokalisationen und Produkten im Bereich der unteren Extremität differenziert, wird eine Aufnahme in den Leistungskatalog vorerst nicht empfohlen, allerdings wird angesichts zahlreicher laufender Studien eine Re-Evaluierung im Jahr 2017 angeregt.

**weitere Gefäße:
keine Aufnahme**

Alle weiteren Gefäßregionen: aufgrund fehlender Evidenz wird eine Aufnahme des DES in den Leistungskatalog bei Beckenarterien, Arterien der oberen Extremität und Baueingeweidearterien nicht empfohlen.

Executive Summary

Background and research question

This systematic review assesses the efficacy and safety of drug-eluting stents (DES) compared to alternative treatments (percutaneous transluminal angioplasty [PTA], bare metal stents [BMS]) for the treatment of peripheral artery disease, including upper extremity artery disease, iliac artery disease, visceral artery disease, as well as lower extremity artery disease.

DES in periphery artery disease of various regions

Methods

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

systematic literature search, hand search, manufacturers' infos

strength of evidence according to GRADE

Results

We only identified studies related to peripheral artery disease of the **lower extremities**:

only studies on lower extremities

Three randomised controlled studies (RCT) and two further studies were summarised to evaluate the DES implantation into **femoropopliteal arteries**. One product (Zilver[®]-PTX[®]) was partly more efficacious than PTA but superiority was restricted to revascularisation-rates and strength of evidence was low. In terms of amputation or walking index, the DES was not more efficacious than PTA. Health-related quality of life was not evaluated. It remains unclear whether the DES is more effective than the BMS because relevant studies are still ongoing.

femoropopliteal: with PTX[®]-stent probably lower revascularisation than with PTA, comparison to BMS unknown

Four RCTs and six further studies were selected to evaluate four types of DES that have been approved for use in **infrapopliteal arteries**. The DES (Cypher[®]) was not more efficacious than PTA. Compared to BMS, after one year, in one study revascularisation-rates were lower with the everolimus-eluting Xience V[®]-Stent. However, the strength of evidence was very low. Amputation rates were only presented for the sirolimus-eluting Yukon[®]-stent. After 36 months, but not after 12 months, they were lower in the DES than in the BMS group. Yet, only half of the study population was left after 36 months. Health-related quality of life is unknown.

infrapopliteal: DES not better than PTA, probably fewer amputations and revascularisation than BMS,

but no superiority of single product

Based on the current evidence safety risks cannot be ruled out for any of the products.

safety risk remains unclear

Conclusion and recommendation

Lower extremities: Current evidence across all types of lower extremity-arteries and products is not sufficient to demonstrate superiority of the DES compared to alternative approaches. Because the relevant code for lower extremities in the benefit-catalogue does not differentiate between types of arteries or products, we do currently not recommend including the DES into the benefit catalogue. Due to several ongoing studies, we suggest re-evaluation in 2017.

lower extremities: inclusion into benefit catalogue currently not recommended, re-evaluation in 2017

**further arteries:
inclusion into benefit
catalogue not
recommended**

Other peripheral arteries: Because of complete lack of evidence we do not recommend including the DES for those arteries into the hospital benefit catalogue.

1 Technologie/Verfahren

1.1 Hintergrund

Die arterielle Verschlusskrankheit ist eine Manifestation der Arteriosklerose. Dabei handelt es sich um eine systemische Erkrankung der Arterien, die zu einer Verengung mit nachfolgender Minderdurchblutung im jeweiligen Versorgungsgebiet der betroffenen Arterien führt. Bekannte Risikofaktoren sind Rauchen, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus und Bluthochdruck [1].

Arteriosklerose führt zur Minderdurchblutung

Die arterielle Verschlusskrankheit kann sowohl Herzarterien, als auch periphere Arterien (Gehirn, Niere, Extremitäten, etc.) betreffen. Entsprechend den Unterlagen, die als Vorschlag für neue medizinische Einzelleistungen an das Bundesministerium für Gesundheit gesendet wurden, sollen in der vorliegenden Analyse medikamentenfreisetzende Stents für folgende Lokalisationen der arteriellen Verschlusskrankheit untersucht werden: Arterien der unteren und oberen Extremitäten, Baueingeweidearterien sowie Arterien des Beckenraums (siehe auch 2.1). Im weiteren Teil des Berichtes wird jedoch nur auf die **periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) der unteren Extremitäten** eingegangen, weil zu allen anderen Lokalisationen keinerlei Evidenz zur Behandlung mit medikamentenfreisetzenden Stents identifiziert wurde (siehe 4).

kann diverse Arterien betreffen

dieser Bericht: Fokus PAVK unterer Extremitäten

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten stellt eine Minderdurchblutung der die unteren Extremitäten versorgenden Arterien dar, welche durch eine Gefäßverengung (Stenose) oder einen Gefäßverschluss (Okklusion) bedingt sein kann [2]. Es sind hauptsächlich drei Arteriensegmente betroffen: a) aortoiliakale, b) femoropopliteale und c) infrapopliteale (primär tibiale) Arterien.

drei Arteriensegmente primär betroffen

Die klinische Einteilung der PAVK (siehe Tabelle 1.1-1) erfolgt im deutschsprachigen Raum anhand der Fontaine-Klassifikation, während im angelsächsischen Raum die Rutherford-Klassifikation gebräuchlich ist [1, 2].

Fontaine vs. Rutherford Klassifikation

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

Fontaine		Rutherford			
Stadium	Klinisches Bild		Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	↔	0	0	asymptomatisch
II	Claudicatio intermittens:	↔	I	1	leichte Claudicatio intermittens ¹
	Gehstrecke >200m (IIa)			2	mäßige Claudicatio intermittens
	Gehstrecke <200m (IIb)			3	schwere Claudicatio intermittens
III	ischämischer Ruheschmerz	↔	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	↔	III	5	kleinflächige Nekrose
				6	großflächige Nekrose

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

¹ Auftreten von Schmerzen bei körperlicher Aktivität (umgangssprachlich „Schau-fenster-Krankheit“)

<p>asymptomatisch oder symptomatisch</p> <p>Schaufensterkrankheit</p>	<p>Die PAVK der unteren Extremität verläuft lange Zeit symptomlos und bleibt daher oft unerkannt. Allerdings haben auch PatientInnen mit asymptomatischer PAVK bereits ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall etc.). Das häufigste Symptom der PAVK ist die Claudicatio intermittens (Schaufensterkrankheit). Dabei kommt es aufgrund einer mangelnden Blutversorgung der Beinmuskulatur zum Auftreten von Schmerzen beim Gehen, die in Ruhe nachlassen. Bei fortgeschrittener PAVK treten Ruheschmerzen auf. Ulzera und Gangrän sind ein Hinweis für eine schwere Ischämie (Minderdurchblutung), die zunächst meist im Bereich der Zehen lokalisiert ist und oft durch ein Trauma ausgelöst wird. Die schwerwiegendste Form der PAVK stellt die kritische Extremitätenischämie dar [1], die bis zur Amputation führen kann.</p>
<p>Diagnose</p>	<p>Bei asymptomatischen PatientInnen wird die Diagnose klinisch (fehlender Puls) bzw. nicht-invasiv mittels Knöchel-Arm-Index² (ankle-brachial index [ABI]) gestellt. Dieser beträgt bei Gesunden mehr als 1,0, bei PAVK definitionsgemäß weniger als 0,9. Die weitere Diagnostik kann eine Laufband-Ergometrie, verschiedene bildgebende Verfahren (Ultraschall, Computertomografie, Magnetresonanztomografie, digitale Substraktionsangiografie) sowie weitere nicht-invasive Tests umfassen [1].</p>
<p>Prävalenz 3-10 %, steigt mit Alter</p>	<p>Epidemiologische Studien zeigten eine Gesamtprävalenz der PAVK von 3-10 %. Ab einem Alter von 70 Jahren steigt die Prävalenz auf 15-20 % an. Das Verhältnis zwischen asymptomatischer und symptomatischer PAVK beträgt etwa 4:1. Am häufigsten sind die unteren Extremitäten betroffen [2].</p>
<p>Therapie: konservativ, endovaskulär, chirurgisch</p>	<p>Neben der konservativen Therapie (Bewegung und medikamentöse Therapie), die bei etwa drei Viertel aller diagnostizierten PatientInnen zur Stabilisierung oder Verbesserung führt (Ziel: schmerzfreie Gehstrecke verlängern) [3], kommen verschiedene endovaskuläre oder chirurgische Verfahren zum Einsatz [1]. Unter die endovaskulären Verfahren fallen die perkutane transluminale Angioplastie (PTA), die mit oder ohne medikamenten-beschichtetem Ballonkatheter erfolgen kann, sowie die Implantierung eines unbeschichteten oder medikamentenfreisetzenden Stents. Die bedeutendste chirurgische Intervention ist die gefäßchirurgische Bypass-Operation, bei der die Engstellen mit an anderer Stelle entnommenen körpereigenen Gefäßen oder Gefäßprothesen überbrückt werden. Die minimal-invasiven, endovaskulären Verfahren haben im Vergleich zur Chirurgie eine geringere langfristigen Durchgängigkeit der Gefäße gezeigt, bringen dafür aber ein geringeres perioperatives Mortalitätsrisiko mit sich (siehe auch 1.2). Die Durchgängigkeit ist am besten in der arteria iliaca communis (gemeinsame Darmbeinarterie) und verringert sich bei weiter distal (von der Körpermitte entfernt) gelegenen Arterien, zunehmender Länge der Läsion, bei multiplen und diffusen Läsionen, schlechtem Blutabfluss, Diabetes und Niereninsuffizienz [1].</p>

² Der systolische Blutdruck am Knöchel und Arm wird doppler-sonografisch gemessen und der Quotient (systolischer Blutdruck am Knöchel geteilt durch systolischen Blutdruck am Arm) errechnet.

1.2 Beschreibung der Leistung

Die Implantierung eines Stents stellt eine minimal-invasive, endovaskuläre Methode dar, um verengte oder verschlossene Arterien aufzudehnen und somit den Blutfluss zu verbessern. Dabei wird unter örtlicher Betäubung ein arterieller Zugang (meist in der Leiste) gelegt und ein Führungsdraht in das Gefäßsystem des/der Patienten/in eingebracht. Über diesen Führungsdraht wird an der Engstelle eine Gefäßprothese (Stent) eingebracht, um einer erneuten Verengung bzw. einem Verschluss vorzubeugen. Je nach Beschaffenheit des Gefäßes kann dem Stenting eine Gefäßdilatation mit einem Ballonkatheter vorangehen.

Die physiologische Antwort auf die dabei entstehende Gefäßverletzung führt jedoch oft zu erneuten Stenosen, sodass seit einigen Jahren medikamenten-freisetzende Stents (engl.: drug eluting stents [DES]) zum Einsatz kommen, die durch eine antiproliferativ und/oder immunsuppressiv wirkende Beschichtung die Restenose verhindern sollen [4-7].

Die bisher in Gefäßen der unteren Extremitäten eingesetzten Produkte (siehe Tabelle 1.2-1) wurden ursprünglich für die Anwendung bei Koronararterien entwickelt und sind mit unterschiedlichen Wirksubstanzen beschichtet: a) Sirolimus (Rapamycin) verhindert das Zellwachstum durch eine Blockade des Zell-Zyklus, b) Everolimus ist ein Derivat von Sirolimus und besitzt denselben Wirkungsmechanismus und c) Paclitaxel besitzt cytotoxische und antineoplastische Eigenschaften und soll hierdurch die Proliferation von glatten Muskelzellen in den Gefäßen verhindern [7].

Neben den unterschiedlichen Substanzen unterscheiden sich die Stents im Stentmaterial, in der Technik der Beschichtung, sowie in der Pharmakokinetik. Die meisten Stents besitzen eine Polymermatrix, die für die Freigabe des Medikaments von Bedeutung ist [7].

Da die Arterien der unteren Extremität eine unterschiedliche Morphologie aufweisen, muss bei den Produkten zwischen solchen, die für die Oberschenkel- und Kniekehlenarterien (femoropopliteal) und solchen, die für die Unterschenkelarterien (infrapopliteal, „below-the-knee“) geeignet sind, unterschieden werden.

Für die Behandlung der PAVK bei femoropoplitealen Läsionen wurde bisher ein Produkt 2011 von der amerikanischen Zulassungsbehörde zugelassen: Der „Zilver[®]PTX[®]“ der Firma Cook Medical ist ein Paclitaxel-beschichteter Stent. Eine CE-Zertifizierung erfolgte bereits 2009. Zwei weitere Produkte („Dyalink-E[®]“/Abbott und „S.M.A.R.T[®]“/Cordis Johnson&Johnson) wurden in bereits abgeschlossenen Studien getestet. Für den „Dyalink-E[®]“ wurde aufgrund ungünstiger Studienergebnisse keine Zulassung angestrebt (persönliche Kommunikation des Herstellers). Zum „S.M.A.R.T[®]“ konnte keine verlässliche Information zum Zulassungsstand gewonnen werden, es ist jedoch aufgrund der Studienergebnisse eher davon auszugehen, dass auch dieses Produkt, das ursprünglich als unbeschichteter Stent vorgesehen war, mit Medikamentenbeschichtung für die periphere Indikation nicht zugelassen ist. Ein weiteres Paclitaxel-freisetzendes Produkt (Innova[™]) der Firma Boston Scientific wird derzeit gerade in einer Studie erprobt. Zu diesem Produkt wurden keine Hinweise für CE-Zertifizierung oder FDA-Zulassung gefunden. In der weiteren Analyse werden nur jene Produkte evaluiert, zu denen eine CE-Zertifizierung vorliegt oder nicht ausgeschlossen werden kann. Studienergebnisse zum „Dyalink-E“ der Firma Abbott Vascular bleiben demnach unberücksichtigt.

Stent ist minimalinvasiv (endovaskulär)

Aufdehnung des Gefäßes + Prothese

medikamenten-freisetzende Stents gegen Restenose

unterschiedliche Wirksubstanzen: Sirolimus, Everolimus, Paclitaxel

verschiedene Materialien und Herstellungsverfahren

Gefäßmorphologie erfordert verschiedene Produkte

femoropopliteal: Zilver[®]PTX[®], Dyalink-E[®], S.M.A.R.T[®], Innova[™]

Dyalink-E in Analyse nicht berücksichtigt

**infrapopliteal: Xience®,
Promus Element Plus
DES BTK®, Cypher®,
Yukon®**

**alle Produkte in Analyse
eingeschlossen**

**Vorteil: perioperatives
Mortalitätsrisiko gering,**

**Nachteile: nur für
einfache kurze Läsionen**

Für die Behandlung der PAVK unterhalb des Knies besitzen vier Produkte eine CE-Zertifizierung: Der „XIENCE Prime“ der Firma Abbott ist ein Everolimus-freisetzender Stent, der 2011 CE-zertifiziert wurde. Der „Promus Element® Plus DES BTK“ der Firma Boston Scientific setzt ebenfalls Everolimus frei und wurde 2012 ohne abgeschlossene Studienergebnisse in Europa zugelassen. Der „Cypher-Stent®“ der Firma Cordis Johnson&Johnson setzt Sirolimus frei und wurde bereits 2005 für „below-the-knee-Indikationen“ CE-zertifiziert. Laut Medienberichten dürfte die Firma jedoch die Produktion dieses Produkts eingestellt haben [8]. Der „Yukon®-Stent“ der Firma Translumina ist ebenfalls ein Sirolimus-freisetzender Stent, der 2011 für die „below-the-knee-Indikation“ in Europa zugelassen wurde. In der Evaluierung wurden alle genannten Produkte berücksichtigt, sofern Studienergebnisse dazu vorlagen.

Als Vorteil gegenüber gefäßchirurgischen Verfahren wird die geringere perioperative Mortalität bei multimorbiden PatientInnen gesehen. Gegenüber anderen endovaskulären Verfahren (PTA, BMS) ist hinsichtlich Mortalität kein Vorteil zu erwarten, jedoch wird eine geringere Restenoserate erwartet. Von Nachteil ist, dass die Stents bei komplexen, stark verkalkten oder exzentrisch gelegenen Läsionen nur begrenzt eingesetzt werden können und das Grundproblem der progressiven Arteriosklerose nicht beheben. Beim Einsatz mehrerer Stents (etwa bei langstreckigen Läsionen) entstehen außerdem hohe Kosten [9].

Tabelle 1.2-1: Drug-eluting stents for peripheral artery disease in lower extremities

Company	Device Name	Drug	CE-Certificate	FDA Approval	Comment
Femoropopliteal					
Cook Medical (US)	Zilver®PTX® Drug-Eluting Peripheral Stent	Paclitaxel	2009	2012	Trial: Zilver PTX® Randomized Trial
Boston Scientific (US)	Innova™ Peripheral Vascular Drug-Eluting Stent System	Paclitaxel	N/A	No	Currently evaluated in trial (NZ, AUS, EU): NCT01820637
Cordis (Johnson & Johnson) (US)	S.M.A.R.T.® Vascular Stent System	Sirolimus	N/A	No	Trial: SCIROCCO; Stent also available as BMS
Abbott Vascular (CA)	Dynalink-E® self-expanding everolimus-eluting stent	Everolimus	No	No	Trial: STRIDES; because of unfavourable 1-year study results, decision not to proceed for regulatory approval.
Infrapopliteal					
Abbott Vascular (CA)	XIENCE® Prime BTK everolimus-eluting peripheral stent system	Everolimus	2011	No	Trial: DESTINY
Boston Scientific (US)	Promus Element™ Plus DES BTK (Over-the-Wire™ and Monorail™)	Everolimus	2012	No	Currently evaluated in trial „PREVENT: Promus BTK“: NCT01500070
Translumina (Germany)	Yukon®	Sirolimus	2011	No	Coronary stent that has been evaluated in RCT for indication „BTK“ and has received CE-marking for BTK-indication.
Cordis (Johnson & Johnson) (US)	CYPHER® Select	Sirolimus	2005	No	Trial: ACHILLES; originally for coronary arteries, then for BTK-indications; product very likely not available any more

Sources: manufacturer information; web-search; BMS: Bare metal stent; BTK: Below the knee; DES: Drug eluting stent; N/A: no information available; grey shading shows regulatory approval

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Die Indikationsstellung zur endovaskulären Therapie der PAVK ist abhängig vom Stadium der PAVK (nach Fontaine oder Rutherford), von der Lokalisation, Ausprägung und Morphologie der Gefäßläsionen, von Begleiterkrankungen und vom Wunsch des/r Patienten/in [2].

Laut ESC-Guideline ist eine Revaskularisierung an den unteren Extremitäten bei der kritischen Extremitätenischämie – der schwerwiegendsten klinischen Manifestation der arteriellen Verschlusskrankheit – obligatorisch, sofern sie technisch durchführbar sind. Aufgrund der niedrigeren Komplikationsraten werden endovaskuläre Therapien gegenüber gefäßchirurgischen Maßnahmen zunehmend als Methode erster Wahl betrachtet. Bei milder bis moderater Claudicatio werden sie hingegen nur empfohlen, wenn durch die Claudicatio die Lebensqualität deutlich eingeschränkt ist, wenn nach dem klinischen Bild eine Verbesserung der Symptomatik zu erwarten ist und konservative Ansätze erfolglos waren [1].

Welche endovaskuläre Intervention genau zum Einsatz kommen soll, wird in den Leitlinien nicht exakt spezifiziert. Eine primäre Stent-Implantation wird bei femoropoplitealen Läsionen bei TASC-B (Transatlantic Inter-Society Consensus)-Läsionen³ empfohlen, bei TASC-A⁴ und TASC-C⁵ Läsionen liegt die Wahl des geeigneten endovaskulären Verfahrens im Ermessen der BehandlerInnen. Bei den Unterschenkelarterien wird eine Stentimplantation im Fall einer erfolglosen PTA empfohlen. Es wird hierbei nicht zwischen unbeschichteten und medikamenten-freisetzen Stents unterschieden [1].

In den in diese Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien wurde die PTA mit medikamentenfreisetzen Stents eingesetzt zur Behandlung von PatientInnen mit

- ✿ symptomatischer PAVK,
- ✿ einzelnen oder multiplen Gefäßläsionen im Bereich der Oberschenkelarterie/Kniekehlenarterie (femoropopliteal) bzw. Unterschenkelarterien (infrapopliteal),
- ✿ Stenosen $\geq 50\%$ oder Verschlüssen mit einer Länge von 4-30 cm,
- ✿ mittlere Länge der Läsionen zwischen 63-100 mm (femoropopliteal) und 14-55 mm (infrapopliteal).

Das therapeutische Ziel besteht in der Verbesserung der Durchblutung und damit der klinischen Symptomatik (z. B. Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke, Abheilen eines Ulkus, Vermeiden einer Amputation, etc.), sowie der Lebensqualität durch die Wiederherstellung eines freien Einstroms in die Extremität. Ein weiteres Ziel ist die Vermeidung erneuter Revaskularisierungsmaßnahmen.

³ Multiple Läsionen von jeweils ≤ 5 cm, singuläre Stenose oder Okklusion ≤ 15 cm ohne Einbeziehung des infragenikulären Abschnitts der a. poplitea, singuläre oder multiple Läsionen ohne durchgängige tibiale Gefäße zur Verbesserung des Einstroms in einen distalen Bypass, stark verkalkte Okklusion ≤ 5 cm lang, singuläre Poplitealstenose.

⁴ Singuläre Stenose ≤ 10 cm, singuläre Okklusion ≤ 5 cm lang.

⁵ Multiple Stenosen oder Okklusionen von insgesamt > 15 cm Länge mit oder ohne starke Verkalkung, behandlungsbedürftige Rezidivstenosen oder -okklusionen nach zwei endovaskulären Interventionen.

Indikation

endovaskuläre Ansätze bei kritischer Extremitätenischämie erste Wahl

bei Claudicatio primär konservatives Vorgehen

Ermessensspielraum für Auswahl der geeigneten endovaskulären Methode

Studienindikationen:

symptomatische PAVK einzelne oder multiple Läsionen

Stenosen oder Verschlüsse 4-30 cm lang

Verbesserung der klinischen Symptomatik

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Frequenz gemäß Einreichung obere Extremität	<p>Es wurden Unterlagen von einer einreichenden Krankenanstalt (Universitätsklinik) zu vier Gefäßlokalisationen übermittelt.</p> <ul style="list-style-type: none">✦ Im Bereich der oberen Extremitäten wurde 2012 80 Mal ein DES implantiert. Zukünftig wird mit einer geschätzten jährlichen Häufigkeit von 100 Interventionen gerechnet. Für Österreich wurde eine Frequenz von 200 geschätzt.
untere Extremität	<ul style="list-style-type: none">✦ Bei den unteren Extremitäten wurde für 2012 eine Häufigkeit von 300 Eingriffen angegeben, zukünftig wird mit 325 Eingriffen pro Jahr gerechnet und für Österreich wird eine Häufigkeit von 900 Interventionen geschätzt.
Beckenarterien	<ul style="list-style-type: none">✦ Bei den Beckenarterien wurde für 2012 eine Frequenz von 15 Interventionen, eine geschätzte jährliche Häufigkeit von 25 und eine Anzahl von 150 für ganz Österreich angegeben.
Viszeralgefäße	<ul style="list-style-type: none">✦ Bei den Baueingeweidearterien wurde eine Frequenz von 40 für 2012 und von 50 Implantationen für zukünftige Jahre angegeben. Für ganz Österreich werden bei dieser Gefäßlokalisation 200 Interventionen geschätzt.
Frequenzschätzung nicht nachvollziehbar	<p>Die Frequenzschätzungen für zukünftige Eingriffe sind nicht genau nachvollziehbar, da z. B. bei 325 geschätzten Eingriffen an der unteren Extremität in einer einzigen Krankenanstalt für ganz Österreich von mehr als den angegebenen 900 Interventionen auszugehen wäre. Möglicherweise wurde bei der Schätzung eine Beschränkung auf Universitätskliniken vorgenommen. Die Leistung wird vollstationär erbracht, wobei in der Regel 2 Belagstage (min. 2; max. 3) notwendig sind. Zu den mit der Leistung verbundenen Kosten wurden keine Informationen übermittelt.</p>
2 Tage vollstationärer Aufenthalt	

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist bei PatientInnen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit die Implantierung medikamentenfreisetzender Stents (drug-eluting stents) im Vergleich zur alternativen Verfahren (PTA mit beschichtetem/unbeschichtetem Ballonkatheter, unbeschichtete Stents, etc.) wirksamer und sicherer im Hinblick auf die Rezidivrate, Lokalisations-spezifische Endpunkte (etwa Amputation), Lebensqualität sowie Mortalität und Morbidität?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

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

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria

Population	Patients with symptomatic peripheral artery disease (PAD) on arteria femoralis superficialis/SFA, below the knee/BTK, visceral arteria, iliacal arteria, upper extremities
Intervention	Implantation of drug eluting stents
Control	Established procedures (dependent on type of lesion) without drug-eluting stent for the treatment of occlusion or stenosis, e.g.: <ul style="list-style-type: none"> ✱ Implantation of bare metal stent (BMS) ✱ Balloon angioplasty with/without drug eluting balloon ✱ Surgical methods (Atherectomy, Endarterectomy, Bypass)
Outcomes	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> ✱ Disease-specific morbidity expressed in amputation, rest pain, Rutherford Scale, treadmill walking distance, walking score ✱ Health related quality of life (HRQoL) ✱ Recurrence rates: Target-lesion revascularisation (TLR), Target-vessel revascularisation (TVR) ✱ Surrogate parameters: Patency, technical success, haemodynamic (ankle-brachial-index/ABI), restenosis (e.g. late lumen loss; % of vessel diameter)
Safety	<ul style="list-style-type: none"> ✱ Overall mortality ✱ Overall adverse events ✱ Serious adverse events: major bleeding, within 30 days emboli, 30-day mortality, stroke, myocardial infarction ✱ Minor adverse events ✱ Stent fractures
Study design	
Efficacy	RCTs with follow-up ≥ 6 months
Safety	<ul style="list-style-type: none"> ✱ RCTs with follow-up ≥ 6 months ✱ Prospective non-randomised controlled studies > 6 months ✱ Prospective single-arm studies with follow-up > 6 months if a) > 200 patients or b) > 50 patients and reporting of mortality AND further adverse events

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 20. Dezember 2013 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ CRD (DARE – NHS EED – HTA)

insgesamt 943 Arbeiten identifiziert

Die systematische Suche wurde (in Medline und Embase) auf klinische Studien eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 881 bibliographische Zitate vor. Eine ergänzende Handsuche brachte weitere 53 und eine Anfrage an die Hersteller brachte zusätzlich 9 bibliographische Zitate hervor. Nach Zusammenführung aller Referenzen und anschließender Deduplizierung lagen 943 Zitate für das Screening vor.

Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.

2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt standen 943 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen (IZ, SF) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person (AK) gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2.4-1 dargestellt:

Literatursuche

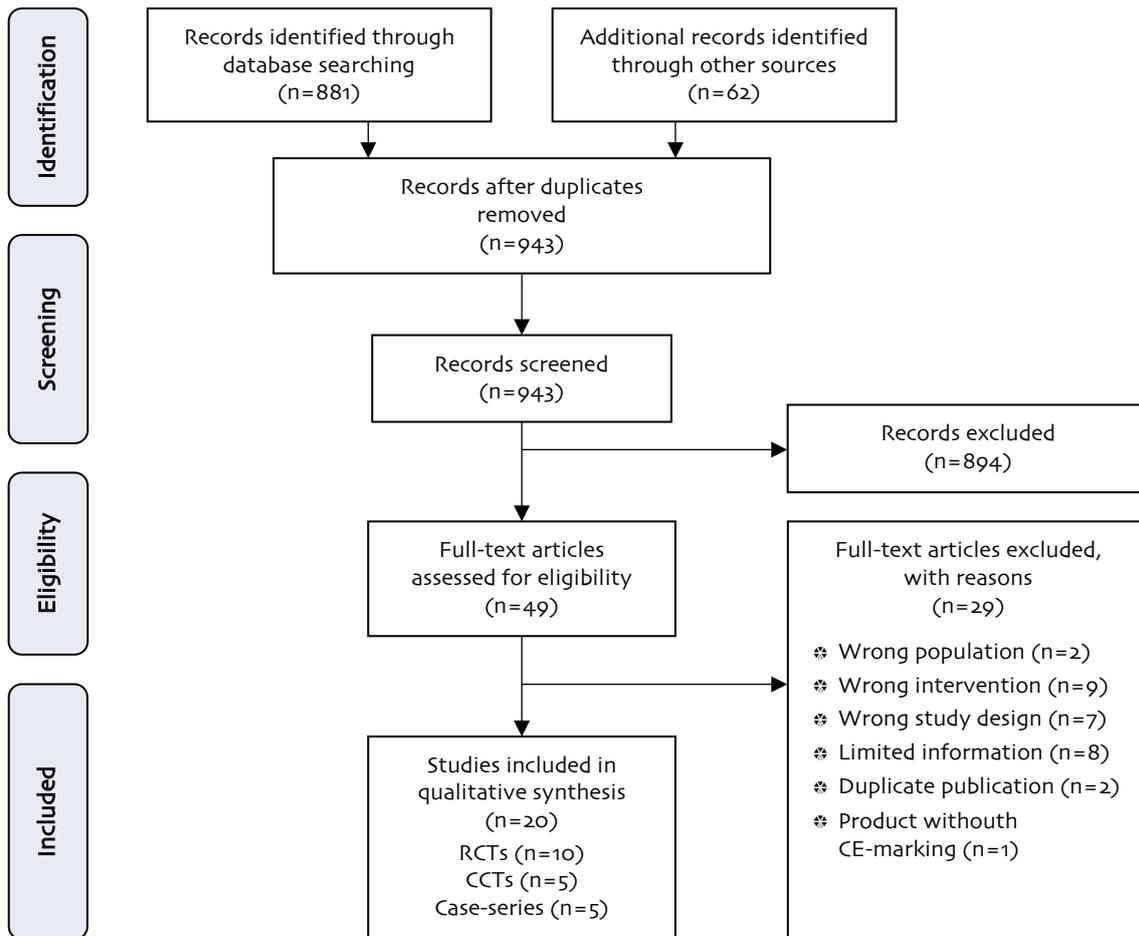


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Beurteilung der internen Validität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen (IZ, SF), unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person (AK) 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 [10].

**Qualitätsbeurteilung
der Studien**

4 Datenextraktion

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

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

4.1.1 Untere Extremitäten

Femoropopliteale Arterien

Zur Evaluierung der Wirksamkeit für den Bereich der femoropoplitealen Arterien liegen 4 Publikationen [11-14] zu 3 industriegesponserten randomisierten kontrollierten Studien vor. Zur Bewertung der Sicherheit entsprachen zusätzlich 2 Publikationen zu einer Beobachtungsstudie [12, 15] und eine kombinierte Langzeitauswertung zweier RCTs [16] unseren Einschlusskriterien. Außerdem wurde die bei der U.S-amerikanischen Zulassungsbehörde zu einem Produkt erhältliche Zusammenfassung zur Wirksamkeit und Sicherheit für die genaue Darstellung der unerwünschten Ereignisse herangezogen [17].

**3 RCTs,
2 weitere Studien,
1 FDA Summary**

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der ausgewählten Einzelstudien sind in Tabelle 4.1-1 (RCTs) und Tabelle 4.1-2 (sonstige Studien) zusammengefasst.

Infrapopliteale Arterien

Zur Evaluierung der Wirksamkeit für den Bereich der infrapoplitealen Arterien liegen 5 Publikationen [18-22] zu 4 randomisiert kontrollierten Studien vor. Zwei davon [18, 21] waren industriegesponsert, bei einer [22] war die Finanzierung unklar und eine [20] war eine akademische Studie. Zur Bewertung der Sicherheit entsprachen zusätzlich 7 Publikationen [23-29] zu 3 nicht-randomisierten kontrollierten Studien (2 davon mit unklarer Finanzierung [26, 27], 1 akademische Studie [29]) und 3 unkontrollierte Studien (1 industriegesponsert [24], 1 mit unklarer Finanzierung [25], 1 akademische Studie [23]) unseren Einschlusskriterien.

**4 RCTs,
3 nicht-randomisierte
kontrollierte Studien,
3 unkontrollierte Studien**

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der ausgewählten Einzelstudien sind in Tabelle 4.1-3 (RCTs) und 4.1-4 (sonstige Studien) zusammengefasst.

4.1.2 Obere Extremitäten, Beckenartieren, Viszeralgefäße

keine Studien Es wurden keine Studien identifiziert, die medikamentenfreisetzende Stents bei diesen Gefäßlokalisationen untersuchten.

4.1.3 Extrahierte Endpunkte

wichtige Endpunkte Folgende Endpunkte wurden als *wichtig* definiert, aus den Studien extrahiert (sofern berichtet) und in den Tabellen 4.1-1 bis 4.1-4 dargestellt:

Wirksamkeit:

- ✱ Klinische Klassifikation (Fontaine, Rutherford)
- ✱ Walking Score
- ✱ Knöchel-Arm-Index (ABI)
- ✱ Primäre Durchgängigkeitsrate (primary patency rate)
- ✱ Lumeneineingung (late lumen lost [LLL])
- ✱ Restenoserate
- ✱ Okklusionsrate
- ✱ In-Segment-Revaskularisationsrate (target lesion revascularisation [TLR])
- ✱ Amputationsrate
- ✱ Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life [HRQL])
- ✱ Wundheilung
- ✱ Eventfreies Überleben (event-free survival)⁶

Sicherheit:

- ✱ Gesamtmortalität
- ✱ Unerwünschte Ereignisse gesamt⁷
- ✱ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse⁸
- ✱ Geringfügige unerwünschte Ereignisse⁹
- ✱ Stentbrüche

⁶ Kombiniertes Endpunkt aus unterschiedlichen Ereignissen (z. B. Amputation, Herzinfarkt etc.); Definitionen in den Studien sehr unterschiedlich; wurde so extrahiert, wie in Studien definiert.

⁷ Summe aus schwerwiegenden und geringfügigen unerwünschten Ereignissen (serious and minor adverse events).

⁸ Ein unerwünschtes Ereignis, das zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, eine Spitalsaufnahme oder einen verlängerten Spitalsaufenthalt nach sich zieht, zu permanenter oder erheblicher Behinderung oder zu einer kongenitalen Anomalie/Geburtsschaden führt und ein medizinisch relevantes Ereignis darstellt. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise ursächlich mit der Behandlung in Zusammenhang stehen.

⁹ Jedes nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignis bei einem Patienten/einer Patientin nach medizinischer Behandlung. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise ursächlich mit der Behandlung in Zusammenhang stehen.

Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung (siehe Tabellen 5.1-1 bis 5.1-2; 5.2-1 bis 5.2-3) wurden folgende *entscheidende* Endpunkte herangezogen:

**entscheidende
Endpunkte**

Wirksamkeit:

- ✧ In-Segment-Revaskularisationsrate (nach 6 bis 36 Monaten)
- ✧ Walking Score (nach 12 bis 24 Monaten)
- ✧ Amputationsrate (nach 12 bis 36 Monaten)
- ✧ Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sicherheit:

- ✧ Gesamtmortalität (nach 6 bis 36 Monaten)
- ✧ Unerwünschte Ereignisse gesamt (nach 6 bis 36 Monaten)
- ✧ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nach 6 bis 36 Monaten)

Die Auswahl der entscheidenden Endpunkte für die Wirksamkeit wird mit der PatientInnenrelevanz begründet [30]. Medikamentenfreisetzende Stents sollen mit dem Ziel eingesetzt werden, die erneute Stenose und ihre Folgen – ein relevantes Problem endovaskulärer Ansätze – zu vermeiden. Die Durchgängigkeitsrate, die zumeist als primärer Endpunkt in den Studien definiert war, ist dafür jedoch ein suboptimaler Endpunkt, da eine angiographisch definierte Restenose nicht automatisch zu wiederkehrenden Symptomen führt [31] und umgekehrt etwa der Verlust von Gliedmaßen nicht ausschließlich von der Blutversorgung abhängt [4]. Statt dessen wurde die Revaskularisationsrate als entscheidender Endpunkt ausgewählt, da sie nicht nur über das Vermögen der Stents, die Durchblutung nachhaltig zu verbessern, sondern auch über erneute Belastung und Risiken für PatientInnen und nötige Krankenhausressourcen eine Aussage ermöglicht. Weiters wurden die Amputationsraten, das schmerzfreie Gehvermögen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als klinisch und für PatientInnen relevant (und demnach als entscheidend) eingestuft. Andere in den Studien berichteten Parameter, wie weitere angiographische Daten (z. B. Restenoserate, late lumen loss etc.) oder hämodynamische Indizes (z. B. Knöchel-Arm-Index), sind hingegen als Surrogatparameter und daher als nicht entscheidend einzustufen [32].

**Auswahlkriterium
für entscheidende
Endpunkte:
PatientInnenrelevanz**

Als entscheidende Endpunkte für die Bewertung der Sicherheit wurden die Gesamtmortalität, die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ausgewählt. Stentfrakturen wurden nicht als entscheidender Endpunkt herangezogen, da unerwünschte Ereignisse oder erhöhte Verschlussraten, die mit Stentfrakturen verbunden sein könnten, bereits in den beschriebenen Endpunkten integriert sind.

**Sicherheit:
Mortalität und
unerwünschte
Ereignisse entscheidend**

Tabelle 4.1-1: Drug eluting stents in femoropopliteal arteries: Results from randomised controlled trials

Author, year, reference number	Dake, 2011, 2013 ¹⁰ , FDA 2012 [11, 12, 17]	Duda, 2002 [13]	Duda, 2005 [14]
Country	USA, Germany, Japan	Europe, Canada	Europe, Australia
Sponsor	Cook Medical	Cordis J&J	Cordis J&J
Intervention/Product	Paclitaxel-eluting Stent (Zilver PTX [®]) (Cook Medical)	Sirolimus-eluting nitinol self-expanding stent (SMART [®] stent) (Cordis J&J)	Sirolimus-eluting nitinol self-expanding stent (SMART [®] stent) (Cordis J&J)
Comparator	a.) PTA b.) Bailout BMS	SMART nitinol self-expanding stent without sirolimus/polymer coating	SMART nitinol self-expanding stent without sirolimus/polymer coating
Study design	Multicentre RCT: Zilver-PTX study	Multicentre-RCT: SIROCCO I	Multicentre-RCT: SIROCCO II
Number of pts	Total: 479 DES: 241/61 ¹¹ ; PTA: 238/118 ¹² ; BMS: 59	Total: 36 DES: 18; BMS: 18	Total: 57 DES: 29; BMS: 28
Inclusion criteria	Symptomatic PAD (RF \geq 2); \leq 2 de novo or restenotic lesions in femoropopliteal arteries (1/limb) with 4-9 mm diameter, \leq 14 cm lesion length and \geq 50 % diameter stenosis	Symptomatic PAD (RF: 2-4); de-novo or restenotic lesions with 4-6 mm vessel diameter, $>$ 70 % diameter stenosis over 7-20 cm length or total occlusion of 4-20 cm.	Symptomatic PAD (RF: 1-4); de-novo or restenotic lesions with 4-6 mm diameter, \geq 70 % diameter stenosis over 7-14.5 cm length or 4-14.5 cm occlusion in SFA
Age of patients (yrs)	DES: 67.9 \pm 9.6; PTA: 67.7 \pm 10.6	DES: 65; BMS: 66	DES: 67.2 \pm 9.8; BMS: 66.1 \pm 10.9
Diabetes (%)	DES: 49 %; PTA: 42 %	DES: 50 %; BMS: 29 %	DES: 38 %; BMS: 39 %
Smoker (past and/or current) (%)	DES: 86 %; PTA: 84 %	DES: 33 %; BMS: 17 %	DES: 39 %; BMS: 52 %
Sex (% female)	DES: 34 %; PTA: 36 %	DES: 39 %; BMS: 11 %	DES: 31 %; BMS: 29 %
Clinical classification (%)	RF 2-3: DES: 90 %; PTA: 91 % RF 4-6: DES: 9 %; PTA: 9 %	RF 1-2: DES: 39 %; BMS: 67 % RF 3-4: DES: 61 %; BMS: 33 %	RF 0-2: DES: 45 %; BMS: 50 % RF 3-4: DES: 55 %; BMS: 50 %
Mean lesion length, mm	DES: 66.4 \pm 38.9; PTA: 63.1 \pm 40.7	DES: 82.9; BMS: 88.6	DES: 86.5 \pm 36.6; BMS: 76.3 \pm 45.7
ABI	DES: 0.67 \pm 0.2; PTA: 0.68 \pm 0.2	N/A	DES: 0.67 \pm 0.20; BMS: 0.61 \pm 0.16
Primary endpoint	Efficacy: primary patency ¹³ Safety: event-free survival ¹⁴	In-stent mean percent diameter stenosis	In-stent mean lumen diameter

¹⁰ Only results from RCT (24-months follow-up) were extracted from this publication, for results from single-arm study see table 4.1-2
¹¹ Primary randomization was to either PTA (238) or primary DES (241); from patients with acute PTA failure secondary randomization to either provisional bare metal stent (59) or provisional drug eluting stent (61) took place
¹² Optimal PTA group
¹³ Defined as peak-systolic velocity (PSV) ratio $<$ 2.0 derived by duplex ultrasound or $<$ 50 % diameter stenosis from arteriographic core laboratory analysis
¹⁴ Defined as freedom from death, amputation, clinically driven target lesion revascularisation, target limb ischemia requiring surgical repair of target vessel, worsening of Rutherford score by 2 classes or to class 5 or 6

Author, year, reference number	Dake, 2011, 2013 ¹⁰ , FDA 2012 [11, 12, 17]	Duda, 2002 [13]	Duda, 2005 [14]
Follow-up (months)	12, 24	6	6
Loss to follow-up, n (%)	12 mo: DES: 19 (8 %); PTA: 17 (7 %) 24 mo: DES: 38 (16 %); PTA: 28 (12 %)	N/A	N/A
Outcomes			
Efficacy			
Clinical classification	Worsening by 2 classes or to class 5 or 6 12 mo: DES: 0; PTA: 2 (1 %) 24 mo: N/A	Figures N/A Improvement in both groups p=N/A	Figures N/A Improvement in both groups p=N/A
Walking scores (%); max. = 100 %	12 mo: Distance: DES 58±38 % vs. PTA 58±37 % Speed: DES 56±37 % vs. PTA 58±36 % Climbing: DES 56±37 % vs. PTA 62±34 % p=n.s. 24 mo: N/A, p=n.s.	N/A	N/A
ABI	12 mo: DES: 0.91±0.23; PTA: 0.89±0.20; p=n.s. 24 mo: N/A; p=n.s.	N/A	DES: 0.92±0.15; BMS: 0.88±0.15 p=0.356
Primary patency rate, n (%)	12 mo: DES: 83 %; PTA: 33 %; p <0.001 Optimal PTA: 65 %; p=0.01 Bailout DES: 90 %; Bailout BMS: 73 %; p=0.01 24 mo: DES: 75 %; PTA: 64 %; p=0.01 Optimal PTA: 53 %; p<0.01 Bailout DES: 83 %; Bailout BMS: 64 %; p<0.01	N/A	N/A
Late lumen loss (LLL), mm	N/A	DES: 0.62±0.60; BMS: 1.03±1.30 p=0.253 ¹⁵	DES: 0.38±0.64; BMS: 0.68±0.97 p=0.202 ¹⁵
Restenosis rate, n (%)	N/A	DES: 0 (0 %); BMS: 3 (18 %) p=0.2273 ¹⁶	DES: 0 (0 %); BMS: 2 (8 %) p=0.4917 ¹⁷

¹⁵ Defined as „in-stent-late-lumen-loss“

¹⁶ Defined as „in-stent-restenosis-rate“

¹⁷ Defined as “in-stent-restenosis ≥50 %”

Author, year, reference number	Dake, 2011, 2013 ¹⁰ , FDA 2012 [11, 12, 17]	Duda, 2002 [13]	Duda, 2005 [14]
Total occlusion, n (%)	N/A	DES: 0 (0 %); BMS: 1 (6 %) P=1.000	N/A
Target lesion revascularisation (TLR), n (%)	12 mo: DES: 21 (10 %); PTA: 39 (18 %); p=0.01 24 mo: DES: n=N/A (13 %); PTA: N/A; p=N/A	DES: 0 (0 %); BMS: 0 (0 %)	DES: 0 (0 %); BMS: 0 (0 %)
Amputation rate, n (%)	12 mo: DES: 1 (0.5 %); PTA: 0; p=N/A 24 mo: N/A	N/A	N/A
HRQoL	N/A	N/A	N/A
Wound healing	N/A	N/A	N/A
Event-free survival	12 mo: DES: 90 %; PTA: 83 %; p=0.004 24 mo: DES: 87 %; PTA: 78 %; p=0.02	N/A	N/A
Safety			
Overall mortality, n (%)	12 mo: DES: 9 (4 %); PTA: 4 (2 %); p=0.17 24 mo: DES: 18 (8 %); PTA: 8 (3 %); p=N/A	DES: 0 (0 %); BMS: 0 (0 %)	DES: 2 (7 %); BMS: 1 (4 %); p=N/A
Overall adverse events, n (%)	12 mo ¹⁸ : DES: 463; PTA: 428; p=N/A 12-24 mo ¹⁸ : DES: 212; PTA: 199; p=N/A 12/13-24 mo: Cardiovascular: 44/25 (19 %/11 %) vs. 44/33 (19 %/14 %) Pulmonary: 40/15 (17 %/6 %) vs. 17/12 (7 %/5 %) Renal: 16/6 (7 %/3 %) vs. 10/8 (4 %/3 %) Gastrointestinal: 24/6 (10 %/3 %) vs. 9/8 (4 %/3 %) Wound events: 9/6 (4 %/3 %) vs. 16/2 (7 %/1 %) Vascular: 138/55 (59 %/23 %) vs. 142/51 (60 %/22 %) Miscellaneous: 80/38 (34 %/16 %) vs. 73/33 (31 %/14 %)	DES: 2 (11 %); BMS: 0 (0 %) P=N/A	N/A
Stent fracture	12 mo: DES: 4 (1 %); PTA: n.a. 24 mo: N/A	DES: 3 (17 %); BMS: 3 (17 %)	DES: 2 (8 %); BMS: 2 (8 %) p=1.000

¹⁸ Figure does not include target-lesion-revascularisations, amputations and nr. of patients with worsening of Rutherford classification, as these were defined as efficacy outcomes

Author, year, reference number	Dake, 2011, 2013 ¹⁰ , FDA 2012 [11, 12, 17]	Duda, 2002 [13]	Duda, 2005 [14]
Serious AE, n (%)	12 mo: Device-related death: DES 0 (0 %) vs. PTA 0 (0 %) 24 mo: Device-related death: DES 0 (0 %) vs. PTA 0 (0 %)	DES: Inflammation: 2 (11 %) BMS: 0 (0 %) p=N/A	DES vs. BMS (p=N/A) Stent thrombosis: 1 (3 %) vs. 1 (4 %) Pseudoaneurysm: 1 (3 %) vs. 0 (0 %) Bleeding: 0 (0 %) vs. 1 (4 %) Death: 2 (7 %) vs. 1 (4 %) Atypical chest pain: 1 (3 %) vs. 0 (0 %) Spinal cord stenosis: 1 (3 %) vs. 0 (0 %) Hematoma at puncture site: 0 (0 %) vs. 1 (4 %) Hospitalisation for CABG: 0 (0 %) vs. 1 (4 %) Suspicion of coronary disease: 0 (0 %) vs. 1 (4 %) Severe internal bleeding: 1 (3 %) vs. 0 (0 %) Revasc. procedures on contralat. Leg: 5 (17 %) vs. 4 (14 %)
Minor AE, n (%)	No adverse drug effects or hypersensitivity reaction	N/A	N/A
Limitations stated by study authors	High frequency of investigator determined PTA-failure; limited transferability to broader spectrum of femoropopliteal lesions (long segments)	N/A	N/A

ABI: ankle-brachial-index; AE: adverse events; BMS: bare metal stent; cat.: category; CABG: coronary artery bypass grafting; contralat.: contralateral; DES: drug eluting stent; HRQoL: Health related quality of life; LLL: late lumen loss; max.: maximal; mo: months; n: number; N/A: data not available; n.s.: not significant; PAD: peripheral artery disease; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; pts: patients; RCT: randomized controlled trial; revasc.: revascularisation; RF: Rutherford class; SFA: superficial femoral artery; TLR: target lesion revascularisation; yrs: years;

Tabelle 4.1-2: Drug eluting stents in femoropopliteal arteries: Results from non-randomised or uncontrolled studies

Author, year, reference number	Dake, 2011, 2013 ¹⁹ [12, 15]	Duda, 2006 [16]
Country	USA, Europe, Japan, Korea, Canada	Europe, Canada, Australia
Sponsor	Cook Medical	Cordis J&J
Intervention/Product	Paclitaxel-eluting stent (Zilver [®] -PTX [®]) (Cook Medical)	Sirolimus-eluting nitinol self-expanding stent (SMART [®] stent) (Cordis J&J)
Comparator	-	SMART nitinol self-expanding stent without sirolimus/polymer coating
Study design	Prospective multicentre single-arm clinical study	Combined analysis of 2 RCTs (SIROCCO I + SIROCCO II): SIROCCO III
Number of pts	787	Total: 93 DES: 47; BMS: 46
Inclusion criteria	Symptomatic PAD (RF ≥ 2); de-novo or restenotic lesions with 4-9 mm diameter, ≥ 50 % diameter stenosis of femoropopliteal segment; no lesion length exclusion criterion	SIROCCO I: Symptomatic PAD (RF: 2-4); de-novo or restenotic lesions with 4-6 mm vessel diameter, >70 % diameter stenosis over 7-20 cm length or total occlusion of 4-20 cm SIROCCO II: Symptomatic PAD (RF: 1-4); de-novo or restenotic lesions with 4-6 mm diameter, ≥ 70 % diameter stenosis over 7-14.5 cm length or 4-14.5 cm occlusion in SFA
Age of patients (yrs)	66.6 \pm 9.5	DES: 63.3 \pm 9.1; BMS: 65.9 \pm 10.8
Diabetes (%)	36 %	DES: 43 %; BMS: 35 %
Smoker (past and/or current) (%)	80 %	DES: 47 %; BMS: 30 %
Sex (% female)	27 %	DES: 34 %; BMS: 22 %
Clinical classification (%)	TASC A: 26 %; TASC B: 29 %; TASC C: 25 %; TASC D: 14 %	RF 1+2: DES 43 % vs. BMS 57 %; RF 3+4: DES 57 % vs. BMS 43 %
Mean lesion length, mm	99.5 \pm 82.1	DES: 85 \pm 44; BMS: 81 \pm 52
ABI	0.6 \pm 0.3	N/A
Primary endpoint	Event-free survival ²⁰	In-stent mean percent diameter stenosis (6 months)
Follow-up (months)	12, 24	24
Loss to follow-up, n (%)	12 mo: 47 (6 %) 24 mo: 92 (12 %)	N/A

¹⁹ Only results from single-arm study were extracted from publication, for RCT-results see table 4.1-1

²⁰ Defined as freedom from death, amputation, clinically driven target lesion revascularisation, target limb ischemia requiring surgical intervention, surgical repair of target vessel, worsening of Rutherford score by 2 classes or to class 5 or 6

Author, year, reference number	Dake, 2011, 2013 ¹⁹ [12, 15]	Duda, 2006 [16]
	Safety	
Overall mortality, n (%)	12 mo: 25 (3 %) 24 mo: 41 (5 %)	DES: 7 (15 %); BMS: 2 (4 %)
Overall adverse events, n (%)	12 mo: 44 (6 %) 24 mo: N/A	N/A
Stent fracture, n (%)	12 mo: 22 (2 %) 24 mo: N/A	Up to 18 mo: DES: 9/25 (36 %); BMS: 8/40 (20 %)
Serious AE, n (%)	12 mo: Procedure-related deaths within 30 days: 4 (0.5 %) ²¹ Cardiac ischemia: 25 (3 %) Non-Q-wave MI: 3 (0.4 %) Stroke: 3 (0.4 %) Renal failure: 2 (0.3 %) Pulmonary edema: 2 (0.3 %) Pulmonary embolism: 2 (0.3 %) 24 mo: N/A	Deaths DES: Stroke: 1 (2 %) Lung Emboli: 1 (2 %) Cancer: 1 (2 %) Cardiac disease: 2 (4 %) Natural causes: 2 (4 %) Deaths BMS: Complication of cardiac bypass surgery: 1 (2 %) Progressive cardiac failure: 1 (2 %) Further SAEs: N/A
Minor AE, n (%)	12 mo: Hematoma requiring intervention: 3 (0.4 %) 24 mo: N/A	N/A
Limitations stated by study authors	Study did not use core laboratories, study design (single-arm, but real-world)	N/A

ABI: ankle-brachial-index; AE: adverse events; BMS: bare metal stent; cat.: category; DES: drug eluting stent; max.: maximal; mo: months; n: number; N/A: data not available; n.a.: not applicable; n.s.: not significant; PAD: peripheral artery disease; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; pis: patients; RCT: randomized controlled trial; RF: Rutherford class; SFA: superficial femoral artery; TASC: transatlantic intersociety consensus; yrs: years;

²¹ Causes: pulmonary embolism, cardiac ischemia, myocardial infarction, renal failure secondary to use of large volume of contrast

Tabelle 4.1-3: Drug eluting stents in infrapopliteal arteries: Results from randomised controlled trials

Author, year [reference number]	Bosiers, 2012 [18]	Rastan, 2011, 2012 ²² [19, 20]	Scheinert, 2012 [21]	Falkowski, 2009 [22]
Country	European countries	Germany	European countries	Poland
Sponsor	Abbott Laboratories	none	Cordis J&J	N/A
Intervention/Product	Xience V [®] everolimus-eluting stent system (Abbott)	Yukon [™] sirolimus-eluting stent (Translumina)	Cypher Select [®] sirolimus-eluting stent (Cordis J&J)	Cypher sirolimus-eluting stent (Cordis J&J)
Comparator	BMS: Multi-Link Vision Stent (Abbott)	polymer-free BMS (Translumina)	Percutaneous transluminal balloon angioplasty (PTA)	BMS: Sonic (Cordis J&J)
Study design	European multi-center RCT: DESTINY	German multi-center RCT: YUKON-BTK	European multi-center RCT: ACHILLES	RCT
Number of pts	Total: 140 DES: 74; BMS: 66	Total: 161 DES: 82; BMS: 79	Total: 200 DES: 99; PTA: 101	Total: 50 DES: 25; BMS: 25
Inclusion criteria	CLI (RF: 4-5), ≤ 2 de novo focal lesions in one or more vessels with 2.0-3.5 mm diameter, ≤ 40 mm length and ≥ 50 % diameter stenosis	Symptomatic PAD (RF: 2-5), 1 target lesion in native IPA with 2.5-3.5 mm diameter ≤ 45 mm length and > 70 % diameter stenosis	Symptomatic PAD (RF 3-5); ≤ 2 de novo or restenotic (after PTA) lesions per limb with 2.5-3.5 mm diameter, ≤ 120 mm total length of both vessels and > 70 % diameter stenosis	Symptomatic PAD (RF 3-5); primary stenosis with 2.0-3.5 mm diameter, 0.5-3.0 cm length and ≥ 70 % diameter stenosis
Age of patients (mean yrs \pm standard deviation)	DES: 75 \pm 8.0; BMS: 76 \pm 8.4	DES: 73.4 \pm 8; BMS: 72.3 \pm 9	DES: 72.4 \pm 9.4; PTA: 74.3 \pm 8.2	DES: 68.3 (53-85); BMS: 70.5 (55-86)
Diabetes	DES: 60 %; BMS: 50 %	DES: 57 %; BMS: 51 %	DES: 65 %; PTA: 64 %	DES: 17 %; BMS: 16 %
Smoker (past and/or current) (%)	DES: 31 %; BMS: 33 %	DES: 28 %; BMS: 29 %	DES: 38 %; PTA: 26 %	DES: 21 %; BMS: 16 %
Sex (% female)	DES: 39 %; BMS: 33 %	DES: 32 %; BMS: 35 %	DES: 32 %; PTA: 25 %	DES: 11 %; BSM: 10 %
Clinical classification	RF 4: DES: 50 %; BMS: 39 % RF 5: DES: 50 %; BMS: 61 %	RF 2: DES: 5 %; BMS: 7 % RF 3: DES: 44 %; BMS: 51 % RF 4: DES: 9 %; BMS: 3 % RF 5: DES: 43 %; BMS: 40 %	DES: mean RF class 4.1 \pm 0.9 PTA: mean RF class 4.0 \pm 0.9	RF 3: DES: 64 %; BMS: 72 % RF 4: DES: 24 %; BMS: 16 % RF 5: DES: 12 %; BMS: 12 %
Mean lesion length, mm	DES: 15.9 \pm 10.2; BMS: 18.9 \pm 10.0	DES: 30 \pm 8; BMS: 31 \pm 9	DES: 26.9 \pm 20.9; PTA: 26.8 \pm 21.3	DES: 17.4 \pm 3.2; BMS: 18.2 \pm 3.5
ABI	N/A	DES: 0.47 \pm 0.18; BMS: 0.49 \pm 0.14	N/A	N/A

²² Long-term results from RCT (Rastan 2011)

Author, year [reference number]	Bosiers, 2012 [18]	Rastan, 2011, 2012 ²² [19, 20]	Scheinert, 2012 [21]	Falkowski, 2009 [22]
Primary endpoint	Absence of ≥ 50 % in-stent binary restenosis (patency)	12 ms: primary patency rate ²³ 36 ms: Event-free survival ²⁴	In-segment binary restenosis ²⁵	Restenosis rate ²⁶
Follow-up (months)	12	12, extended to 36	12	6
Loss to follow-up, n (%)	N/A for angiographic follow-up: DES: 39 (52 %); BMS: 39 (53 %)	12 ms: DES: 20 (24 %); BMS: 16 (20 %) 36 ms: DES: 38 (46 %); BMS: 37 (47 %)	DES: 25 (25 %); PTA: 21 (20 %)	N/A
Outcomes				
Efficacy				
Clinical classification	DES: 60 %; BMS: 56 % p=0.68 ²⁷	12 mo ²⁸ : DES: -2 (-3 to -1); BMS: -1 (-2 to 0); p=0.004 36 mo: DES: -2 (-3 to -1); BMS: -1 (-2 to 0); p=0.006	RF improvement ²⁹ DES: 54 (76 %); PTA: 51 (67 %) P=0.23 ¹⁵	Figures N/A p=0.67
Walking Score	N/A	N/A	N/A	N/A
ABI	N/A	12 mo: DES: 0.72 \pm 0.16; BMS: 0.65 \pm 0.13; p = 0.14 36 mo: N/A	N/A	Figures N/A DES superior to BMS p=0.11
Primary patency rate, n (%)	DES: n: N/A (85 %); BMS: n: N/A (54 %) p=0.0001 ³⁰	12 mo: DES: 50 (81 %); BMS: 35 (56 %); p=0.004 36 mo: N/A	DES: 54 (75 %); PTA: 44 (57 %) p=0.025 ³¹	DES: 24 (96 %); BMS: 19 (76 %) p=n.s.
Late lumen loss (LLL), mm	DES: 0.78 \pm 0.63; BMS: 1.41 \pm 0.89 p=0.001	N/A	DES: 0.7 \pm 0.8; PTA: 0.6 \pm 0.7 p=0.833 ³²	DES: 0.46 \pm 0.72; BMS: 1.70 \pm 0.94 p<0.001

²³ Defined as freedom from in-stent-restenosis/luminal narrowing of <50%

²⁴ Combined endpoint: freedom from T target vessel revascularisation, major and minor target limb amputation, myocardial infarction and death

²⁵ Defined as within the stent or balloon area + adjacent 5 mm in both directions

²⁶ Defined as percentage of cases with angiographic restenosis (≥ 50 %)

²⁷ Rutherford class 0 or 1 at 12 month follow-up

²⁸ Median change (Interquartile range)

²⁹ Size and type of improvement not shown

³⁰ Primary patency defined as absence of ≥ 50 % in-stent binary restenosis

³¹ Defined as absence of clinically driven TLR and binary restenosis

³² LLL defined as “in-lesion late lumen loss” in contrast to “in-segment measurement”

Author, year [reference number]	Bosiers, 2012 [18]	Rastan, 2011, 2012 ²² [19, 20]	Scheinert, 2012 [21]	Falkowski, 2009 [22]
Restenosis rate, n (%)	DES: n: N/A (17 %); BMS: n: N/A (36 %) p=0.12 ³³	N/A	DES: 15 (22 %); PTA: 31 (42 %) p=0.019	DES: 4 (16 %); BMS: 19 (76 %) p<0.001
Total occlusion, n (%)	N/A	N/A	N/A	N/A
Target lesion revascularisation (TLR), n (%)	DES: n: N/A (8 %); BMS: n: N/A (35 %) p=0.005	12 mo: DES: 6 (10 %); BMS: 11 (18 %); p=0.29 36 mo: DES: 7 (9 %); BMS: 15 (20 %); p=0.06	DES: 8 (10 %); PTA: 14 (16.5 %) p=0.257	DES: 3 (12 %); BMS: 14 (56 %) p<0.05
Amputation, n (%)	N/A	12 mo: DES: 2 (2 %); BMS: 4 (6 %); p=0.61 36 mo: DES: 2 (3 %); BMS: 9 (12 %); p=0.03	DES: 11 (14 %) ³⁴ ; PTA: 17 (20 %) ³⁴ p=0.307	N/A
HRQoL	N/A	N/A	N/A	N/A
Wound healing	N/A	N/A	N/A	N/A
Event-free survival, n (%)	N/A	12 mo ³⁵ : n: N/A; p=0.2 36 mo: DES: n N/A (66 %); BMS: n N/A (45 %); p=0.02	Figures not shown ³⁶ DES superior to PTA p=0.0284	N/A
Safety				
Overall mortality, n (%)	DES: 18 %; BMS: 16 % p=0.96	12 mo: DES: 14 (17 %); BMS: 11 (14 %); p=0.66 36 mo: DES: 17 (23 %); BMS: 18 (24 %); p=0.84	DES: 10 (10 %); PTA: 12 (12 %) p=0.822	N/A
Overall adverse events, n (%)	N/A	12 mo ³⁷ : DES: 22 (27 %); BMS: 29 (37 %); p=N/A 36 mo: N/A	N/A	DES: 3 (12 %); BMS: 2 (8 %) p=N/A
Stent fracture, n (%)	N/A	N/A	DES: 1; PTA: n.a.	N/A

³³ Defined as restenosis ≥ 50 %

³⁴ Defined as index-limb amputation

³⁵ Defined as freedom from TVR, major and minor target limb amputation, myocardial infarction, and death

³⁶ Defined as freedom from TVR, Bypass, Amputation, Rutherford Class ≥ 4, and death

³⁷ In this study, amputations and TLR were defined as adverse events; no adverse events apart from those were reported; figure includes deaths, amputation and TLR

Author, year [reference number]	Bosiers, 2012 [18]	Rastan, 2011, 2012 ³⁸ [19, 20]	Scheinert, 2012 [21]	Falkowski, 2009 [22]
Serious AE, n (%)	N/A	N/A ³⁸	N/A	DES: 1 (4 %) ³⁹ ; BMS: 1 (4 %) ³⁹
Minor AE, n (%)	N/A	N/A ³⁸	N/A	DES: 2 (8 %) ⁴⁰ ; BMS: 1 (4 %) ⁴⁰ p = N/A
Limitations stated by study authors	Trial lacks power to test clinical superiority (limb salvage etc.); only patients were blinded; treated lesions were short and atypical for routine population; low follow-up rate	Trial addresses focal lesions, while particular in patients with diabetes and renal failure IPA lesions mainly appear as diffuse and long lesions	Trial addresses focal lesions with average length of 27 mm	Inhomogeneous clinical status between groups, short lesions, short follow-up, small group of patients

ABI: ankle-brachial-index; AE: adverse events; BMS: bare metal stent; CLI: critical limb ischemia; DES: drug eluting stent; HRQoL: health related quality of life; IPA: infrapopliteal artery; LLL: late lumen loss; mo: months; N/A: data not available; n.a.: not applicable; PAD: peripheral artery disease; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; RCT: randomised controlled trial; ps.: patients; RF: Rutherford class; TLR: target lesion revascularisation; TVR: target vessel revascularisation;

³⁸ In this study, amputations and TLR were defined as adverse events; no adverse events apart from those were reported

³⁹ Large hematomas

⁴⁰ Insignificant hematomas

Tabelle 4.1-4: Drug eluting stents in infrapopliteal arteries: Results from non-randomised or uncontrolled studies

Author, year [reference number]	Rastan, 2010 [23]	Feiring, 2010 [24]	Balzer, 2010 [25]	Siablis, 2009 ⁴¹ [26]	Siablis, 2005 ⁴² , 2007 ⁴³ [27, 28]	Scheinert, 2006 [29]
Country	Germany	USA	Germany	Greece	Greece	Germany
Sponsor	none	Cordis J&J	N/A	N/A	N/A	none
Intervention/ Product	Cypher select® sirolimus-eluting stent (Cordis J&J)	Cypher® sirolimus-eluting stent (Cordis J&J), Taxus pacilitaxel-eluting stent (Boston Scientific)	Cypher® sirolimus-eluting stent (Cordis J&J)	Cypher® sirolimus-eluting stent (Cordis J&J) after failed PTA (bailout)	Cypher® sirolimus-eluting stent (Cordis J&J) after failed PTA (bailout)	Cypher® sirolimus-eluting stent (Cordis J&J)
Comparator	–	–	–	Different types of BMS after failed PTA (bailout)	Different types of BMS after failed PTA (bailout)	Bc Sonic BMS (Cordis J&J)
Study design	Case series	Case series: PaRADISE	Case series	Prospective non-randomised controlled study	Prospective non-randomised controlled study	Prospective non-randomised controlled study
Number of pts	146	106	114	Total: 103 DES: 62; BMS: 41	Total: 58 DES: 29; BMS: 29	Total: 60 DES: 30; BMS: 30
Inclusion criteria	Symptomatic PAD (RF 2-5); vessel diameter 2.5-3.5 mm, and $\geq 70\%$ diameter stenosis and ≤ 80 mm length	All patients with critical limb ischemia (RF 4-6)	Symptomatic PAD (RF 4-5);	Critical limb ischemia (RF 4-6); vessel diameter < 4 mm	Critical limb ischemia (RF 4-6); vessel diameter < 4 mm	Symptomatic PAD (RF 3-6); vessel diameter 3.0-3.5 mm, >70 % diameter stenosis or occlusion with ≥ 30 mm length
Age of patients (mean yrs \pm standard deviation)	70.5 \pm 10.4	74 \pm 9.8	70.5 \pm 9.36	DES: 69 \pm 10; BMS: 72 \pm 8	DES: 69 \pm 1.9; BMS: 69 \pm 1.8	DES: 71; BMS: 73
Diabetes	64 %	Male: 49 %; Female: 44 %	66 %	DES: 87 %; BMS: 76 %	DES: 76 %; BMS: 76 %	DES: 83 %; BMS: 77 %
Smoker (past and/or current) (%)	44 %	Male: 38 % Female: 22 %	25 %	DES: 36 % BMS: 51 %	DES: 62 % BMS: 52 %	DES: 30 % BMS: 37 %
Sex (% female)	30 %	32 %	33 %	DES: 29 % BMS: 10 %	DES: 29 % BMS: 29 %	DES: 43 % BMS: 37 %

41 It seems likely that study includes patients from Siablis 2005 [27], and Siablis 2007 [28]

42 6 months results

43 12 months results

Author, year [reference number]	Rastan, 2010 [23]	Feiring, 2010 [24]	Balzer, 2010 [25]	Siablis, 2009 ⁴¹ [26]	Siablis, 2005 ⁴² , 2007 ⁴³ [27, 28]	Scheinert, 2006 [29]
Clinical classification	RF 2-3: 55 % RF 4-5: 45 %	RF 4: male 39 %, female 37 % RF 5: male 30 %, female 32 % RF 6: male 31 %, female 32 %	RF 4: 54 % RF 5: 46 %	RF 4: DES: 42 %; BMS: 37 % RF 5: DES: 42 %; BMS: 39 % RF 6: DES: 16 %; BMS: 24 %	RF 4: DES: 45 %; BMS: 72 % RF 5: DES: 48 %; BMS: 21 % RF 6: DES: 7 %; BMS: 7 %	RF 3: DES 37 %; BMS 33 % RF 4: DES 27 %; BMS 37 % RF 5: DES 37 %; BMS 30 %
Mean lesion length, mm	3.6.6±23.6	N/A	4.6 ± 22.23	DES: 55±56; BMS: 45±42;	DES: 14 (8-20); BMS: 13 (11-20);	N/A
ABI	0.59±0.4	N/A	0.32 ± 0.13	N/A	DES: 0.71±0.02; BMS: 0.76±0.04;	N/A
Primary endpoint	Primary patency ⁴⁴	Amputation above the ankle, all-cause mortality, tissue healing, relief of rest pain	Clinical examination, ABI, angiography	Technical success, 30-day morbidity and mortality, overall mortality, limb salvage, repeat intervention-free survival, minor amputation	Technical success, primary patency, binary in-stent restenosis, binary in-segment restenosis, TLR, mortality, limb salvage, minor amputation, freedom from rest pain	Efficacy: Binary restenosis rate ⁴⁵ , in-stent restenosis, improvement of RF-category by 1 Safety: death, amputation, bypass, TLR
Follow-up (months)	12	2.4 to 69 (mean 27)	≤18	36	6/12	≤12
Loss to follow-up, n (%)	42 (29 %)	0 (0 %)	13 (11 %)	N/A	6 ms: N/A 12 mo: DES: 11 (38 %); BMS: 9 (31 %)	DES: 3 (10 %); BMS: 4 (13 %)
Outcomes: Safety						
Overall mortality, n (%)	27 (18 %)	25 (24 %)	3 (3 %) ⁴⁶	DES: 32 %; BMS: 29 % p=0.205	6 mo: DES: 3 (10 %); BMS: 2 (7 %); p=0.32 12 mo: DES: 4 (14 %); BMS: 3 (10 %); p=0.34	DES: 3 (10 %); BMS: 4 (13 %)
Overall adverse events, n (%)	10 (7 %)	N/A	9 in 9 % of patients	N/A	6 mo: DES: 7 (24 %); BMS: 5 (17 %); p=n.s. 12 mo: N/A	N/A
Stent fracture, n (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

⁴⁴ Defined as freedom from restenosis ≥70 % detected with duplex ultrasound

⁴⁵ Defined as >50 % diameter reduction

⁴⁶ 1 pneumonia, 2 myocardial infarction

Author, year [reference number]	Rastan, 2010 [23]	Feiring, 2010 [24]	Balzer, 2010 [25]	Siablis, 2009 ⁴¹ [26]	Siablis, 2005 ⁴² , 2007 ⁴³ [27, 28]	Scheinert, 2006 [29]
Serious AE, n (%)	0 (0 %)	No procedure-related death, myocardial infarction, stroke, infection, 4 % contrast nephropathy	0 (0 %)	DES: 2 (3 %) ⁴⁷ ; BMS: 1 (2 %) ⁴⁸	6 mo: DES: 1 (3 %); BMS: 0 (0 %); p=0.16 12 mo: N/A	N/A
Minor AE, n (%)	10 (7 %)	N/A	10 (9 %): 3 vessel dissections, 4 peripheral emboli, 3 postintervention hematomas	N/A	6 mo: DES: 6 (21 %) ⁴⁹ ; BMS: 5 (17 %) ⁵⁰ ; P=n.s 12 mo: N/A	N/A
Limitations stated by study authors	Study design, ultrasound instead of angiography	Study design	Study design, ultrasound instead of angiography → bias in patency	Study design, only short lesions, important outcomes (wound-healing not addressed)	Study design, only short lesions have been treated, high drop-out	Study design, only focal lesions, no external core lab analysis

BMS: bare metal stent; DES: drug eluting stent; mo: months; N/A: data not available; RF: Rutherford class; TLR: target lesion revascularisation;

⁴⁷ 1 myocardial infarction, 1 retroperitoneal hemorrhage

⁴⁸ 1 retroperitoneal hemorrhage

⁴⁹ 5 hematomas, 1 pseudoaneurysm (30 days postprocedural)

⁵⁰ 4 local hematomas, 1 femoral pseudoaneurysm (30 days postprocedural)

4.1.4 Studiencharakteristika

Femoropopliteale Arterien

In den 3 RCTs [11, 13, 14], die zur Bewertung der *Wirksamkeit* herangezogen werden, wurden insgesamt 572 PatientInnen behandelt. In den Interventionsgruppen erhielten 241 TeilnehmerInnen einen Paclitaxel-freisetzenden Stents und 47 einen Sirolimus-freisetzenden Stent. In den Kontrollgruppen erhielten 238 PatientInnen eine PTA ohne Stent, und 46 einen unbeschichteten Stent (BMS).

**241 Paclitaxel Stent,
47 Sirolimus Stent,
238 PTA only,
46 BMS**

Das Alter der StudienteilnehmerInnen war in allen Gruppen ähnlich: Die TeilnehmerInnen in der DES-Gruppe waren durchschnittlich 65-68 Jahre alt, jene in der „PTA only“ Gruppe waren 68 Jahre alt und die TeilnehmerInnen in den BMS Gruppen waren durchschnittlich 66 Jahre alt. In den Interventionsgruppen lag der Anteil der DiabetikerInnen zwischen 38 % und 50 %, in den Kontrollgruppen waren zwischen 29 % und 42 % DiabetikerInnen. Der RaucherInnenanteil in den DES-Gruppen lag bei 33-86 % versus 17-84 % in den Kontrollgruppen. Die TeilnehmerInnen waren zu mindestens zwei Drittel männlich.

**60-70 Jahre,
30-50 % DiabetikerInnen,
2/3 männlich,
hoher
RaucherInnenanteil**

In einem RCT [11, 12] litt der Großteil der PatientInnen an Claudicatio intermittens bzw. an einem ischämischen Ruheschmerz (Rutherford-Klasse [RF] 2-3), während in den zwei weiteren RCTs [13, 14], mehr höhergradig erkrankte Personen teilnahmen (~50 % RF 3-4). Die behandelten Läsionen waren in den DES-Gruppen im Durchschnitt 66-87 mm und in den Kontrollgruppen 63-89 mm lang.

**unterschiedliche
Krankheitsstadien**

Die Studien untersuchten als primären Endpunkt ausschließlich angiographische Surrogatparameter (Gefäßoffenheitsraten, Lumeneinengung, Restenoserate), die nach 6 bis maximal 24 Monaten gemessen wurden. Nach 12 Monaten gingen in einem RCT [11, 12] 8 % versus 7 % in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe für die Nachbeobachtung verloren, nach 24 Monaten waren es 16 % versus 12 %. Zu den anderen beiden RCTs wurden keine Angaben zum „loss-to-follow up“ gemacht.

**primäre Endpunkte:
angiographische
Surrogatparameter**

**geringer
loss-to-follow up**

In der zur Beurteilung der *Sicherheit* zusätzlich zur Verfügung stehende unkontrollierte Interventionsstudie [12, 15] und in der kombinierten Langzeitauswertung zweier RCTs [16] erhielten 834 Personen einen DES (787 Paclitaxel; 47 Sirolimus).

**weitere 834
DES-PatientInnen in
Sicherheitsstudien**

Die überwiegend männlichen TeilnehmerInnen waren in diesen Studien 63-67 Jahre alt, 35-43 % litten an Diabetes und 30-80 % waren RaucherInnen. In der einarmigen Studien litt der Großteil der TeilnehmerInnen an mäßiger bis schwerer Claudicatio intermittens, in der Langzeit RCT-Auswertung war das Krankheitsbild etwas schwerer. Die behandelten Läsionen waren im Durchschnitt 80-100 mm lang.

**überwiegend männlich,
60-70 Jahre,
hoher Anteil Diabetiker
und RaucherInnen**

Erhobene sicherheitsrelevante Endpunkte waren Mortalität, unerwünschte Ereignisse und Stentbrüche. Diese Endpunkte wurden jedoch nicht in allen Studien vollständig erhoben. Nach 12 Monaten fehlten – sofern berichtet – 6 % und nach 24 Monaten 12 % der TeilnehmerInnen für die Nachbeobachtung.

**lückenhafte Erhebung
Mortalität,
unerwünschte
Ereignisse, Stentbrüche**

Infrapopliteale Arterien

<p>74 Everolimus Stent, 206 Sirolimus Stent, 101 PTA only, 170 BMS</p>	<p>In den 4 RCTs [18, 20-22], die zur Bewertung der <i>Wirksamkeit</i> herangezogen werden, wurden insgesamt 551 PatientInnen behandelt. In den Interventionsgruppen erhielten 74 TeilnehmerInnen einen Everolimus-freisetzenden Stents und 206 einen Sirolimus-freisetzenden Stent. In den Kontrollgruppen erhielten 101 PatientInnen eine PTA ohne Stent und 170 PatientInnen einen unbeschichteten Stent (BMS).</p>
<p>70-75 Jahre, primär männlich, bis zu 40 % RaucherInnen, bis 2/3 DiabetikerInnen</p>	<p>Die PatientInnen in den DES-Gruppen waren im Durchschnitt zwischen 68 und 75 Jahre alt, jene der Kontrollgruppen zwischen 71 und 76 Jahre. 17-65 % der TeilnehmerInnen der Interventionsgruppen litten an Diabetes im Vergleich zu 16-64 % in den Kontrollgruppen. 21-38 % der PatientInnen in den DES-Gruppen und 16-33 % derjenigen, die einen unbeschichteten Stent oder nur eine PTA erhielten, waren RaucherInnen. Mehr als 60 % der TeilnehmerInnen waren männlich.</p>
<p>unterschiedliche Krankheitsstadien</p>	<p>Der Großteil aller PatientInnen wurde mit RF 3 oder 4 klassifiziert (schwere Claudicatio intermittens, ischämischer Ruheschmerz). In 2 RCTs [18, 20] wurde ein hoher Anteil (40-60 %) mit fortgeschrittenem Krankheitsbild (RF 5: kleinflächige Nekrosen) inkludiert. Die behandelten Läsionen waren in den Interventionsgruppe im Durchschnitt 16-30 mm und in den Kontrollgruppen 19-31 mm lang.</p>
<p>primärer Endpunkt: angiographische Surrogatparameter</p>	<p>Die Studien untersuchten als primären Endpunkt ausschließlich angiographische Surrogatparameter (Restenoseraten, primäre Durchgängigkeitsrate). Die Nachbeobachtung lag zwischen 6 und 36 Monaten (am häufigsten 12 Monate). In der Interventionsgruppe gingen – sofern angegeben – zwischen 25 % und 52 % der TeilnehmerInnen für die Nachbeobachtung verloren, in den Kontrollgruppen waren es 20-53 %.</p>
<p>487 Sirolimus-Stent, 100 BMS</p>	<p>Bei den 3 unkontrollierten und 3 nicht-randomisierten kontrollierten Studien, die zusätzlich zur Bewertung der <i>Sicherheit</i> herangezogen wurden, erhielten von insgesamt 587 PatientInnen 487 PatientInnen einen DES und 100 einen BMS. Es wurde in allen Studien der Sirolimus-freisetzende Cypher® Stent verwendet.</p>
<p>primär männlich, ~70 Jahre, bis 60 % RaucherInnen, bis 90 % DiabetikerInnen</p>	<p>Die überwiegend männlichen TeilnehmerInnen waren in diesen Studien zwischen 69 und 74 Jahre alt, zwischen 47 % und 87 % litten an Diabetes, zwischen 25 % und 60 % waren RaucherInnen. Der Großteil der StudienteilnehmerInnen war fortgeschritten erkrankt (RF 4-5: ischämischer Ruheschmerz, kleinflächige Nekrose). Die behandelten Läsionen waren im Durchschnitt 14-55 mm lang.</p>
<p>Sicherheit für 6-36 mo teilweise erhoben</p>	<p>Die als entscheidend definierten sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden erhoben, jedoch nicht in allen Studien gleichermaßen vollständig. Die Nachbeobachtung lag zwischen 6 und 36 Monaten. Zwischen 0 % und 38 % der TeilnehmerInnen gingen der Nachbeobachtung verloren.</p>

4.2 Wirksamkeit

4.2.1 Femoropopliteale Arterien

Die Ergebnisse zu den entscheidenden Wirksamkeits-Endpunkten bei Interventionen an femoropoplitealen Arterien sind in den Tabellen 5.1-1 bis 5.1-2 dargestellt.

In-Segment Revaskulariation

Die „In-Segment-Revaskularisationsrate“ war in der Paclitaxel-DES-Gruppe nach 12 Monaten um 8 Prozentpunkte (2 bis 11 pro 100) signifikant geringer als in jener Gruppe, die ausschließlich eine PTA erhielten [11]. Das entspricht einem relativen Risiko von 0,53. Nach 24 Monaten standen keine Vergleichsdaten zur Verfügung.

12 mo: weniger Revaskularisierung in PTX-DES versus PTA

Zwischen PatientInnen, die einen Sirolimus-freisetzenden Stent erhielten und solchen, die einen unbeschichteten Stent erhielten, bestand bei der Revaskularisationsrate nach 6 Monaten kein Unterschied: In keiner der Gruppen erfolgte eine Revaskularisation [13, 14]. Längerfristige Nachbeobachtungen standen nicht zur Verfügung.

Sirolimus-Stent gegenüber BMS keine Überlegenheit

Walking Score

Zwischen PatientInnen mit Paclitaxel-DES und solchen mit PTA bestand nach 12 und 24 Monaten beim Walking Score kein Unterschied [11, 12].

kein Unterschied zu PTA bei Walking Score

Beim Vergleich zwischen DES und BMS [13, 14] wurde der Walking Score nicht erhoben.

Unterschied zu BMS unklar

Amputationsrate

Bei der Amputationsrate wurde zwischen PatientInnen, die einen Paclitaxel-DES erhielten und solchen, die eine PTA erhielten, nach 12 Monaten kein Unterschied beobachtet. Die Amputationsraten nach 24 Monaten wurde nicht berichtet [11, 12].

kein Unterschied zu PTA bei Amputation

Beim Vergleich DES und BMS wurde die Amputationsrate nicht berichtet.

Unterschied zu BMS unklar

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

keine Evidenz zu HRQoL

4.2.2 Infrapopliteale Arterien

Die Ergebnisse zu den entscheidenden Wirksamkeits-Endpunkten bei Interventionen an infrapoplitealen Arterien sind in den Tabellen 5.2-1 bis 5.2-3 dargestellt.

In-Segment Revaskularisation

**Revaskularisierung:
Sirolimus weniger als
PTA, jedoch nicht
signifikant**

PatientInnen, die einen Sirolimus-freisetzenden Stent erhielten, hatten im Vergleich zu jenen, die eine PTA erhielten, nach 12 Monaten eine um 7 Prozentpunkte geringere „In-Segment-Revaskularisationsrate“. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant [21].

**Vergleich zu BMS:
weniger
Revaskularisierung nach
6 mo, tlw. nach 12 mo**

Bei PatientInnen, die einen Sirolimus-freisetzenden Stent erhielten, wurde im Vergleich zu jenen, die statt dem DES einen BMS erhielten, nach 6 Monaten eine um 44 Prozentpunkte signifikant niedrigere Revaskularisationsrate beobachtet (20 bis 52 pro 100) [22]. Das entspricht einem relativen Risiko von 0,21. Nach 12 Monaten war die Revaskularisationsrate in der DES-Gruppe um 10-25 Prozentpunkte (teilweise signifikant) niedriger und nach 36 Monaten war sie 11 Prozentpunkte, jedoch nicht signifikant, niedriger als in der BMS Gruppe [18, 19]. Die signifikanten Unterschiede nach 12 Monaten wurden nur beim Everolimus-freisetzenden Stent festgestellt [18].

Walking Score

**Walking Score:
keine Evidenz**

Zum Walking Score liegt keine Evidenz vor.

Amputationsrate

**Amputation DES vs.
PTA: keine statistische
Überlegenheit**

Beim Vergleich mit PTA war die Amputationsrate bei PatientInnen, die einen DES (Sirolimus) erhielten, nach 12 Monaten um 6 Prozentpunkte niedriger, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war [21].

**DES vs. BMS:
nur nach 36 mo
signifikant überlegen**

PatientInnen, die einen DES erhielten, hatten nach 12 Monaten eine um 2 %-Punkte, aber statistisch nicht signifikante, niedrigere Amputationsrate, als jene, die einen BMS erhielten [20]. Nach 36 Monaten war die Amputationsrate in der DES-Gruppe (Sirolimus) statistisch signifikant um 9 Prozentpunkte niedriger (minus 1 bis 11 pro 100), als bei jenen, die stattdessen einen BMS erhielten [19]. Das entspricht einem relativen Risiko von 0,21.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

HRQoL: keine Evidenz

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

4.3 Sicherheit

4.3.1 Femoropopliteale Arterien

Die Ergebnisse zu den entscheidenden Sicherheits-Endpunkten bei Interventionen an femoropoplitealen Arterien sind in den Tabellen 5.1-1 bis 5.1-2 dargestellt.

Gesamt mortalität

Bei den PatientInnen, die einen DES (Paclitaxel) erhielten, verstarben sowohl nach 12 Monaten (3-4 %), als auch nach 24 Monaten (5-8 %) etwas mehr als bei jenen, die eine PTA erhielten (2 % bzw. 3 %). Wenn berichtet, waren die Unterschiede nicht signifikant [12, 15].

etwas mehr Tote in DES vs. PTA-Gruppe, jedoch statistisch nicht signifikant

PatientInnen die einen DES (Sirolimus) erhielten, starben ebenfalls etwas häufiger, als solche, die einen BMS erhielten. Nach 6 Monaten betrug die Mortalitätsrate in der DES Gruppe 0-7 % und in der BMS Gruppe 0-4 %. Nach 24 Monaten starben 15 % versus 4 %. Die statistische Signifikanz wurde nicht berichtet [13, 14, 16].

höhere Mortalität in DES vs. BMS-Gruppe

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei PatientInnen, die einen DES (Paclitaxel) erhielten, traten sowohl nach 12, als auch nach 24 Monaten etwas mehr unerwünschte Ereignisse auf, als bei jenen, die ausschließlich eine PTA erhielten: Bei 235 PatientInnen in der DES-Gruppe traten nach 12 Monaten 463 unerwünschte Ereignisse auf und bei 236 TeilnehmerInnen in der PTA-Gruppe waren es 428. Zwischen 12 und 24 Monaten wurden in den beiden Gruppen weitere 212 bzw. 199 Ereignisse registriert. Am häufigsten wurden kardiovaskuläre Ereignisse und „sonstige Ereignisse“ genannt. Ob die Unterschiede statistisch signifikant sind, wurde nicht berichtet [17].

nach 24 mo: mehr AEs in DES-PTX-Gruppe als PTA-Gruppe

Beim Vergleich der unerwünschten Ereignisse zwischen PatientInnen mit DES (Sirolimus) und solchen mit BMS war die Rate in der ersten Gruppe nach 6 Monaten höher (11 %), als in der zweiten (0 %). Zur statistischen Signifikanz der Unterschiede und zur Rate nach 12 Monaten erfolgten keine Angaben [13, 14, 16].

nach 6 mo: DES mehr AEs als BMS

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Zum Vergleich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen PatientInnen, die einen DES (Paclitaxel) erhielten und jenen, die ausschließlich eine PTA erhielten, liegen ausschließlich Angaben zu den Prozedur-bezogenen Todesfällen vor, die in beiden Gruppen sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten mit null beziffert wurden [11, 12]. Bei PatientInnen, die in der unkontrollierten Studie einen Paclitaxel-freisetzenden Stent erhielten, trat bei 4 % ein kardiovaskuläres, bei 1 % ein pulmonales Ereignis und bei <1 % ein Nierenversagen auf. 4 PatientInnen (0,5 %) verstarben aufgrund der Intervention [12].

keine prozedurbezogenen Todesfälle in DES-PTX und PTA-Gruppe

Beim Vergleich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen PatientInnen mit DES (Sirolimus) und solchen mit BMS war die Anzahl in der ersten Gruppe nach 6 Monaten etwas höher (14), als in der zweiten (10). Die statistische Signifikanz wurde nicht berichtet [13, 14]. Wie viele schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 12 oder 24 Monaten stattfanden, wurde nicht berichtet.

DES nach 6 Monaten mehr SAEs als BMS, 12/24 Mo: unbekannt

4.3.2 Infrapopliteale Arterien

Die Ergebnisse zu den entscheidenden Sicherheits-Endpunkten bei Interventionen an infrapoplitealen Arterien sind in den Tabellen 5.2-1 bis 5.2-3 dargestellt.

Gesamtmortalität

DES etwas weniger Todesfälle als PTA	Bei den PatientInnen, die einen DES (Sirolimus) erhielten, verstarben nach 12 Monaten 10 % der PatientInnen im Vergleich zu 12 % bei jenen, die eine PTA erhielten. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant [21].
DES etwas mehr Todesfälle als BMS	Im Vergleich zu PatientInnen, die einen BMS erhielten, starben PatientInnen die einen DES (Sirolimus, Everolimus) erhielten, etwas häufiger: Nach 6 Monaten betrug die Mortalitätsrate in der DES-Gruppe 10 % und in der BMS-Gruppe 7 % [27]. Nach 12 Monaten starben 14-18 % versus 10-16 % [18, 20, 28] und nach 36 Monaten waren es 23-32 % versus 24-29 % [19, 26]. Die Unterschiede waren nicht signifikant [18-20].
ähnliche Rate in single-arm Sirolimus-Studien	Zusätzlich wurde in nicht kontrollierten „Sirolimus-Studien“ eine Mortalitätsrate von 18 % nach 12 Monaten und von 3-24 % nach bis zu 27 Monaten berichtet [23-25].

Unerwünschte Ereignisse gesamt

DES vs. PTA: AEs unbekannt	Zum Vergleich der gesamten unerwünschten Ereignisse zwischen PatientInnen, die einen DES erhielten und jenen, die ausschließlich eine PTA erhielten, liegt keine Evidenz vor. Beim Vergleich aller unerwünschten Ereignisse zwischen PatientInnen mit DES (Sirolimus, Everolimus) und solchen mit BMS war die Rate in der ersten Gruppe nach 6 Monaten höher (12-24 %), als in der zweiten (8-17 %), wobei die Unterschiede nicht signifikant waren [22, 27]. Nach zwölf Monaten war die Rate umgekehrt in der ersten Gruppe niedriger (27 %) als in der Vergleichsgruppe mit den unbeschichteten Stents (37 %). Angaben zur statistischen Signifikanz wurden nicht gemacht [20].
tlw. mehr AEs in DES, tlw. in BMS-Gruppe	
7-9 % Ereignisse in Sirolimus single-arm	Zusätzlich wurde in nicht kontrollierten „Sirolimus-Studien“ eine Rate an unerwünschten Ereignissen von 7 % nach 12 Monaten und von 9 % nach bis zu 18 Monaten berichtet [23, 25].

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

DES vs. PTA: keine Evidenz zu SAEs	Zum Vergleich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen PatientInnen, die einen DES erhielten und jenen, die ausschließlich eine PTA erhielten, liegt keine Evidenz vor.
wenige, aber in DES etwas mehr SAEs als BMS, statistisch nicht signifikant	Beim Vergleich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen PatientInnen mit DES (Sirolimus, Everolimus) und solchen mit BMS war die Rate in der ersten Gruppe nach 6 Monaten etwas höher (3-4 %), als in der zweiten (0-4 %). Wo angegeben, war der Unterschied nicht signifikant [22, 27]. Nach 36 Monaten traten 3 % versus 2 % schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant [26].
kaum SAEs in single-arm Sirolimus-Studien	Zusätzlich wurde in nicht kontrollierten „Sirolimus-Studien“ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von 0 % nach 12 Monaten und 0-4 % nach bis zu 27 Monaten berichtet [23-25].

5 Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der Stärke der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [33] für jeden Endpunkt durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Dabei werden zu jedem Endpunkt alle dazu vorliegenden Studienergebnisse zusammengefasst und hinsichtlich der Stärke der Evidenz bewertet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der Stärke der Evidenz verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA [10] zu finden, bzw. den Empfehlungen der GRADE Working Group [33] zu entnehmen. Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist im Evidenzprofil in den Tabellen 5.1-1 bis 5.1-2, sowie 5.2-1 bis 5.2-3 dargestellt.

**Stärke der Evidenz
nach GRADE**

GRADE benutzt folgende Kategorien, um die Stärke 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.

5.1 Femoropopliteale Arterien

Insgesamt ist die Stärke der Evidenz für die Effektivität und Sicherheit der medikamentenfreisetzende Stents (Paclitaxel) im Vergleich zu alleiniger PTA moderat bis niedrig.

**DES vs. PTA:
moderate bis niedrige
Stärke der Evidenz**

Die Stärke der Evidenz für die Effektivität und Sicherheit des medikamentenfreisetzenden Stents (Sirolimus) im Vergleich zu unbeschichteten Stents ist niedrig.

**DES vs. BMS: niedrige
Stärke der Evidenz**

Für andere Vergleiche (z. B. DES versus chirurgische Verfahren) gibt es derzeit keine Evidenz.

**andere Vergleiche:
keine Evidenz**

Tabelle 5.1-1: Evidence profile: Efficacy of DES (Paclitaxel) compared to PTA in patients with femoropopliteal disease

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirect ness	Other modifying factors	Strength of evidence
Efficacy: DES (Paclitaxel) versus PTA							
Target lesion revascularisation (TLR) 12/24 months							
1/479	RCT	12 mo: RR: 0.53 (95 % CI 0.32-0.88); 8 (2-11) fewer/100 24 mo: 13 % vs. no evidence	Serious limitations (-1) ⁵¹	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-1) ⁵³	Low
Walking score 12/24 months							
1/479	RCT	12 mo: 56-58 % vs. 58-62 %, n.s. 24 mo: n.s. ⁵²	Serious limitations (-1) ⁵¹	n.a. (only 1 trial)	Direct	No	Moderate
Amputation rate 12/24 months							
1/479	RCT	12 mo: 0.5 % vs. 0 %; p=N/A 24 mo: no evidence	No serious limitations	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-1) ⁵³	Moderate
Health related quality of life: no evidence							
Safety: DES (Paclitaxel) versus PTA							
Overall mortality 12/24 months							
1/479 1/787	RCT UIS	12 mo: 4 % vs. 2 %, n.s.; 24 mo: 8 % vs. 3 %; p=N/A 12 mo: 3 %; 24 mo: 5 %; p=N/A	No serious limitations No serious limitations ⁵⁴	n.a. (only 1 trial) n.a. (only 1 trial)	Direct Direct	Imprecise data (-1) ⁵³ No	Moderate Low
Overall adverse events 12/24 months							
1/479 1/787	RCT UIS	12 mo: 463 vs. 428; 24 mo: 212 vs. 199; p=N/A 12 mo: 6 %; 24 mo: no evidence	Serious limitations ⁵¹ No serious limitations ⁵⁴	n.a. (only 1 trial) n.a. (only 1 trial)	Direct Direct	No No	Moderate Low
Serious adverse events 12/24 months							
1/479 1/787	RCT UIS	12 mo: device related death: 0 % vs. 0 % 24 mo: device related death: 0 % vs. 0 % 12 mo: procedure-related death: 0.5 %; cardiovascular events: 4 %; pulmonary events: 1 %; renal failure: 0.3 % 24 mo: no evidence	No serious limitations No serious limitations ⁵⁴	n.a. (only 1 trial) n.a. (only 1 trial)	Direct Direct	Imprecise data (-1) ⁵³ No	Moderate Low

BMS: bare metal stent; DES: drug eluting stent; mo: months; N/A: data not available; n.a.: not applicable; n.s.: not significant; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; RCT: randomised controlled trial; s.s.: statistically significant; TLV: Target lesion revascularisation; UIS: uncontrolled interventional study

51 No blinding of participants, personnel and outcome assessor
 52 Effect size not presented
 53 Low incidence, study not powered to detect difference
 54 Study design is interventional but uncontrolled prospective study. Hence, grading of evidence was started with “low” with no further downgrading in “study limitations” for study design

Tabelle 5.1-2: Evidence profile: Efficacy and safety of DES (Sirolimus) compared to BMS in patients with femoropopliteal disease

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Strength of evidence
Efficacy: DES (Sirolimus) versus BMS							
Target lesion revascularisation (TLR) 6 months							
2/93	RCT	0 % vs. 0 %	Serious limitations (-1) ⁵⁵	No important inconsistency	Direct	Imprecise data (-1) ⁵⁶	Low
Walking score: no evidence							
Amputation rate: no evidence							
Health related quality of life: no evidence							
Safety: DES (Sirolimus) versus BMS							
Overall mortality 6/24 months							
2/93	RCT	6 mo: 0-7 % vs. 0-4 %; p=N/A	Serious limitations (-1) ⁵⁵	No important inconsistency	Direct	Imprecise data (-1) ⁵⁶	Low
1/93	non-RCT	24 mo: 15 % vs. 4 %; p=N/A	No serious limitations (-1) ⁵⁷	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-1) ⁵⁶	Very low
Overall adverse events 6 months							
1/36	RCT	6 mo: 11 % vs. 0 %; p=N/A	Serious limitations (-1) ⁵⁵	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-1) ⁵⁶	Low
Serious adverse events 6 months							
2/93	RCT	6 mo: 14 vs. 10; p=N/A	Serious limitations (-1) ⁵⁵	No important inconsistency	Direct	Imprecise data (-1) ⁵⁶	Low

BMS: bare metal stent; CABG: coronary artery bypass grafting; DES: drug eluting stent; mo: months; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; RCT: randomised controlled trial;

⁵⁵ Unclear random sequence generation and allocation concealment, no blinding of outcome assessment

⁵⁶ Small study size, study not powered to detect differences

⁵⁷ Study design is interventional but non-randomised. Hence, grading of evidence was started with “low” with no further downgrading in “study limitation” for study design

5.2 Infrapopliteale Arterien

**DES vs. PTA:
moderate bis niedrige
Stärke der Evidenz**

Insgesamt ist die Stärke der Evidenz für die Effektivität der medikamenten-freisetzende Stents (Sirolimus) im Vergleich zu alleiniger PTA moderat bis niedrig und für die Sicherheit moderat.

**DES vs. BMS:
moderate bis sehr
niedrige Stärke der
Evidenz**

Die Stärke der Evidenz für die Effektivität der medikamentenfreisetzenden Stents (Sirolimus, Everolimus) im Vergleich zu unbeschichteten Stents variiert je nach Outcome zwischen mittel und sehr niedrig. Bei der Sicherheit ist die Stärke der Evidenz je nach Outcome niedrig bis sehr niedrig

**andere Vergleiche:
keine Evidenz**

Für andere Vergleiche (z. B. DES versus chirurgische Verfahren) gibt es keine Evidenz.

Tabelle 5.2-1: Evidence profile: Efficacy of DES (Sirolimus) compared to PTA in patients with infrapopliteal disease

No of studies/patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Strength of evidence
Efficacy: DES (Sirolimus) versus PTA							
Target lesion revascularisation (TLV) 12 months							
1/200	RCT	10 % vs. 17 %, n.s.	Serious limitations (-1) ⁵⁸	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-1) ⁵⁹	Low
Walking score: no evidence							
Amputation rate 12 months							
1/200	RCT	14 % vs. 20 %, n.s.	No important limitations	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-1) ⁵⁹	Moderate
Health related quality of life: no evidence							
Safety: DES (Sirolimus) versus PTA							
Overall mortality 12 months							
1/200	RCT	10 % vs. 12 %, n.s.	No important limitations	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-1) ⁵⁹	Moderate
Overall adverse events 12 months: no evidence							
Serious adverse events: no evidence							

BMS: bare metal stent; DES: drug eluting stent; n.a.: not applicable; n.s.: not significant; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; RCT: randomised controlled trial; s.s.: statistically significant;

⁵⁸ No blinding of participants, personnel and outcome assessors, selective outcome reporting

⁵⁹ Low incidence, study not powered to detect difference

Table 5.2-2: Evidence profile: Safety of DES (Everolimus, Sirolimus) compared to BMS in patients with infrapopliteal disease

No of studies/patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Strength of evidence
Efficacy: DES (Everolimus, Sirolimus) vs. BMS							
Target lesion revascularisation (TLR) 6 months							
1/50	RCT	RR 0.21 (95% CI 0.07-0.65), 44 (20-52) fewer/100, s.s.	Serious limitations (-) ⁶⁰	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-) ^{61,62}	Low
Target lesion revascularisation (TLR) 12 months							
2/301	RCT	8-10% vs. 18-35%, 1 study s.s. , 1 study n.s.	Serious limitations (-) ⁶³	Important inconsistency (-)	Direct	Imprecise data (-) ⁶¹	Very low
Target lesion revascularisation (TLR) 36 months							
1/161	RCT	9% vs. 20%, n.s.	No serious limitations	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-) ⁶¹	Moderate
Walking score: no evidence							
Amputation rate 12 months							
1/161	RCT	2% vs. 4%, n.s.	No serious limitations	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-) ⁶¹	Moderate
Amputation rate 36 months							
1/161	RCT	RR 0.21 (95% CI 0.04-0.96), 9 (1-11) fewer/100, s.s.	No serious limitations	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-) ⁶¹	Moderate
Safety: DES (Everolimus, Sirolimus) vs. BMS							
Overall mortality 6 months							
1/58	Non-RCT	10% vs. 7%, n.s.	Serious limitations (-) ^{64, 65}	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-) ⁶⁶	Very low
Overall mortality 12 months							
2/301	RCT	17-18% vs. 14-16%, n.s.	Serious limitations (-) ⁶⁷	No important inconsistency	Direct	Imprecise data (-) ⁶¹	Low
2/118	Non-RCT	10-14% vs. 10-13%, n.s.	Serious limitations (-) ^{64, 68}	No important inconsistency	Direct	Imprecise data (-) ⁶⁹	Very low

⁶⁰ Unclear allocation concealment, no blinding of participants, personnel and outcome assessor, unclear whether intention-to-treat (ITT) analysis was conducted, loss-to-follow up not presented, conflict-of-interest statement missing

⁶¹ Low incidence, study not powered to detect difference

⁶² Small study size, study not powered to detect differences

⁶³ No blinding of personnel, outcome assessors for clinical outcomes not blinded, unclear whether ITT-analysis was performed for all outcomes, primarily figures but no tables presented, high loss to follow-up

⁶⁴ Study design is interventional but non-randomised study. Hence, grading of evidence was started with "low" with no further downgrading in "study limitation" for study design

⁶⁵ Differences in study group (prognostic factors) were not taken into account in analysis

⁶⁶ Small study size

No of studies/patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Strength of evidence
Overall mortality 36 months							
1/161	RCT	23 % vs. 24 %, n.s.	No serious limitations	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-1) ⁶¹ Imprecise data (-1) ⁶⁹	Moderate Very low
1/103	Non-RCT	32 % vs. 29 %, n.s.	No serious limitations ⁶⁴	n.a. (only 1 trial)	Direct		
Overall adverse events 6 months							
1/50	RCT	12 % vs. 8 %; p=N/A	Serious limitations (-1) ⁶⁰	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-1) ^{59,69} Imprecise data (-1) ⁶⁶	Low Very low
1/58	Non-RCT	24 % vs. 17 %; p=N/A	Serious limitations (-1) ^{64, 65}	n.a. (only 1 trial)	Direct		
Overall adverse events 12 months							
1/161	RCT	27 % vs. 37 %; p=N/A	No serious limitations	n.a. (only 1 trial)	Direct	No	High
Serious adverse events 6 months							
1/50	RCT	4 % vs. 4 %; p= N/A	Serious limitations (-1) ⁶⁰	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-1) ⁶² Imprecise data (-1) ⁶⁶	Low Very low
1/58	Non-RCT	3 % vs. 0 %, n.s.	Serious limitations (-1) ^{64, 65}	n.a. (only 1 trial)	Direct		
Serious adverse events 36 months							
1/103	Non-RCT	3 % vs. 2 %; p=N/A	No serious limitations ⁶⁴	n.a. (only 1 trial)	Direct	Imprecise data (-1) ⁶⁹	Very low

BMS: bare metal stent; DES: drug eluting stent; n.a.: not applicable; N/A: data not available; non-RCT: non-randomised controlled trial; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; RCT: randomised controlled trial; s.s.: statistically significant; TLR: target lesion revascularisation

⁶⁷ 1 RCT: Unclear allocation concealment, no blinding of participants, personnel and outcome assessor, unclear whether intention-to-treat (ITT) analysis was conducted, loss-to-follow up not presented, conflict-of-interest statement missing

⁶⁸ 1 study: Differences in study group (prognostic factors) were not taken into account in analysis

⁶⁹ Low incidence

Tabelle 5.2-3: Evidence profile: Safety DES (Sivolumus) in patients with infrapopliteal disease

No of studies/patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Strength of evidence
Overall mortality 12 months							
1/146	Observational	18 %	Serious limitations (-1) ^{70,71}	n.a. (only 1 trial)	Direct	No	Very low
Overall mortality ≤ 27 months							
2/220	Observational	3-24 %	No serious limitations ⁷⁰	Important inconsistency (-1)	Direct	No	Very low
Overall adverse events 12 months							
1/146	Observational	7 %	Serious limitations (-1) ^{70,71}	n.a. (only 1 trial)	Direct	No	Very low
Overall adverse events ≤ 18 months							
1/114	Observational	9 %	No serious limitations ⁷⁰	n.a. (only 1 trial)	Direct	No	Low
Serious adverse events 12 months							
1/146	Observational	0 %	Serious limitations (-1) ^{70,71}	n.a. (only 1 trial)	Direct	No	Very low
Serious adverse events ≤ 27 months							
2/220	Observational	0-4 %	No serious limitations ⁷⁰	No important inconsistency	Direct	No	Low

DES: drug eluting stent; n.a.: not applicable;

⁷⁰ Study design is uncontrolled observational study. Hence, grading of evidence was started with “low” with no further downgrading in “study limitation” for study design.

⁷¹ High drop-out rate

6 Diskussion

Die Implantierung medikamentenfreisetzender Stents wird seit mehreren Jahren in kontrollierten klinischen Studien untersucht und mit der PTA oder der Verwendung unbeschichteter Stents verglichen. Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit präsentiert ausschließlich Studien zur Verwendung der DES bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten, wobei hier anatomisch zwischen den femoropoplitealen Arterien (Oberschenkel- und Kniekehlenarterien) und den infrapoplitealen Arterien (Unterschenkelarterien) zu differenzieren ist. Studien zur Anwendung von DES in weiteren Gefäßregionen (obere Extremitäten-versorgende Arterien, Eingeweidearterien und Beckenarterien) sind bisher ausständig. Es sind hierzu auch keine laufenden Studien registriert. Prinzipiell sind auch die Nierenarterien eine potenzielle Gefäßlokalisierung für DES. Dazu erfolgte keine Analyse, da hierzu kein Vorschlag zur Aufnahme in den Leistungskatalog seitens der betreffenden Krankenanstalt erfolgte.

Bei den endovaskulären Interventionen an **femoropoplitealen Arterien** war der Paclitaxel-freisetzende Stent nur bei der Revaskularisierungsrate nach einem Jahr gegenüber einer alleinigen PTA ohne Stent überlegen, wobei die Stärke dieser Evidenz gering ist. Bei der Amputationsrate oder beim Gehvermögen konnte kein Unterschied zwischen den beiden Verfahren demonstriert werden und zur Lebensqualität liegt keine Evidenz vor. Die Mortalität, sowie die unerwünschten Ereignisse traten mit dem DES gegenüber der alleinigen PTA etwas häufiger auf, wobei die statistische Signifikanz des Unterschieds unklar ist. Ob der Paclitaxel-freisetzende Stent gegenüber einem unbeschichteten Stent in den entscheidenden Outcomes überlegen ist, ist unklar, da entsprechende Vergleichsstudien noch nicht beendet sind.

Mit dem Sirolimus-freisetzenden Stent konnte gegenüber dem unbeschichteten Stent bei der Revaskularisierungsrate keine Überlegenheit demonstriert werden. Zu den anderen entscheidenden Outcomes liegt keine Evidenz vor. Ob der Unterschied bei Mortalitäts- und Komplikationsraten (etwas höher bei DES als bei BMS) statistisch signifikant ist, ist unbekannt. Die fehlende Überlegenheit dieses Stents wurde auch in der Literatur bereits mehrfach beschrieben [6, 34, 35].

Die wichtigste Limitation beim Design aller Studien zu Interventionen an den femoropoplitealen Arterien besteht darin, dass die entscheidenden Outcomes nicht verblindet gemessen wurden, obwohl eine Verblindung der Outcome-Messung immer möglich ist. Das ist zwar bei der Darstellung der Mortalität unproblematisch, macht aber die Ergebnisse des Walking-Score, die Entscheidung für oder gegen eine Revaskularisierung und die Dokumentation der unerwünschten Ereignissen anfällig für Verzerrung. Bei den Sirolimus-Studien [13, 14] war zudem problematisch, dass die Randomisierung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz unklar war. Bei der Paclitaxel-Studie könnten die Ergebnisse zusätzlich dadurch beeinflusst sein, dass auch die TeilnehmerInnen und das Personal nicht verblindet waren, wobei eine Verblindung des durchführenden Personals beim Vergleich Stent versus PTA nicht möglich ist [11].

Auffällig ist der deutliche Unterschied in den Krankheitsstadien der PatientInnen zwischen den Studien. So nahmen in der Paxlitaxel-Studie wesentlich gesündere PatientInnen teil, während in den Sirolimus-Studien, die keine

DES wird bisher nur bei unteren Extremitäten untersucht,

dort differenzieren zwischen Ober- und Unterschenkel

femoropopliteal:

PTX-Stent evt. geringere Revaskularisierung als PTA; Sicherheit unklar;

unbekannt, ob wirksamer als BMS

Sirolimus-Stent nicht wirksamer als BMS, Sicherheit unklar

primäre Limitation: fehlende Verblindung → Bias-Gefahr bei mehreren Endpunkten

gesündere PatientInnen → bessere Studienergebnisse

	<p>Überlegenheit gegenüber BMS demonstrieren konnten, der Großteil der PatientInnen ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium aufwies.</p>
<p>infrapopliteal: DES nicht wirksamer als PTA</p>	<p>Bei den endovaskulären Interventionen an infrapoplitealen Arterien war der Sirolimus-freisetzende Stent gegenüber der alleinigen PTA bei den entscheidenden Endpunkten (Amputation, Revaskularisation) nicht überlegen bzw. wurden zwei entscheidende Endpunkte (Lebensqualität, Walking Score) nicht gemessen. Zur Sicherheit liegen lediglich zur Gesamtmortalität Daten vor; sie ist in beiden Gruppen relativ ähnlich.</p>
<p>DES in Einzelfällen bei Revaskularisierung wirksamer als BMS, jedoch sehr schwache Evidenz</p>	<p>Gegenüber unbeschichteten Stents war bei der Revaskularisierung nach 12 Monaten nur der Everolimus-beschichtete Stent überlegen. Die Stärke der Evidenz zu diesem Endpunkt ist allerdings sehr niedrig. Der Sirolimus-beschichtete Stent war dem BMS zwar nach 6 Monaten (bei niedriger Evidenzqualität), nicht aber nach 12 oder 36 Monaten hinsichtlich Revaskularisierung überlegen. Jener Stent, der nach 6 Monaten überlegen war (Cypher[®]), wird mit großer Wahrscheinlichkeit nicht mehr produziert [8]. Auffällig ist auch, dass die Studie mit der besten internen Validität [20] bei der Revaskularisierung keine Überlegenheit zeigte, während bei der zweiten relevante Studie [18] ein erhebliches Verzerrungspotenzial festgestellt wurde.</p>
<p>1 Studie: nach 36 Monaten weniger Amputationen</p>	<p>Die Amputationsrate wurde nur in einer Sirolimus-Studie [19, 20] berichtet und war dort in der DES-Gruppe nach 12 Monaten nicht, dafür aber nach 36 Monaten signifikant niedriger als bei jenen PatientInnen, die einen BMS erhielten. Allerdings war nach 36 Monaten nur mehr die Hälfte der StudienteilnehmerInnen vorhanden. Die Lebensqualität wurde nicht erhoben.</p>
<p>HRQoL unbekannt Sicherheit nicht abschließend beurteilbar</p>	<p>Die etwas höhere Mortalität in der DES-Gruppe gegenüber der BMS-Gruppe war statistisch nicht signifikant. Die bis auf eine Ausnahme ebenfalls etwas höhere Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen und die Raten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden statistisch nicht untersucht. Zahlreiche Sicherheitsdaten beziehen sich hierbei auf den Sirolimus-freisetzenden Cypher[®]-Stent, der wahrscheinlich nicht mehr am Markt erhältlich ist [8].</p>
<p>primäre Limitation: fehlende Verblindung</p>	<p>Die wichtigste Limitation beim Studiendesign ist auch bei dieser Gefäßlokalisierung die fehlende Verblindung der Outcome-Messung, obwohl eine Verblindung möglich wäre. Eine vollständige Verblindung erfolgte nur in einer (Sirolimus)-Studie [20]. Die Entscheidung für oder gegen eine Revaskularisierung und die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse sind daher in den anderen drei Studien [18, 21, 22] anfällig für Verzerrung. Limitierend ist außerdem, dass in einer (Sirolimus)-Studie [22] unklar ist, ob eine „Intention-to-treat-Analyse“ durchgeführt wurde, in zwei Sirolimus-Studien [20, 22] Unklarheit zur Geheimhaltung der Randomisierungssequenz besteht und in der Everolimus-Studie [18] Outcomes nicht komplett berichtet wurden.</p>
<p>Studiengröße und -dauer zu gering, um Überlegenheit entscheidender Outcomes festzustellen</p>	<p>Erheblich limitierend für die Aussagekraft bei allen Studien ist, dass mehrere der entscheidenden Outcomes (Revaskularisierung, Amputation, Mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) seltene Ereignisse sind und der Stichprobenumfang, sowie die Studienlaufzeiten für eine Darstellung der Überlegenheit zu gering war, da der primäre Endpunkt, für den die Teststärke berechnet wurde, in allen Studien ein angiographischer Surrogatendpunkt war. Zusätzlich problematisch ist, dass etwa in der Paclitaxel-Studie an den femoropoplitealen Arterien [11, 12] die meisten PatientInnen bei der klinischen Symptomatik mit niedriger Rutherford-Kategorie klassifiziert wurden, sodass das kurzfristige Amputationsrisiko prinzipiell gering ist.</p>

Eine weitere wesentliche Einschränkung aller Studien besteht darin, dass die primären Endpunkte fast ausschließlich angiographische Parameter waren, deren Zusammenhang mit relevanten klinischen Endpunkten teilweise heftig kritisiert wurde [4, 31, 36]. So lässt sich etwa anhand der Durchgängigkeitsrate wenig über die Lebensqualität der Betroffenen aussagen, da auch eine eingeschränkte Durchgängigkeit nicht automatisch zur Amputation oder Schmerzen führt.

Zudem ist die Übertragung der Studienergebnisse auf die Alltagsbedingungen deutlich eingeschränkt, denn die behandelten Läsionen in den Studien waren überwiegend gut abgegrenzt und kurz. Wie einige StudienautorInnen selber betonen [18, 20], entspricht das nicht dem klinischen Bild der typischen RoutinepatientInnen, bei denen die Läsionen oft länger und diffus sind. Zu beachten ist außerdem, dass die Stentimplantierung in den Studien von sehr gut trainierten und erfahrenen SpezialistInnen durchgeführt wurde [5] und dass die Ergebnisse primär für Männer gelten.

Bei den randomisierten Studien waren bis auf zwei [20, 22] alle industriegesponsert und in allen Studien (auch in jenen, die nicht primär industriegesponsert waren) wurde von einzelnen AutorInnen eine direkte oder indirekte monetäre Abhängigkeit mit den Herstellern der DES angegeben [11-14, 16, 18, 19, 21]. Auffällig ist außerdem, dass die AutorInnenschaft über die meisten Studien hinweg ähnlich ist und insbesondere ein Autor, der mit Ausnahme einer Studie in allen Studien genannt wird (Zeller), im Advisory Board von diversen Medizinproduktenherstellern, sitzt, unter anderem von jenen, die die DES herstellen [21]. Durch die damit verbundenen Interessenskonflikte sind Verzerrungen (z. B. durch die Wahl des Studiendesigns oder die Art der Ergebnisdarstellung) nicht ausgeschlossen.

In den Studien wurden insgesamt 5 verschiedene medikamentenfreisetzende Stents mit 3 verschiedenen Wirksubstanzen getestet. Da die Substanzen unterschiedliche Wirkmechanismen aufweisen, zudem durch das Stentmaterial und die Art der Beschichtung pharmakokinetische Unterschiede bestehen und die Stents den anatomischen Gegebenheiten der unterschiedlichen Gefäßlokalisationen angepasst sind, sind die Produkte keineswegs beliebig einsetzbar. Dies ist auch aus den Zulassungen ersichtlich, die – sofern vorhanden – immer auf eine spezifische Gefäßregion bezogen sind. Eine Übertragung von Studienergebnissen einzelner Produkte auf andere Stents ist daher nicht zulässig.

alle Studien messen primär angiographische Ersatzparameter

wenig Bezug zu Lebensqualität

Läsionen bei RoutinepatientInnen komplexer

erfahrene SpezialistInnen

umfangreiche Interessenskonflikte finanzieller Natur

Produkte aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften nicht austauschbar

7 Empfehlung

In den Tabellen 7.1-1 und 7.2-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

7.1 Arterien der unteren Extremitäten

Tabelle 7.1-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage: Untere Extremitäten

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

Begründung:

- ✧ Der für die Leistung relevante MEL-Code differenziert nicht zwischen verschiedenen Gefäßlokalisationen und Produkten im Bereich der unteren Extremität. Die vorhandene Evidenz über beide Gefäßlokalisationen und Produkte hinweg ist nicht ausreichend, um eine generelle Überlegenheit des DES gegenüber anderen Alternativen zu belegen.
- ✧ Die vorhandene Evidenz ist *nicht ausreichend*, um zu belegen, dass die Implantierung eines *Paclitaxel*-freisetzenden Stents bei **femoropoplitealen Läsionen** *wirksamer gegenüber* einer alleinigen *PTA* ist. Ob der *Paclitaxel*-beschichtete Stent bei femoropoplitealen Läsionen hinsichtlich entscheidender Endpunkte *wirksamer gegenüber BMS oder gegenüber gefäßchirurgischen Verfahren* ist, ist *unbekannt*.
- ✧ Die vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass ein *Sirolimus*-freisetzender Stent bei **femoropoplitealen Läsionen** *nicht wirksamer als ein unbeschichteter Stent* ist. Ob ein *Sirolimus*-beschichteter Stent bei femoropoplitealen Läsionen *wirksamer als die alleinige PTA oder als andere Verfahren* ist, ist *unbekannt* und weitere Studien zu diesem Produkt sind derzeit nicht registriert.
- ✧ Die vorhandene Evidenz deutet zwar darauf hin, dass die Implantierung eines *Sirolimus/Everolimus*-beschichteten Stents **bei PatientInnen mit kurzen und gut begrenzten Läsionen der infrapoplitealen Arterien** *wirksamer* ist, *als ein unbeschichteter Stent*, das entspricht jedoch nicht den Läsionen der RoutinepatientInnen und ist angesichts der *schwachen Evidenz* sehr unsicher und mit den zahlreichen laufenden Studien (siehe weiter unten) erst zu bestätigen. Ebenso ist die *Evidenz nicht ausreichend*, um zu belegen, dass ein medikamentenfreisetzender Stent *wirksamer gegenüber* einer alleinigen *PTA* oder *gefäßchirurgischen Verfahren* ist.
- ✧ Auf Basis der derzeitigen Studienlage lässt sich ein *Sicherheitsrisiko bei keinem* der Produkte *ausschließen*.

generelle Überlegenheit DES nicht vorhanden

PTX-Stent vs. PTA oder BMS: Evidenz nicht ausreichend oder unbekannt

Sirolimus-Stent nicht wirksamer als BMS, andere Vergleiche unbekannt

Evidenz für Überlegenheit DES vs. BMS oder andere Verfahren bei Unterschenkel zu schwach

Sicherheitsrisiko nicht ausgeschlossen

zahlreiche laufende Studien, jedoch primär angiographische Endpunkte

- ✦ Neue Studien zu medikamentenfreisetzenden Stents bei beiden Gefäßlokalisationen werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben, wenngleich die primären Endpunkte weiterhin fast ausschließlich angiographische Parameter betreffen:

laufende Studien femoropopliteal

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov⁷² sind derzeit zahlreiche laufende **Studien zu Behandlung femoropoplitealer Läsionen** mit DES registriert. Details zu den Studien sind im Appendix angeführt (Anhang: Laufende Studien, Tabelle A-1). Sofern angegeben, wird in allen Studien der Paclitaxel-freisetzende Stent der Firma Cook Medical verwendet. Bis auf drei Studien untersuchen alle als primären Endpunkt einen angiographischen Parameter (primäre Durchgängigkeitsrate, Re-Stenose):

- ✦ 4 RCTs mit insgesamt 1.210 TeilnehmerInnen vergleichen einen DES mit unterschiedlichen endovaskulären oder chirurgischen Maßnahmen (PTA only, BMS, drug eluting balloon, prosthetic bypass). Die Studien laufen bis maximal 2015.
- ✦ Bei zwei weiteren Studien mit insgesamt 436 TeilnehmerInnen wird der DES in der Kontrollgruppe eingesetzt (eine Studie untersucht BMS, eine drug eluting balloons + BMS). Diese Studien laufen bis 2016.
- ✦ Zusätzlich läuft bis 2017 eine einarmige post-marketing Studie mit 200 TeilnehmerInnen.

laufende Studien infrapopliteal

Zusätzlich sind derzeit zahlreiche laufende **Studien zu Behandlung infrapoplitealer Läsionen** mit DES registriert (siehe Tabelle A-2). Sofern angegeben, wird sowohl ein Paclitaxel-freisetzende Stent der Firma Cook Medical als auch ein Everolimus-freisetzende Stent der Firmen Boston Scientific und Abbott Vascular verwendet. Bis auf eine Studie untersuchen alle als primären Endpunkt einen angiographischen Parameter (primäre Durchgängigkeitsrate, Restenose):

- ✦ 3 RCTs mit insgesamt 603 TeilnehmerInnen vergleichen den DES mit unterschiedlichen endovaskulären oder chirurgischen Maßnahmen (PTA only, BMS, drug eluting balloon, bypass surgery). Die Studien laufen bis maximal 2015.
- ✦ In einem RCT mit 50 TeilnehmerInnen, der kürzlich beendet wurde, wurde der DES in der Kontrollgruppe eingesetzt (Studie untersuchte drug eluting balloon).
- ✦ Zwei einarmige Studien mit insgesamt 140 TeilnehmerInnen enden 2014.

laufende Studien beide Lokalisationen

Schließlich sind ein RCT mit 3.800 TeilnehmerInnen (Laufzeit bis 2018) und eine single-arm Studie (Laufzeit bis 2014) mit 55 TeilnehmerInnen registriert, die PatientInnen **beider Gefäßlokalisationen** inkludieren (Tabelle A-3). Die Kontrollgruppe in der randomisierten und kontrollierten Studie erhält keine medikamentenfreisetzende Technologie.

Re-Evaluierung 2017

Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2017 wird empfohlen.

⁷² Zugriff am 18.2.2014

7.2 Arterien der oberen Extremitäten, Baucheingeweidearterien, Beckenarterien

Tabelle 7.2-1: *Empfehlung auf Basis der Evidenzlage: Weitere Gefäßlokalisationen*

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

Begründung:

Es liegen derzeit keine abgeschlossenen oder laufenden Studien vor, die den medikamentenfreisetzenden Stent bei diesen Gefäßlokalisationen untersuchen.

**keine Evidenz
zu weiteren
Gefäßlokalisationen**

8 Literaturverzeichnis

- [1] Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J*. 2011;32:2851-906.
- [2] Lawall H, Diehm C. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009 [cited 2014 March 22]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/o65-003_S3_Diagnostik_und_Therapie_der_peripheren_arteriellen_Verschlusskrankheit_PAVK_abgelaufen_01.pdf.
- [3] Medical Advisory Secretariat. Stenting for peripheral artery disease of the lower extremities: an evidencebased analysis. 2010 [cited 2013 12 December]; Available from: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_pad_stenting_20100902.pdf.
- [4] Varcoe RL. Drug eluting stents in the treatment of below the knee arterial occlusive disease. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2013;54(3):313-25.
- [5] Buechel R, Stirnimann A, Zimmer R, Keo HH, Groecheinig E. Drug-eluting stents and drug-coated balloons in peripheral artery disease. *Vasa – Journal of Vascular Diseases*. 2012;41(4):248-61.
- [6] Tepe G. Drug-Eluting Stents for Infrainguinal Occlusive Disease: Progress and Challenges. *Seminars in Vascular Surgery*. 2006;19(2):102-8.
- [7] Duda S, Heller S, Wiesinger B, Tepe G. Modified stents for interventional therapy of peripheral arterial occlusive disease. *Vasa – Journal of Vascular Diseases*. 2004;33(SUPPL. 64):55-8.
- [8] Medpage today. Cordis stops making Cypher, Nevo stents. 2011 [cited 2014 February 25]; Available from: <http://www.medpagetoday.com/ProductAlert/DevicesandVaccines/27086>.
- [9] Schillinger M, Minar E. Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques. *Circulation*. 2012;126:2433-440.
- [10] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, 2009.
- [11] Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(5):495-504.
- [12] Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(24):2417-27.
- [13] Duda SH, Pusich B, Richter G, Landwehr P, Oliva VL, Tielbeek A, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: six-month results. *Circulation [Internet]*. 2002 [cited be er2013.12.27. ja]; (12):[1505-9 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/072/CN-00398072/frame.html>.
- [14] Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Tielbeek A, et al. Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: The SIROCCO II trial. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2005;16(3):331-8.
- [15] Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, et al. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *Journal of Endovascular Therapy*. 2011;18(5):613-23.

- [16] Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: Long-term results from the SIROCCO trial. *Journal of Endovascular Therapy*. 2006;13(6):701-10.
- [17] U.S. Food and Drug Administration. Zilver®-PTX® drug-eluting peripheral stent: summary of safety and effectiveness data. 2012 [cited 2014 February 18]; Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100022b.pdf.
- [18] Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, Torsello G, Zeller T, Deloose K, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2012;55(2):390-8.
- [19] Rastan A, Brechtel K, Krankenberg H, Zahorsky R, Tepe G, Noory E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of infrapopliteal arteries reduce clinical event rate compared to bare-metal stents: long-term results from a randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(7):587-91.
- [20] Rastan A, Tepe G, Krankenberg H, Zahorsky R, Beschorner U, Noory E, et al. Sirolimus-eluting stents vs. bare-metal stents for treatment of focal lesions in infrapopliteal arteries: A double-blind, multi-centre, randomized clinical trial. *European Heart Journal*. 2011;32(18):2274-81.
- [21] Scheinert D, Katsanos K, Zeller T, Koppensteiner R, Commeau P, Bosiers M, et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(22):2290-5.
- [22] Falkowski A, Poncyłjusz W, Wilk G, Szczerbo-Trojanowska M. The evaluation of primary stenting of sirolimus-eluting versus bare-metal stents in the treatment of atherosclerotic lesions of crural arteries. *European radiology*. 2009;19(4):966-74.
- [23] Rastan A, Schwarzwälder U, Noory E, Taieb FH, Beschorner U, Sixt S, et al. Primary use of sirolimus-eluting stents in the infrapopliteal arteries. *Journal of Endovascular Therapy*. 2010;17(4):480-7.
- [24] Feiring AJ, Krahn M, Nelson L, Wesolowski A, Eastwood D, Szabo A. Preventing leg amputations in critical limb ischemia with below-the-knee drug-eluting stents: the PaRADISE (Preventing Amputations using Drug eluting StEnts) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(15):1580-9.
- [25] Balzer JO, Zeller T, Rastan A, Sixt S, Vogl TJ, Lehnert T, et al. Percutaneous interventions below the knee in patients with critical limb ischemia using drug eluting stents. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2010;51(2):183-91.
- [26] Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, Diamantopoulos A, Spiliopoulos S, Kagadis GC, et al. Infrapopliteal application of sirolimus-eluting versus bare metal stents for critical limb ischemia: analysis of long-term angiographic and clinical outcome. *Journal of Vascular & Interventional Radiology*. 2009;20(9):1141-50.
- [27] Siablis D, Kraniotis P, Karnabatidis D, Kagadis GC, Katsanos K, Tsolakis J. Sirolimus-eluting versus bare stents for bailout after suboptimal infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: 6-Month angiographic results from a nonrandomized prospective single-center study. *Journal of Endovascular Therapy*. 2005;12(6):685-95.
- [28] Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, Kagadis GC, Kraniotis P, Diamantopoulos A, et al. Sirolimus-eluting versus bare stents after suboptimal infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: Enduring 1-year angiographic and clinical benefit. *Journal of Endovascular Therapy*. 2007;14(2):241-50.
- [29] Scheinert D, Ulrich M, Scheinert S. Comparison of sirolimus-eluting vs. bare-metal stents for the treatment of infrapopliteal obstructions. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2006;2(2):169-74.
- [30] European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: clinical endpoints. EUnetHTA, 2013.
- [31] Fusaro M, Cassese S, Ndrepepa G, Tepe G, King L, Ott I, et al. Drug-eluting stents for revascularization of infrapopliteal arteries: updated meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovascular interventions*. 2013;6(12):1284-93. Epub 2013/12/21.

- [32] European Network for Health Technology Assessment (EunetHTA). Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: surrogate endpoints. EunetHTA, 2013.
- [33] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64:383-94.
- [34] Bosiers M, Cagiannos C, Deloose K, Verbist J, Peeters P. Drug-eluting stents in the management of peripheral arterial disease. *Vascular Health & Risk Management*. 2008;4(3):553-9.
- [35] Lin PH, Weakley SM, Koungias P. How to interpret data from the superficial femoral artery stenting trials and registries. *Seminars in Vascular Surgery*. 2010;23(3):138-47.
- [36] Singh K. Latest update on clinical trials. DESTINY, YUKON; ACHILLES. 2014 [cited 2014 February 24]; Available from: http://www.google.at/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=oCCoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.leipzig-interventional-course.com%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D800&ei=BaoMU4HfFtGV7Aae94HIDg&usg=AFQjCNGK6cptGtflUoOw1NTQntqS_W6i8A&bvm=bv.61725948,d.bGE.

Appendix

Systematische Literatursuche (20.12.2013)

Suchstrategie für OVID Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2013>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 19, 2013>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 20, 2013>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	exp Carotid Arteries/(50151)
2	exp Vertebral Artery/(7917)
3	exp Brachiocephalic Trunk/(2280)
4	exp Subclavian Artery/(6462)
5	exp Axillary Artery/(2208)
6	exp Brachial Artery/(8719)
7	exp Radial Artery/(4271)
8	exp Ulnar Artery/(712)
9	forearm artery.mp. (17)
10	forearm arteries.mp. (77)
11	hand artery.mp. (4)
12	hand arteries.mp. (50)
13	exp Iliac Artery/(12169)
14	aortoiliac artery.mp. (27)
15	aortoiliac arteries.mp. (44)
16	exp Femoral Artery/(24500)
17	exp Popliteal Artery/(7982)
18	femoropopliteal artery.mp. (207)
19	femoropopliteal arteries.mp. (179)
20	below-the-knee artery.mp. (7)
21	below-the-knee arteries.mp. (45)
22	exp Mesenteric Arteries/(14971)
23	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 (121793)
24	exp Peripheral Arterial Disease/su, th [Surgery, Therapy] (827)
25	exp Peripheral Vascular Diseases/su, th [Surgery, Therapy] (9379)
26	exp Arterial Occlusive Diseases/su, th [Surgery, Therapy] (45948)
27	24 or 25 or 26 (53343)
28	23 and 27 (13261)
29	exp Carotid Artery Diseases/su, th [Surgery, Therapy] (14855)
30	exp Carotid Stenosis/su, th [Surgery, Therapy] (6615)
31	extracranial carotid artery disease*.mp. (110)
32	vertebral artery disease*.mp. (126)
33	(upper extremit* adj5 arter* disease*).mp. (27)
34	(upper limb* adj5 arter* disease*).mp. (15)

35	exp Mesenteric Vascular Occlusion/su, th [Surgery, Therapy] (1442)
36	(mesenteric adj5 arter* disease*).mp. (46)
37	exp Renal Artery Obstruction/su, th [Surgery, Therapy] (3753)
38	(renal adj5 arter* disease*).mp. (1070)
39	(lower extremity adj5 arter* disease*).mp. (488)
40	atherosclerotic peripheral artery disease*.mp. (0)
41	(atherosclerotic peripher* adj5 arter* disease*).mp. (0)
42	((peripheral artery or peripheral arteries) adj5 occlusion*).mp. (143)
43	(chronic obstructive adj5 arter* disease*).mp. (220)
44	peripheral arterial occlusive disease*.mp. (1675)
45	peripheral arterial occlusion disease*.mp. (21)
46	PAOD*.mp. (638)
47	(lower limb* adj5 arter* disease*).mp. (468)
48	exp Intermittent Claudication/su, th [Surgery, Therapy] (2676)
49	life limiting claudication*.mp. (4)
50	LLC*.mp. (6316)
51	critical limb* isch?mia*.mp. (1659)
52	CLI.mp. (1364)
53	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 (42549)
54	exp Drug-Eluting Stents/(5649)
55	drug eluting stent*.mp. (8677)
56	DES.mp. (330765)
57	54 or 55 or 56 (336805)
58	exp Angioplasty/(56140)
59	57 and 58 (4823)
60	((percutaneous transluminal angioplast* or PTA*) adj5 (stent* or DES)).mp. (943)
61	endovascular treatment*.mp. (6741)
62	drug coated stent*.mp. (55)
63	54 or 55 or 56 or 59 or 60 or 61 or 62 (344199)
64	53 and 63 (2426)
65	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. (1215553)
66	((systematic adj3 literature) or systematic review* or meta-analy* or metaanaly* or „research synthesis“ or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not „psycinfo database“) or pubmed or scopus or „sociological abstracts“ or „web of science“).ab. or „cochrane database of systematic reviews“.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt. (204510)
67	65 or 66 (1343378)
68	64 and 67 (417)
69	remove duplicates from 68 (390)

Suchstrategie für EMBASE

Embase Search String:
Query:
'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'feasibility study'/de OR 'intermethod comparison'/de OR 'major clinical study'/de OR 'medical record review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'methodology'/de OR 'multicenter study'/de OR 'outcomes research'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de AND (carotid artery'/exp OR 'vertebral artery'/exp OR 'brachiocephalic trunk'/exp OR 'subclavian artery'/exp OR 'axillary artery'/exp OR 'brachial artery'/exp OR 'radial artery'/exp OR 'ulnar artery'/exp OR 'forearm artery' OR 'forearm arteries' OR 'hand artery' OR 'hand arteries' OR 'iliac artery'/exp OR 'aortoiliac artery' OR 'aortoiliac arteries' OR 'femoral artery'/exp OR 'popliteal artery'/exp OR 'femoropopliteal artery' OR 'femoropopliteal arteries' OR 'below-the-knee artery' OR 'below-the-knee arteries' OR 'mesenteric artery'/exp AND (peripheral occlusive artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'peripheral vascular disease'/exp/dm_su,dm_th) OR 'carotid artery disease'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid artery obstruction'/exp/dm_su,dm_th OR 'carotid stenosis' OR 'carotid stenoses' OR 'extracranial carotid artery disease' OR 'extracranial carotid artery diseases' OR 'vertebral artery disease' OR 'vertebral artery diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR 'upper limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'upper limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'mesenteric blood vessel occlusion'/exp/dm_su,dm_th OR 'mesenteric artery disease' OR 'mesenteric arterial disease' OR 'mesenteric arterial diseases' OR 'kidney artery stenosis'/exp/dm_su,dm_th OR 'renal artery obstruction' OR 'renal artery obstructions' OR 'renal artery disease' OR 'renal artery diseases' OR 'renal arteries disease' OR 'renal arterial disease' OR 'renal arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremities' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremities' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower extremity' NEAR/5 'artery diseases' OR (peripheral artery' OR 'peripheral arteries') NEAR/5 occlusion* OR 'chronic obstructive artery disease' OR 'chronic obstructive artery diseases' OR 'peripheral arterial occlusive disease' OR 'peripheral arterial occlusive diseases' OR paod* OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limbs' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limbs' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'arterial diseases' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery disease' OR 'lower limb' NEAR/5 'artery diseases' OR 'intermittent claudication'/exp/dm_su,dm_th OR 'life limiting claudication' OR 'critical limb ischemia'/exp/dm_su,dm_th OR 'critical limb ischaemia' OR cli) AND (drug eluting stent'/mj OR 'drug eluting stent':ab,ti OR 'drug eluting stents':ab,ti OR 'drug eluting stenting':ab,ti OR 'drug coated stent' OR 'drug coated stents' OR ('drug eluting stent'/mj OR 'drug eluting stent':ab,ti OR 'drug eluting stents':ab,ti OR 'drug eluting stenting':ab,ti OR 'endovascular treatment' OR 'endovascular treatments' OR 'drug coated stent' OR 'drug coated stents' AND ('percutaneous transluminal angioplasty'/exp OR pta)) OR ('percutaneous transluminal angioplasty' OR pta*) NEAR/4 ('drug eluting stent' OR 'drug eluting stents' OR des)) AND 'human'/de
Result: 391 Hits

Suchstrategie für die Cochrane Library

Search Name: Drug Eluting Stents for peripheral arterial diseases	
Last Saved: 20/12/2013 23:49:20.173	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Carotid Arteries] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Vertebral Artery] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Brachiocephalic Trunk] explode all trees
#4	MeSH descriptor: [Subclavian Artery] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Axillary Artery] explode all trees
#6	MeSH descriptor: [Brachial Artery] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Radial Artery] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Ulnar Artery] explode all trees
#9	„forearm artery“ (Word variations have been searched)
#10	„hand artery“ (Word variations have been searched)
#11	MeSH descriptor: [Iliac Artery] explode all trees
#12	„aortoiliac artery“ (Word variations have been searched)
#13	MeSH descriptor: [Femoral Artery] explode all trees
#14	MeSH descriptor: [Popliteal Artery] explode all trees
#15	„femoropopliteal artery“ (Word variations have been searched)
#16	„below-the-knee artery“ (Word variations have been searched)
#17	MeSH descriptor: [Mesenteric Arteries] explode all trees
#18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19	MeSH descriptor: [Peripheral Arterial Disease] explode all trees
#20	MeSH descriptor: [Peripheral Vascular Diseases] explode all trees
#21	MeSH descriptor: [Arterial Occlusive Diseases] explode all trees
#22	#19 or #20 or #21
#23	#18 and #22
#24	MeSH descriptor: [Carotid Artery Diseases] explode all trees
#25	MeSH descriptor: [Carotid Stenosis] explode all trees
#26	„extracranial carotid artery disease“ (Word variations have been searched)
#27	„vertebral artery disease“ (Word variations have been searched)
#28	„upper extremit sm near „arter* disease sm “ (Word variations have been searched)
#29	„upper limb sm near „arter* disease sm “ (Word variations have been searched)
#30	MeSH descriptor: [Mesenteric Vascular Occlusion] explode all trees
#31	mesenteric near „arter* disease sm “ (Word variations have been searched)
#32	MeSH descriptor: [Renal Artery Obstruction] explode all trees
#33	renal near „arter* disease sm “ (Word variations have been searched)
#34	„lower extremit sm near „arter* disease sm “ (Word variations have been searched)
#35	„atherosclerotic peripheral artery disease“ (Word variations have been searched)
#36	„atherosclerotic peripher sm near „arter* disease sm “ (Word variations have been searched)
#37	„peripheral artery“ near occlusion* (Word variations have been searched)
#38	„chronic obstructive“ near arter* disease* (Word variations have been searched)
#39	„peripheral arterial occlusive disease“ (Word variations have been searched)
#40	„peripheral arterial occlusion disease“ (Word variations have been searched)

#41	PAOD* (Word variations have been searched)
#42	„lower limb“ near „arter* disease“ (Word variations have been searched)
#43	MeSH descriptor: [Intermittent Claudication] explode all trees
#44	„life limiting claudication“ (Word variations have been searched)
#45	LLC* (Word variations have been searched)
#46	„critical limb isch*mia“ (Word variations have been searched)
#47	CLI (Word variations have been searched)
#48	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #30 or #32 or #33 or #34 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47
#49	(„percutaneous transluminal angioplasty“ or PTA*) near (stent* or DES*) (Word variations have been searched)
#50	„endovascular treatment“ (Word variations have been searched)
#51	MeSH descriptor: [Drug-Eluting Stents] explode all trees
#52	drug eluting stent* (Word variations have been searched)
#53	DES (Word variations have been searched)
#54	#51 or #52 or #53
#55	MeSH descriptor: [Angioplasty] explode all trees
#56	#54 and #55
#57	drug coated stent* (Word variations have been searched)
#58	#49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #56 or #57
#59	#48 and #58
189 Hits	

Suchstrategie für CRD (DARE-NHS EED-HTA)

#### Drug Eluting Stents for peripheral arterial diseases	
1	MeSH DESCRIPTOR Drug-Eluting Stents EXPLODE ALL TREES
2	(drug eluting stent*)
3	(DES)
4	#1 OR #2 OR #3
5	MeSH DESCRIPTOR Angioplasty EXPLODE ALL TREES
6	#4 AND #5
7	((((percutaneous transluminal angioplast* or PTA*) NEAR (stent* or DES)))
8	(endovascular treatment*)
9	(drug coated stent*)
10	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(MeSH DESCRIPTOR Carotid Arteries EXPLODE ALL TREES)
12	(MeSH DESCRIPTOR Vertebral Artery EXPLODE ALL TREES)
13	(MeSH DESCRIPTOR Brachiocephalic Trunk EXPLODE ALL TREES)
14	(MeSH DESCRIPTOR Subclavian Artery EXPLODE ALL TREES)
15	(MeSH DESCRIPTOR Axillary Artery EXPLODE ALL TREES)
16	(MeSH DESCRIPTOR Brachial Artery EXPLODE ALL TREES)
17	(MeSH DESCRIPTOR Radial Artery EXPLODE ALL TREES)
18	(MeSH DESCRIPTOR Ulnar Artery EXPLODE ALL TREES)

19	(forearm arter*)
20	(hand arter*)
21	(MeSH DESCRIPTOR Iliac Artery EXPLODE ALL TREES)
22	(aortoiliac arter*)
23	(MeSH DESCRIPTOR Femoral Artery EXPLODE ALL TREES)
24	(MeSH DESCRIPTOR Popliteal Artery EXPLODE ALL TREES)
25	(femoropopliteal arter*)
26	(below-the-knee arter*)
27	(MeSH DESCRIPTOR Mesenteric Arteries EXPLODE ALL TREES)
28	#11 OR #12 OR #14 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #27
29	(MeSH DESCRIPTOR Peripheral Arterial Disease EXPLODE ALL TREES)
30	(MeSH DESCRIPTOR Peripheral Vascular Diseases EXPLODE ALL TREES)
31	(MeSH DESCRIPTOR Arterial Occlusive Diseases EXPLODE ALL TREES)
32	#29 OR #30 OR #31
33	#28 AND #32
34	(MeSH DESCRIPTOR Carotid Artery Diseases EXPLODE ALL TREES)
35	(MeSH DESCRIPTOR Carotid Stenosis EXPLODE ALL TREES)
36	(extracranial carotid artery disease*)
37	(vertebral artery disease*)
38	(upper extremit* NEAR arter* disease*)
39	(upper limb* NEAR arter* disease*)
40	(MeSH DESCRIPTOR Mesenteric Vascular Occlusion EXPLODE ALL TREES)
41	(mesenteric NEAR arter* disease*)
42	(MeSH DESCRIPTOR Renal Artery Obstruction EXPLODE ALL TREES)
43	(renal NEAR arter* disease*)
44	(lower extremit* NEAR arter* disease*)
45	(atherosclerotic peripheral artery disease*)
46	(atherosclerotic peripher* NEAR arter* disease*)
47	(peripheral arter* NEAR occlusion*)
48	(peripheral arterial occlusive disease*)
49	(peripheral arterial occlusion disease*)
50	(PAOD*)
51	(lower limb* NEAR arter* disease*)
52	(MeSH DESCRIPTOR Intermittent Claudication EXPLODE ALL TREES)
53	(life limiting claudication*)
54	(LLC*)
55	(critical limb* ischemia*)
56	(critical limb* ischaemia*)
57	(CLI)
58	#33 OR #34 OR #35 OR #37 OR #38 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #47 OR #48 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57
59	#28 AND #58
112 Hits	

Laufende Studien

Tabelle A-1: Planned and ongoing studies for drug eluting stents above the knee

Study Identifier	Time	Study type	N	Intervention	Comparator	Patient population	Primary endpoints
NCT00120406 (USA, Germany, Japan) Sponsor: Cook Medical	03/2005 to 11/2013 (ongoing, but not recruiting)	Multi-center RCT (crossover assignment, open label), 2 nd phase of trial	480	DES (Paclitaxel-eluting/Zilver® PTX®, Cook Medical)	PTA alone	Symptomatic PAD (RF ≥2); de novo or restenotic lesion with ≤14 cm lesion length and >50 % diameter stenosis	Primary patency at 12 months
JPRN-UMIN000010071 (Japan) Sponsor: Shinshu University Hospital	Since 02/2013	RCT (parallel assignment, open label)	360	DES	BMS (divided in two groups: one group received Cilostazol and the other group not)	Symptomatic PAD (RF 2-4) of the superficial femoral artery	Major adverse lower limb events (major or minor amputation, progression to bypass surgery, repeated revascularization, stent thrombosis, death related limb events, bleeding)
NCT01728441 (Belgium and Germany/REAL PTX) Sponsor: Provascular GmbH (Cook Medical as Collaborator)	10/2012 to 04/2014	Multi-center RCT (parallel assignment, open label)	150	DES (Paclitaxel-eluting/Zilver® PTX®, Cook Medical)	DEB (Paclitaxel-eluting)	Symptomatic PAD (RF 2-5); de novo or restenotic lesion with 4-6.5 mm diameter, ≥1 cm lesion length and ≥70 % diameter stenosis	Primary patency at 12 months
NCT01952457 (Belgium) Sponsor: Flanders Medical Research Program	09/2013 to 09/2015	Multi-center RCT (parallel assignment, open label)	220	DES (Paclitaxel-eluting/Zilver® PTX®, Cook Medical)	prosthetic bypass	Symptomatic PAD (RF 2-5); de novo or restenotic lesion with 4-9 mm diameter and ≥15 cm lesion length	Primary patency at 12 months
NCT02004951 (France, Switzerland/BATTLE trial) Sponsor: Nantes University Hospital	01/2014 to 01/2016	Multi-center RCT (parallel assignment, open label)	186	BMS (Misago RX)	DES (Paclitaxel-eluting/Zilver® PTX®, Cook Medical)	Symptomatic PAD (RF 2-5); de novo or restenotic lesion with 4-7 mm diameter, 2-14 cm lesion length and ≥50 % diameter stenosis	Freedom from in-stent restenosis at 12 months
NCT01969630 (Italy) Sponsor: Hospital San Donato	10/2013 to 10/2015	RCT (parallel assignment, single blinding of outcome assessor)	250	DES (Paclitaxel-eluting) + provisional BMS	DES (Paclitaxel-eluting)	Symptomatic PAD (RF 2-5); de novo lesion with ≥4 cm lesion length and >70 % diameter stenosis	Angiographic binary restenosis at 12 months
NCT01901289 (USA/Zilver® PTX® V Clinical Study) Sponsor: Cook Medical	08/2013 to 01/2017	Single-arm study (Post-marketing trial FDA)	200	DES (Paclitaxel-eluting/Zilver® PTX®, Cook Medical)	none	Symptomatic vascular disease of the native above-the-knee femoropopliteal arteries	Occurrence of TLR

BMS: bare-metal stent; DEB: drug-eluting balloon; DES: drug-eluting stent; TLR: target lesion revascularisation; PAD: peripheral arterial disease; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; RCT: randomised controlled trial; RF: Rutherford Category

Tabelle A-2: Planned and ongoing studies for drug eluting stents below the knee

Study Identifier	Time	Study type	N	Intervention	Comparator	Patient population	Primary endpoints
NCT00471289 (Netherlands) Sponsor: Netherlands Society for Interventional Radiology	08/2007 to 09/2013 (ongoing, but not recruiting)	RCT (parallel assignment, open label)	143	PTA + DES (Paclitaxel-eluting)	PTA alone	Symptomatic PAD (RF 4-6): de novo or restenotic lesion with 2-4 mm diameter, ≤ 6 cm lesion length and > 50 % diameter stenosis	Primary patency at 6 months
NCT01442636 (Australia, Belgium, Germany/DESTINY 2 Trial) Sponsor: Flanders Medical Research Program	07/2011 to 11/2014	Multi-center RCT (single group assignment, open label)	60	DES (Everolimus-eluting/XIENCE PRIME™, Abbott Vascular)	BMS (historical group)	Symptomatic PAD (RF 4-5): de novo or restenotic lesion with 2-3.5 mm diameter and 3-10 cm lesion length	Primary patency at 12 months
NCT01450722 (Finland) Sponsor: Kuopio University Hospital	10/2011 to 10/2015	Multi-center RCT (parallel assignment, open label)	400	DES (Paclitaxel-eluting/Zilver® PTX®, Cook Medical)	bypass surgery, using PTFE graft	Symptomatic PAD; de novo or restenotic lesion with 7-20 cm lesion length	Primary patency at 24 months
NCT01517997 (Greece/IDEAS-I) Sponsor: University of Patras	08/2011 to 09/2013 (completed)	RCT (parallel assignment, single blinding of patients)	50	DEB (Paclitaxel-eluting)	DES	Infrapopliteal disease (RF 3-6): 7-22 cm lesion length	Angiographic binary restenosis at 6 months
NCT01500070 (PREVENT: Promus BTK/Belgium, Germany, New Zealand) Sponsor: Flanders Medical Research Program	08/2012 to 08/2014	Prospective single-arm, multi-center study	70	DES (Everolimus-eluting/PROMUS Element™ and PPMUS Element™ PLUS, Boston Scientific)	none	Symptomatic PAD (RF 4-5): de novo or restenotic lesion with 2.5-4 mm diameter, ≤ 4 cm lesion length and ≥ 70 % diameter stenosis	Primary patency at 12 months
NCT01630070 (Belgium) Sponsor: Flanders Medical Research Program	01/2012 to 07/2014	Prospective single-arm, multi-center study	70	DES (Paclitaxel-eluting)	none	Symptomatic PAD (RF 4-5): de novo or restenotic lesion with 3.0-4.5 mm diameter, < 5 cm lesion length and ≥ 50 % diameter stenosis	Primary patency at 6 and 12 months

BMS: bare-metal stent; DEB: drug-eluting balloon; DES: drug-eluting stent; TLR: target lesion revascularization; PAD: peripheral arterial disease; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; PTFE: Polytetrafluoroethylene; RCT: randomised controlled trial; RF: Rutherford Category

Table A-3: Planned and ongoing studies for drug eluting stents above AND below the knee

Study Identifier	Time	Study type	N	Intervention	Comparator	Patient population	Primary endpoints
NCT02051088 (Sweden/SWEDEPAD) Sponsor: Stahlgrenska University Hospital)	06/2014 to 02/2018 (not yet recruiting)	RCT (parallel assignment, single blinding of patients)	3,800	DES and DEB	Revascularisation without drug-eluting technology	Symptomatic PAD; de novo or restenotic lesion with >50 % diameter stenosis	Amputation rate and health-related quality of life at 12 months
NCT01820637 (Australia, Austria, Belgium, Germany, New Zealand/MAJESTIC) Sponsor: Boston Scientific	07/2013 to 12/2014	Prospective single-arm, multi-center study	55	DES (Paclitaxel- eluting/self- expanding stent system of Boston Scientific)	none	Symptomatic PAD (RF 2-4); de novo or restenotic lesion with 4-6 mm diameter, 3-11 cm lesion length and ≥70 % diameter stenosis	Primary patency at 9 months

BMS: bare-metal stent; DEB: drug-eluting balloon; DES: drug-eluting stent; PAD: peripheral arterial disease; RCT: randomised controlled trial; RF: Rutherford Category