

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

Systematischer Review

1. Update 2015



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 68/1. Update
ISSN online: 1998-0469

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

Systematischer Review

1. Update 2015



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2015

Projektteam

Projektleitung: Dr.ⁱⁿ rer. nat Agnes Kisser

Projektbearbeitung: Mag.^a rer. nat. Inanna Reinsperger, MPH
Dr.ⁱⁿ med. Brigitte Piso, MPH

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

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

Interne Begutachtung: Dr.ⁱⁿ rer. nat Agnes Kisser

Korrespondenz

Inanna Reinsperger, inanna.reinsperger@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Reinsperger I, Piso B. Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) peripherer Arterien mit drug-eluting balloon (DEB) – 1. Update 2015. Decision Support Dokument Nr. 68/1. Update 2015. 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/impresum>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonngasse 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.: 68/1. Update 2015

ISSN-online: 1998-0469

© 2015 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	7
Executive Summary	9
1 Zusammenfassung des Reviews 2013.....	11
1.1 Hintergrund, Leistungsbeschreibung	11
1.1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten (pAVK)	12
1.1.2 Beschreibung der Leistung.....	13
1.1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	15
1.2 Fragestellung, Einschlusskriterien	15
1.3 Wirksamkeit und Sicherheit.....	16
1.4 Empfehlung	16
2 Update 2015	17
2.1 Literatursuche und -auswahl.....	17
2.1.1 Fragestellung.....	17
2.1.2 Einschlusskriterien	17
2.1.3 Literatursuche	17
2.1.4 Literaturauswahl.....	18
2.2 Darstellung der Studienergebnisse	19
2.3 Studiencharakteristika	33
2.4 Wirksamkeit.....	35
2.4.1 DEB vs. UCB im Bereich der femoropoplitealen Arterien.....	35
2.4.2 DEB vs. UCB im Bereich der infrapoplitealen Arterien	36
2.5 Sicherheit	37
2.5.1 DEB vs. UCB im Bereich der femoropoplitealen Arterien.....	37
2.5.2 DEB vs. UCB im Bereich der infrapoplitealen Arterien	38
2.6 Qualität der Evidenz	39
2.6.1 Studien zu DEB im Bereich femoropoplitealer Arterien.....	40
2.6.2 Studien zu DEB im Bereich infrapoplitealer Arterien	40
2.7 Diskussion.....	46
3 Empfehlung.....	51
4 Literaturverzeichnis	57
Anhang	59
Literatursuche.....	59
Medline Suchstrategie.....	59
Embase Suchstrategie.....	61
CRD Suchstrategie	62
Suchstrategie: The Cochrane Library.....	64
Beurteilung des Bias Risikos der Studien zu DEB im Bereich femoropoplitealer Arterien	66
Beurteilung des Bias Risikos der Studien zu DEB im Bereich infrapoplitealer Arterien	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	18
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1-1: Klinische Stadieneinteilung der pAVK nach Fontaine bzw. Rutherford 12

Tabelle 1.1-2: Currently available drug-eluting balloons for peripheral artery disease 14

Tabelle 1.2-1: Inclusion criteria (PICO)..... 15

Tabelle 2.2-1: Drug-eluting balloons in femoropopliteal arteries: Results from randomised controlled trials 21

Tabelle 2.2-2: Drug-eluting balloons in femoropopliteal arteries: Results from randomised controlled trials 25

Tabelle 2.2-3: Drug-eluting balloons in femoropopliteal arteries: Results from uncontrolled trials 29

Tabelle 2.2-4: Drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: Results from randomised controlled trials 30

Tabelle 2.2-5: Drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: Results from uncontrolled trials..... 32

Tabelle 2.6-1: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon compared to uncoated balloon in patients with femoropopliteal lesions 41

Tabelle 2.6-2: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon compared to uncoated balloon in patients with infrapopliteal lesions 44

Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage (femoropopliteale Arterien) 51

Tabelle 3-2: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage (infrapopliteale Arterien)..... 51

Tabelle A-1: Qualitätsbeurteilung der RCTs (DEB im Bereich femoropoplitealer Arterien) 66

Tabelle A-2: Qualitätsbeurteilung der Beobachtungsstudien (DEB im Bereich femoropoplitealer Arterien) 67

Tabelle A-3: Qualitätsbeurteilung der RCTs (DEB im Bereich infrapoplitealer Arterien) 68

Tabelle A-4: Qualitätsbeurteilung der Beobachtungsstudien (DEB im Bereich infrapoplitealer Arterien) 68

Abkürzungsverzeichnis

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

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) mit medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern (DEB) im Vergleich zur PTA mit konventionellen, unbeschichteten Ballonkathetern (UCB) bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) verschiedener Gefäßregionen. Da jedoch im Rahmen der Literatursuche ausschließlich Studien zur pAVK der unteren Extremitäten identifiziert wurden, bezieht sich der Bericht nur auf diese Gefäßlokalisation. Es handelt sich um das 1. Update eines 2013 erstellten systematischen Reviews.

Methode

Die Fragestellung, die Einschlusskriterien und die Suchstrategie blieben unverändert. Eine systematische Literatursuche in mehreren Datenbanken wurde durch eine SCOPUS-Handsuche ergänzt. Die Literatursuche sowie der Studienein- bzw. -ausschluss erfolgte durch zwei Wissenschaftlerinnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion wurde von einer Autorin durchgeführt und von einer zweiten Autorin kontrolliert. Die Qualität der Evidenz wurde nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

Ergebnisse

Es wurden ausschließlich Studien zur **pAVK der unteren Extremitäten** identifiziert und getrennt nach femoropoplitealen und infrapoplitealen Arterien bewertet:

Für den Bereich der **femoropoplitealen Arterien** erfüllten 8 RCTs und 2 unkontrollierte Studien die Einschlusskriterien. Im Hinblick auf patientInnenrelevante Endpunkte der Wirksamkeit zeigte sich eine (meist signifikante) Risikoreduktion von Revaskularisierungsmaßnahmen nach 6 und 12 Monaten. Bezüglich der Amputationsrate wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet; das gleiche gilt für die Funktionalität (schmerzfreie Gehstrecke) und Lebensqualität, welche jedoch nur in 2 bzw. einem RCT erhoben wurde. Bei der Gesamtmortalität gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in der DEB-Gruppe geringer als in der UCB-Gruppe. Die meisten Studien enthielten keine Informationen zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Medikamentenbeschichtung.

Für den Bereich der **infrapoplitealen Arterien** wurden 2 RCTs und eine unkontrollierte Registerstudie eingeschlossen. Die Ergebnisse deuten auf eine Reduktion der Revaskularisierungsrate hin. In einem RCT traten mehr Amputationen in der Interventionsgruppe auf (statistisch nicht signifikant). Die Stärke der Evidenz für diese beiden Endpunkte ist als niedrig einzustufen, weitere patientInnenrelevante Outcomes zur Wirksamkeit (Funktionalität, Lebensqualität) wurden nicht erhoben. In einem RCT wurden mehr prozedurale Komplikationen in der DEB-Gruppe verzeichnet.

PTA mit DEB vs.
PTA mit UCB bei pAVK

ausschließlich Studien
zur unteren Extremität
identifiziert

Update des Reviews
2013

systematische
Literatursuche,
SCOPUS-Handsuche,
Herstellerinfos

Stärke der Evidenz
nach GRADE

ausschließlich Studien
zur unteren Extremität:

Oberschenkel: 8 RCTs,
2 unkontrollierte Studien

Risikoreduktion von
Revaskularisierungs-
maßnahmen nach 6
und 12 Monaten

keine signifikanten
Gruppenunterschiede
in Funktion, QoL,
Amputation, Mortalität

Unterschenkel:
2 RCTs, 1 Registerstudie

Hinweise auf Reduktion
der Revaskularisierungs-
maßnahmen

niedrige Evidenzstärke

Schlussfolgerung und Empfehlung

**femoropopliteal:
Aufnahme mit
Einschränkung
empfohlen**

Die vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass die PTA mit DEB bei PatientInnen mit pAVK (Rutherford Kategorie ≥ 3) der **femoropoplitealen Arterien** wirksamer und nicht weniger sicher ist als die PTA mit UCB. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung, u. a. aufgrund der fehlenden Langzeitergebnisse, empfohlen.

**infrapopliteal:
Aufnahme derzeit
nicht empfohlen**

Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der PTA mit DEB bei pAVK der **infrapoplitealen Arterien** abschließend zu beurteilen. Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen.

Re-Evaluierung 2017

Aufgrund zahlreicher laufender Studien wird eine Re-Evaluierung der Intervention im Jahr 2017 vorgeschlagen.

Executive Summary

Background and research question

This systematic review assesses the efficacy and safety of percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with drug-eluting balloon (DEB) compared to PTA with uncoated balloon (UCB) for the treatment of peripheral artery disease (PAD) of various vascular regions. However, only studies evaluating the intervention in patients with PAD of the lower extremities were identified. This systematic review is the first update of the systematic review published in 2013.

PTA with DEB vs.
PTA with UCB in PAD

only studies for lower
extremity identified

update of review 2013

Methods

The research question, the inclusion criteria and the search strategy remained unchanged. A systematic literature search in several databases was complemented by a hand search using SCOPUS. Two review authors independently selected the literature. One author extracted data from the included studies and a second author controlled the extracted data regarding completeness and accuracy. We assessed the quality of evidence according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach.

systematic literature
search, hand search

strength of evidence
according to GRADE

Results

We only identified studies related to **PAD of the lower extremities** and analysed them separately for femoropopliteal and infrapopliteal arteries:

only studies for lower
extremities:

For **femoropopliteal arteries**, 8 RCTs and 2 uncontrolled studies met our inclusion criteria. Regarding patient relevant outcomes, a (mostly significant) risk reduction of target lesion revascularisation (TLR) was observed after 6 and 12 months. No significant group differences were shown in amputation rates. The same applies to functionality (pain-free walking distance) and quality of life (QoL); however, those outcomes were only reported in 2 RCTs and 1 RCT, respectively. Concerning overall mortality, the studies did not find significant differences between groups. The rate of major adverse events was lower in the intervention group compared to the control group. Most studies did not report on adverse events related to the drug coating.

femoropopliteal: 8 RCTs,
2 uncontrolled studies

risk reduction of TLR
after 6 and 12 months

no significant group
differences in
functionality, QoL,
amputation, mortality

2 RCTs and one registry were summarised to evaluate PTA with DEB in PAD of **infrapopliteal arteries**. The results indicate a reduction of TLR in the DEB group. In one RCT, more amputations were necessary in the DEB group (statistically not significant). The quality of evidence for these two efficacy outcomes was low; other patient relevant outcomes (function, quality of life) were not reported. In one RCT, patients of the DEB group had more procedural complications than the UCB group.

infrapopliteal: 2 RCTs,
1 registry

results indicate
TLR reduction

low quality of evidence

Conclusion and recommendation

The available evidence indicates that PTA with DEB for patients with PAD (Rutherford category ≥ 3) in **femoropopliteal arteries** is more effective and not less safe than PTA with UCB. The inclusion in the catalogue of benefits is recommended with restrictions (because of missing long-term results).

femoropopliteal:
inclusion recommended
with restriction

The available evidence is insufficient to assess the efficacy and safety of PTA with DEB for PAD in **infrapopliteal arteries**. The inclusion in the catalogue of benefits is currently not recommended.

infrapopliteal:
inclusion currently
not recommended

Due to several ongoing studies, we suggest a re-evaluation in 2017.

re-evaluation in 2017

1 Zusammenfassung des Reviews 2013

Der systematische Review „Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) peripherer Arterien mit drug-eluting balloon (DEB)“ [1] wurde im Jahr 2013 vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) im Auftrag des österreichischen Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) erarbeitet und evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) mit medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern (DEB) im Vergleich zur PTA mit konventionellen, unbeschichteten Ballonkathetern (uncoated balloon, UCB) bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) verschiedener Gefäßregionen.

**systematischer
Review 2013**

**perkutane transluminale
Angiographie (PTA) mit
drug-eluting balloon
(DEB) vs. PTA mit
uncoated balloon (UCB)
bei peripherer arterieller
Verschlusskrankheit**

1.1 Hintergrund, Leistungsbeschreibung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache sowohl in Österreich, als auch in Europa [2, 3]. Im Jahr 2011 waren rund 42 % (in absoluten Zahlen 32.374) der Todesfälle in Österreich bedingt durch Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems, wobei Frauen häufiger betroffen waren als Männer (58 % vs. 42 %). Es zeigt sich ein steiler und progredienter Anstieg der Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen ab dem 55. Lebensjahr [3].

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

**steiler Anstieg
ab dem 55. Lebensjahr**

Die häufigste Ursache von Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellt die Arteriosklerose dar. Es handelt sich um eine systemische Erkrankung der Arterien, die zu einer Verengung mit nachfolgender Minderdurchblutung im jeweiligen Versorgungsgebiet der betroffenen Arterien führt. Die Arteriosklerose kann ein oder mehrere Regionen betreffen (z. B. Herzkranzgefäße, Hirngefäße, periphere Arterien der unteren Extremität, etc.) und je nach Ausprägung symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen. Das Auftreten akuter Ereignisse, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Nierenversagen, etc. wird verursacht durch die Einengung bzw. den Verschluss einer Arterie und ist häufig assoziiert mit einer Thrombose (Blutgerinnsel) und/oder Embolie (Einschwemmen eines Blutgerinnsels in eine Arterie) [2].

**Arteriosklerose führt zur
Minderdurchblutung**

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

Zu den Risikofaktoren der Arteriosklerose zählen vor allem Rauchen, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus und Bluthochdruck. Die Bedeutung weiterer Risikofaktoren, wie Adipositas, Alkoholkonsum und Plasmahomozysteinspiegel, für die Entstehung der Arteriosklerose in Nicht-Herzkranzarterien verbleibt weiterhin unklar. Auch andere Faktoren, wie Gerinnungs- und Entzündungsfaktoren (etwas Plasmafibrinogen und C-Reaktives Protein) könnten eine Rolle spielen, ebenso wie genetische Faktoren[2].

**Risikofaktoren:
Rauchen, Diabetes,
Bluthochdruck, Fett-
stoffwechselstörungen**

Die Therapie umfasst im Allgemeinen Lebensstilmodifikationen (Raucherentwöhnung, Bewegung, Gewichtsverlust) und eine medikamentöse Therapie des Bluthochdrucks, erhöhter Blutfettwerte sowie eines Diabetes mellitus. Die spezifische Therapie ist abhängig von der Lokalisation der Erkrankung und sollte multidisziplinär (KardiologInnen, AngiologInnen, NeurologInnen, NephrologInnen, etc.) entschieden werden [2].

**Therapie:
Lebensstilmodifikation,
medikamentös,
spezifisch**

ausschließlich Studien für pAVK der unteren Extremitäten identifiziert

Der systematische Review aus dem Jahr 2013 fokussierte auf die periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten (pAVK), da für alle anderen peripheren Gefäßlokalisationen keine Studien zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden konnten. Die Anwendung medikamentenbeschichteter Ballonkatheter bei koronarer Herzkrankheit wurde in einem weiteren Bericht im Jahr 2013 evaluiert.¹

1.1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten (pAVK)

Minderdurchblutung der unteren Extremitäten

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) stellt eine Minderdurchblutung der die unteren Extremitäten versorgenden Arterien bzw. der Aorta (selten) dar, welche durch eine Gefäßverengung (Stenose) oder einen Gefäßverschluss (Okklusion) bedingt sein kann [4].

Fontaine vs. Rutherford Klassifikation

Die klinische Einteilung der pAVK (siehe Tabelle 1.1-1) erfolgt im deutschsprachigen Raum anhand der Fontaine-Klassifikation, während im angelsächsischen Raum die Rutherford-Klassifikation gebräuchlich ist [2, 4].

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 ²
	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 [2]

asymptomatisch oder symptomatisch

Schaufensterkrankheit

Auch PatientInnen mit asymptomatischer pAVK weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, etc.) auf. Das häufigste Symptom der pAVK ist die Claudicatio intermittens (Schaufensterkrankheit). Dabei kommt es aufgrund einer mangelnden Blutversorgung der Beinmuskulatur zum Auftreten von Schmerzen beim Gehen, die in Ruhe nachlassen. Bei fortgeschrittener pAVK treten Ruheschmerzen auf. Ulzera und Gangrän sind ein Hinweis für eine schwere Ischämie (Minderdurchblutung), die zunächst meist im Bereich der Zehen lokalisiert ist und oft durch ein Trauma ausgelöst wird. Die schwerwiegendste Form der pAVK stellt die kritische Extremitätenischämie dar [2].

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

² Auftreten von Schmerzen bei körperlicher Aktivität (umgangssprachlich „Schaufenster-Krankheit“)

Bei asymptomatischen PatientInnen wird die Diagnose klinisch (fehlender Puls) bzw. nicht-invasiv mittels Knöchel-Arm-Index³ (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 [2].

Neben der konservativen Therapie (Bewegung und medikamentöse Therapie) mit dem Ziel, die schmerzfreie Gehstrecke zu verlängern, kommen verschiedene endovaskuläre oder chirurgische Verfahren zum Einsatz [2]. Der Nachteil der minimal-invasiven, endovaskulären Verfahren im Vergleich zur Chirurgie besteht in der geringeren langfristigen Durchgängigkeit der Gefäße. Diese ist am besten in der A. iliaca communis (gemeinsame Darmbeinarterie) und verringert sich bei weiter distal (von der Körpermitte entfernt) gelegenen Arterien, zunehmender Länge der Läsion, bei multiplen und diffusen Läsionen, schlechtem Blutabfluss, Diabetes und Nierenversagen [2].

Diagnose

Therapie:
konservativ,
endovaskulär,
chirurgisch

1.1.2 Beschreibung der Leistung

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

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

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

Seit einigen Jahren werden medikamentenfreisetzende Ballonkatheter eingesetzt, wobei alle derzeit angebotenen Produkte (siehe Tabelle 1.1-2) Paclitaxel freisetzen. Diese werden im Bereich der Gefäßengstelle aufgeblasen (für ca. 60 Sekunden) und unter Druck (bis zu 12 atm) wird einmalig Paclitaxel in Richtung Gefäßwand freigesetzt. Paclitaxel hemmt das Zellwachstum (glatter Muskelzellen) und soll somit die langfristige Gefäßdurchgängigkeit gewährleisten.

**konventionelle vs.
 medikamenten-
 freisetzende
 Ballonkatheter**

Potentielle Vorteile der DEBs umfassen:

- ✱ homogene Freisetzung von Paclitaxel in Richtung Gefäßwand auch ohne Implantation einer Gefäßprothese, die eine chronische Entzündungsreaktion hervorrufen kann;
- ✱ Einsatz an Lokalisationen, wo die Implantation einer Gefäßprothese nicht möglich oder nicht erstrebenswert ist;
- ✱ potentielle Reduktion einer medikamentösen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern [5].

³ 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.

Zu den Nachteilen gehören:

- ✱ begrenzte Einsatzmöglichkeit in komplexen, stark verkalkten oder exzentrisch gelegenen Läsionen;
- ✱ hohe Kosten beim Einsatz mehrerer Ballonkatheter (etwa bei langstreckigen Läsionen) [5].

**CE-zertifiziert,
2 Produkte haben auch
FDA-Approval**

Tabelle 1.1-2 zeigt eine Übersicht über medikamentenfreisetzende Ballonkatheter, von denen einige eine CE-Zertifizierung aufweisen. 2 Produkte weisen auch eine Zulassung durch die US Food and Drug Administration (FDA) auf (Lutonix seit 10/2014⁴, In.Pact Admiral seit 12/2014⁵).

Tabelle 1.1-2: Currently available drug-eluting balloons for peripheral artery disease

Company	Device name	CE-certificate	FDA Approval
Aachen Resonance Holding AG (Luxembourg)	Elutax	yes (2013)	no
BARD (US)	Lutonix	yes (2011)	yes (2014)
Bayer Schering Pharma AG (Germany)	Cotavance	yes (2011)	no
Biotronik AG (Switzerland)	Passeo-18 Lux	yes (2014)	no
Cardionovum GmbH (Germany)	Legflow	yes (2011/2012)	no
Cook Medical (US)	Advance 18 PTX	yes (2011)	no
Covidien (USA)	Stellarex	no	no
Eurocor GmbH (Germany)	Freeway	yes (n/a)	no
Medtronic Vascular (Switzerland)	In.Pact Admiral ⁶	yes (2009)	yes (2014)

Abbreviations: CE=Conformité Européenne/European Conformity, FDA=US Food and Drug Administration, n/a=not available)

Quelle: Herstellerinfos, Internetrecherche, Scheller (2011) [6], Wild (2014) [7], Byrne (2014) [8]

**Infrastruktur,
Personal, Material**

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

⁴ „The Lutonix 035 Drug Coated Balloon PTA catheter is indicated for percutaneous transluminal angioplasty, after pre-dilatation, of de novo or restenotic lesions up to 150mm in length in native superficial femoral or popliteal arteries with reference vessel diameters of 4-6 mm.”; verfügbar unter <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfTopic/pma/pma.cfm?num=p130024>, Zugriff am 28.02.2015.

⁵ „The IN.PACT Admiral Paclitaxel-coated PTA Balloon Catheter is indicated for percutaneous transluminal angioplasty, after pre-dilatation, of de-novo or restenotic lesions up to 180 mm in length in native superficial femoral or popliteal arteries with reference vessel diameters of 4-7 mm.” verfügbar unter: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfTopic/pma/pma.cfm?num=p140010>, Zugriff am 01.03.2015.

⁶ Der In.Pact Amphirion Ballonkatheter für infrapopliteale Arterien wurde mittlerweile wieder vom Markt genommen, siehe <http://evtoday.com/2013/12/04/medtronic-recalls-inpact-amphirion-deb-for-btk-disease-based-on-trial-results>, Zugriff am 04.03.2015.

1.1.3 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 [4].

In den 2013 eingeschlossenen Studien wurde die PTA mit medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern eingesetzt zur Behandlung von PatientInnen mit

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

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.).

Indikation

symptomatische pAVK

einzelne oder multiple Läsionen

Stenosen oder Verschlüsse 3-30 cm lang

Verbesserung der klinischen Symptomatik

1.2 Fragestellung, Einschlusskriterien

Das Ziel des systematischen Reviews aus dem Jahr 2013 war, folgende Forschungsfrage zu beantworten:

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

PIKO-Frage des Berichts 2013

In Tabelle 1.2-1 sind die Einschlusskriterien für relevante Studien des Berichts 2013 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 1.2-1: Inclusion criteria (PICO)

Population	Adults ≥ 18 years with peripheral artery diseases <ul style="list-style-type: none"> ✦ extracranial carotid and vertebral artery disease ✦ upper extremity artery disease (brachiocephalic trunk, subclavian artery, axillary artery, brachial artery, forearm arteries, hand arteries) ✦ mesenteric artery disease ✦ renal artery disease ✦ lower extremity artery disease (aortoiliac arteries, femoropopliteal arteries, below-the-knee arteries)
Intervention	Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with drug-eluting balloon (DEB)/ paclitaxel-coated balloon (PCB)
Control	Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with conventional uncoated balloon (UCB)
Outcomes	
Efficacy	Recurrence rate: target lesion revascularisation (TLR), target vessel revascularisation (TVR) Disease-specific outcomes (e.g. function, amputation, transient ischaemic attack (TIA), stroke, etc.) Health-related quality of life (HRQoL)

Safety	Overall mortality Overall complications Major adverse events Minor adverse events
Study design	
Efficacy	Prospective (randomised) controlled trials
Safety	All studies

1.3 Wirksamkeit und Sicherheit

Bericht 2013:
6 Studien, davon 4 RCTs
und 2 Registerstudien

368 vs. 165 PatientInnen

Revaskularisierungs-
maßnahmen der
Zielläsion seltener
nach PTA mit DEB

kein Gruppenunterschied
bei Amputationen und
Mortalität

bei Surrogatparametern
DEB überlegen

Zur vorliegenden Fragestellung konnten für den systematischen Review 2013 lediglich Studien zu einer Gefäßregion (periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten (pAVK)) identifiziert werden. Es wurden 6 Studien eingeschlossen, davon 4 randomisierte kontrollierte Studien (für Wirksamkeit und Sicherheit) und 2 unkontrollierte Registerstudien (zusätzlich zu RCTs für Sicherheit), in denen insgesamt 368 PatientInnen mittels PTA mit DEB sowie 165 PatientInnen mittels PTA mit UCB behandelt wurden. Während die Ergebnisse der Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion nach 6, 12 und 24 Monaten zugunsten der PTA mit DEB ausfielen, konnte bei der Amputationsrate nach 6 und 12 Monaten kein Unterschied zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Im Hinblick auf Surrogatparameter (Lumeneinengung (LLL), Restenoserate, Knöchel-Arm-Index) war die PTA mit DEB der PTA mit UCB nach 6 Monaten überlegen. Hinsichtlich der Mortalität nach 6, 12 und 18-24 Monaten bestand kein Gruppenunterschied, in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 6 Monaten waren die Ergebnisse kontroversiell (zugunsten der PTA mit DEB in 2 RCTs, kein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in 2 RCTs), nach 12 Monaten statistisch signifikant geringer in der DEB- als in der UCB-Gruppe.

1.4 Empfehlung

Evidenz nicht
ausreichend
neuerliche Evaluierung
empfohlen

Die zum Zeitpunkt des ersten Berichts 2013 vorhandene Evidenz war nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention PTA mit DEB im Vergleich zur Intervention PTA mit UCB abschließend beurteilen zu können. Eine Aufnahme der PTA mit DEB in den Leistungskatalog wurde daher *damals nicht empfohlen*. Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2015 wurde empfohlen.

2 Update 2015

Das Ziel des vorliegenden Updates ist es, die Ergebnisse des Reviews aus dem Jahr 2013 mit den Resultaten der seither publizierten Studien zu ergänzen.

Ziel: Update des Reviews aus 2013

2.1 Literatursuche und -auswahl

2.1.1 Fragestellung

Die Fragestellung blieb im Vergleich zum Review aus 2013 unverändert (siehe Kapitel 1.2).

Fragestellung und ...

2.1.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien blieben im Vergleich zum Review von 2013 unverändert (siehe PICO Tabelle 1.2-1 in Kapitel 1.2).

... Einschlusskriterien unverändert

2.1.3 Literatursuche

Die Suchstrategie des Reviews aus dem Jahr 2013 wurde beibehalten. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.

Suchstrategie beibehalten

Die systematische Literatursuche wurde am 27. und 28.12.2014 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

systematische Suche in mehreren Datenbanken

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

Durch die Anwendung von Suchfiltern wurde die Suche in Medline und Embase auf klinische Studien sowie systematische Übersichtsarbeiten eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 411 bibliographische Zitate vor.

411 Zitate

Die systematische Literatursuche wurde durch eine Handsuche mittels SCOPUS am 28.01.2015 ergänzt, welche weitere 72 Arbeiten identifizierte. Zusätzlich wurden 2 Arbeiten durch eine unsystematische Handsuche identifiziert. Die Hersteller der gängigsten Produkte wurden per E-Mail kontaktiert. Aus den bereitgestellten Informationen wurde 1 weitere Arbeit identifiziert.

zusätzlich Handsuche mittels SCOPUS und Kontaktaufnahme mit Herstellern

2.1.4 Literatursauswahl

Literatursauswahl aus 486 Quellen

Insgesamt standen 486 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen (IR, BP) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2.1-1 dargestellt:

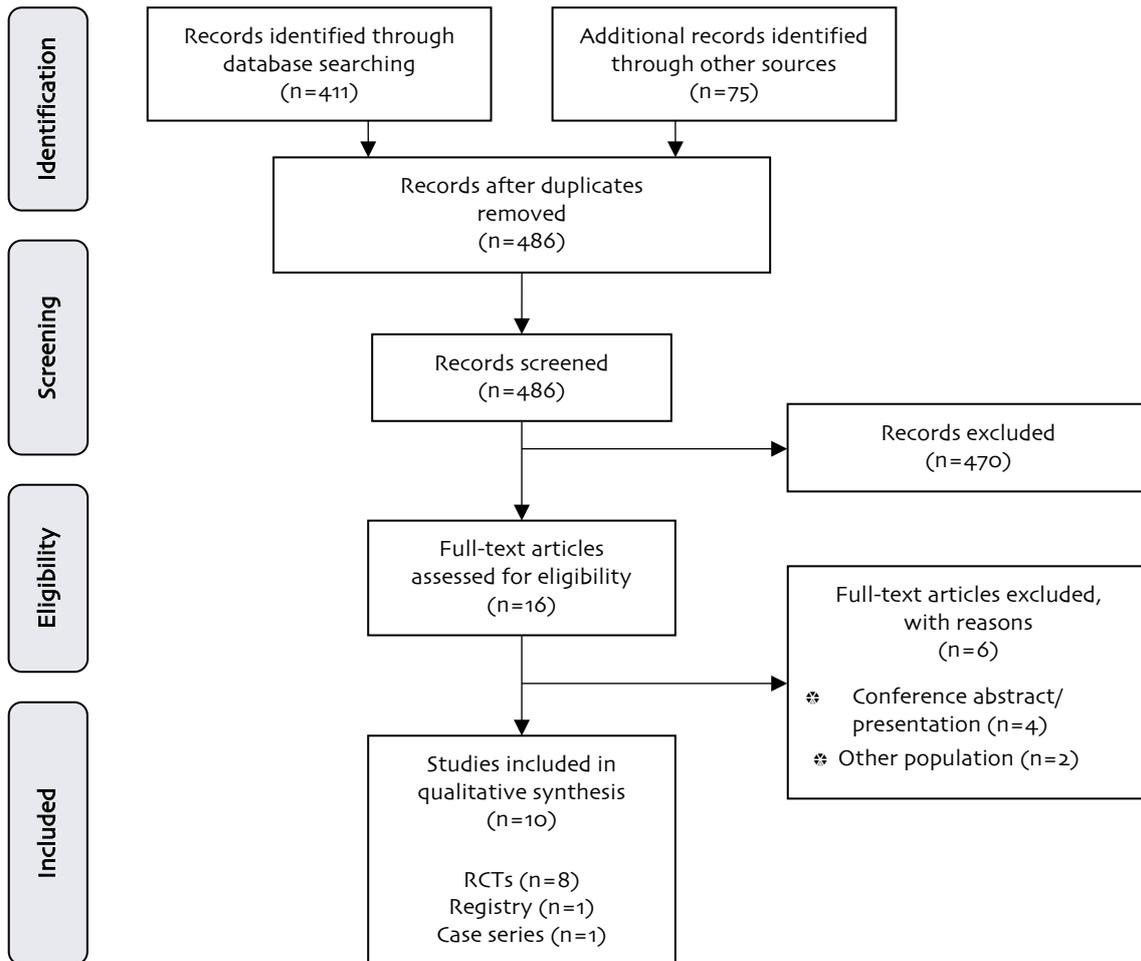


Abbildung 2.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

2.2 Darstellung der Studienergebnisse

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

Wie bereits für den ersten systematischen Review im Jahr 2013 stehen zur Beantwortung der Fragestellung ausschließlich Studien zur PTA mit DEB bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten zur Verfügung.

Insgesamt liegen zur Beantwortung der Fragestellung 12 Publikationen zu 10 RCTs [9-20] und 4 Publikationen zu 3 unkontrollierten Studien [21-24] vor. Davon sind im Rahmen des vorliegenden Updates 6 RCTs [9, 11, 17-20] und eine Fallserie [23] neu hinzugekommen, weiters wurden 2 Publikationen [10, 16] zu 2 RCTs sowie eine Publikation [24] zu einer Registerstudie identifiziert, welche längere Follow-up-Ergebnisse von bereits 2013 eingeschlossenen Studien präsentieren.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit der PTA mit DEB für den Bereich der **femoropoplitealen Arterien** liegen 10 Publikationen zu 8 RCTs vor, wobei in 7 RCTs [9-11, 13-15, 17, 19] alle und in einem RCT [12, 16] ca. 75 % der Läsionen im femoropoplitealen Bereich (die restlichen 25 % der Läsionen im infrapoplitealen Bereich) lokalisiert waren. Zusätzlich stehen für die Beurteilung der Sicherheit 2 unkontrollierte Studien [21, 23, 24] zur Verfügung. Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der inkludierten randomisierten kontrollierten Studien sind in Tabelle 2.2-1 und Tabelle 2.2-2, jene der unkontrollierten Studien in Tabelle 2.2-3 zusammengefasst.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit der PTA mit DEB für den Bereich der **infrapoplitealen Arterien** wurden 2 RCTs [18, 20] eingeschlossen. Außerdem erfüllte eine unkontrollierte Registerstudie [22] die Einschlusskriterien und wurde zur Beurteilung der Sicherheit herangezogen. Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der inkludierten randomisierten kontrollierten Studien sind in Tabelle 2.2-4, jene der unkontrollierten Studie in Tabelle 2.2-5 zusammengefasst.

Folgende *wichtige* Endpunkte wurden aus den Studien extrahiert und in Tabelle 2.2-1 bis Tabelle 2.2-5 zusammengefasst:

Wirksamkeit:

- ✿ Klinische Klassifikation (Fontaine, Rutherford)
- ✿ Knöchel-Arm-Index (ABI)
- ✿ Late lumen lost (LLL)
- ✿ Restenoserate
- ✿ Okklusionsrate
- ✿ Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion (TLR)*
- ✿ Amputationsrate*
- ✿ Funktionalität (z. B. schmerzfreie Gehstrecke)*
- ✿ Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Datenextraktion

ausschließlich Studien zur PTA mit DEB bei pAVK der unteren Extremitäten:

insgesamt 10 RCTs zur Beurteilung der Wirksamkeit

zusätzlich 3 unkontrollierte Studien zur Bewertung der Sicherheit

femoropopliteale Arterien: 8 RCTs und 2 unkontrollierte Studien

infrapopliteale Arterien: 2 RCTs und 1 unkontrollierte Studie

wichtige und entscheidende (*) Endpunkte

Sicherheit:

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

Als entscheidungsrelevant und damit als Evidenzgrundlage zu der Empfehlung (siehe Tabelle 2.6-1 und Tabelle 2.6-2) wurden die mit * markierten Endpunkte herangezogen.

Tabelle 2.2-1: Drug-eluting balloons in femoropopliteal arteries: Results from randomised controlled trials

Author, year, reference number	Scheinert (2015) [11]	Tepe (2015) [9]	Scheinert (2014) [19]	Liistro, Grotti (2013) [17]
Country	Germany, Austria: 5 centers	Europe: 13 sites; USA: 44 sites	Germany, Belgium: 9 sites	Italy
Sponsor	Biotronik	Medtronic	Lutonix	NR
Intervention/Product	DEB/Passeo-18 Lux (Biotronik AG, Buelach, CH)	DEB/In.Pact Admiral DCB (Medtronic Inc., Frauenfeld, CH)	DEB/Lutonix DCB (Lutonix, Inc., Minnesota, USA)	DEB(+BMS)/In.Pact Admiral (Invatec/Medtronic, California, USA)
Comparator	UCB	UCB	UCB	UCB+BMS
Study design	multi-center RCT BIOLUX P-I	multi-center RCT IN.PACT SFA	multi-center RCT LEVANT I	single-center RCT DEBATE-SFA
Number of pts	60 pts DEB 30 (33 lesions) vs. UCB 30 (35 lesions)	331 pts DEB 220 vs. UCB 111	101 pts DEB 49 vs. UCB 52	104 pts DEB+BMS 53 pts/55 lesions vs. UCB+BMS 51 pts/55 lesions
Inclusion criteria	pts with single or sequential de novo or restenotic lesions ($\geq 70\%$ diameter reduction or occlusion) between 30 and 200 mm long in the femoropopliteal segment and Rutherford category 2 to 5 in the target limb	pts with moderate to severe intermittent claudication or ischemic rest pain (Rutherford 2-4) and stenosis of 77-99 % with lesion lengths between 4-18 cm or occlusion with lengths of ≤ 10 cm involving the superficial femoral and proximal popliteal arteries	pts with claudication or critical limb ischemia (Rutherford 2-5), single de novo or (non-in-stent) restenotic lesions ($>70\%$ stenosis; length 4-15 cm) in femoropopliteal arteries	pts with intermittent claudication or critical limb ischemia, de novo stenosis $\geq 50\%$ or occlusion of at least 40 mm in length located in the superficial femoral artery or popliteal artery
Age of patients (yrs), mean \pm SD	DEB 70 \pm 10 vs. UCB 71 \pm 10	DEB 68 \pm 10 vs. UCB 68 \pm 9	DEB 67 \pm 8 vs. UCB 70 \pm 10	DEB 74 \pm 9 vs. UCB 76 \pm 8
Diabetes	DEB 37 % vs. UCB 30 %	DEB 41 % vs. UCB 49 %	DEB 45 % vs. UCB 50 %	DEB 77 % vs. UCB 71 %
Smoker (past and/or current)	DEB 63 % vs. UCB 73 %	DEB 39 % vs. UCB 36 %	DEB 31 % vs. UCB 39 %	DEB 47 % vs. UCB 55 %
Clinical classification	Rutherford - 2: DEB 23 % vs. UCB 30 % - 3: DEB 57 % vs. UCB 57 % - 4: DEB 13 % vs. UCB 7 % - 5: DEB 7 % vs. UCB 7 %	Rutherford - 2: DEB 38 % vs. UCB 38 % - 3: DEB 57 % vs. UCB 56 % - 4: DEB 5 % vs. UCB 5 % - 5: DEB 0 vs. UCB 1 %	Rutherford - 2: DEB 22 % vs. UCB 21 % - 3: DEB 72 % vs. UCB 71 % - 4: DEB 2 % vs. UCB 4 % - 5: DEB 4 % vs. UCB 4 %	Rutherford - 3: DEB 21 % vs. UCB 31 % - 4: DEB 21 % vs. UCB 22 % - 5: DEB 55 % vs. UCB 41 % - 6: DEB 4 % vs. UCB 6 %
(additional) stenting	bailout stent used: DEB 7 % vs. UCB 27 %, p=0.038	provisional stenting: DEB 7 % vs. UCB 13 %, p=0.11	stenting intended for ~25 % of patients finally: DEB 27 % vs. UCB 38 %, p=0.20	stents (BMS): in all patients (100 %)
ABI	DEB 0.7 \pm 0.2 vs. UCB 0.7 \pm 0.2	DEB 0.77 \pm 0.23 vs. UCB 0.74 \pm 0.19	DEB 0.69 \pm 0.23 vs. UCB 0.60 \pm 0.36	DEB 0.33 \pm 0.22 vs. UCB 0.31 \pm 0.18
Primary endpoint	LLL at 6 mo	primary patency ⁷ at 12 mo	LLL at 6 mo	binary restenosis ⁸ rate at 12 mo

⁷ defined as freedom from clinically-driven target lesion revascularisation and restenosis as determined by duplex ultrasonography-derived peak systolic velocity ratio ≤ 2.4

⁸ Binary restenosis was defined as a $>50\%$ diameter stenosis (by angiography) or a peak systolic velocity ratio ≥ 2.5 (by duplex ultrasound)

Author, year, reference number	Scheinert (2015) [11]	Tepe (2015) [9]	Scheinert (2014) [19]	Liistro, Grotti (2013) [17]
Follow-up (months)	12	12	24	12
Loss to follow-up, n (%)	- at 6 mo: DEB 6/30 (20 %) vs. UCB 4/30 (13 %) - at 12 mo: DEB 5/30 (17 %) vs. UCB 4/30 (13 %)	- at 12 mo: 13/220 (6 %) vs. 4/111 (4 %)	For clinical outcomes: - at 6 mo: 2/49 (4 %) vs. 7/52 (13 %) - at 12mo: 4/49 (8 %) vs. 11/52 (21 %) - at 24 mo: 8/49 (16 %) vs. 14/52 (27 %)	0 vs. 0
Outcomes (I vs. C)				
Efficacy				
Primary patency, n (%)	NR	- at 12 mo: 157 (82 %) vs. 54 (52 %), p<0.001	- at 6 mo: 28/39 (72 %) vs. 17/41 (49 %), p=NR - at 12 mo: 30/45 (67 %) vs. 23/42 (55 %), p=NR - at 24 mo: 24/42 (57 %) vs. 17/43 (40 %), p=NR	NR
Clinical classification	- at NR mo: improvement of at least one Rutherford category: DEB 72 % vs. UCB 65 %, p=0.846	NR	Rutherford class improvement from baseline: - at 6 mo: 1.7±1.3 vs. 1.6±1.5, p=NR - at 12 mo: 1.6±1.3 vs. 2.1±1.3, p=NR - at 24 mo: 2.1±1.1. vs. 1.8±1.1, p=NR	improvement of at least 2 Rutherford classes: - at 12 mo: DEB 45 (82 %) vs. UCB 30 (55 %), p=0.02
ABI	- at 6 and 12 mo: $\bar{0}$ 0.9±0.2 vs. $\bar{0}$ 1.0±0.2, p=NR	- at 12 mo: $\bar{0}$ 0.95±0.22 vs. $\bar{0}$ 0.89±0.17, p=0.002	Improvement in ABI from baseline (mean±SD): - at 6 mo: 0.20±0.34 vs. 0.22±0.33, p=NR - at 12 mo: 0.18±0.30 vs. 0.20±0.46, p=NR - at 24 mo: 0.20±0.34 vs. 0.18±0.33, p=NR	NR
Late lumen loss (mm)	- at 6 mo: $\bar{0}$ 0.51±0.72 vs. $\bar{0}$ 1.04±1.00, p=0.033 - at 12 mo: NR	NR	at 6 mo: 0.46±1.13 vs. 1.09±1.07, p=0.016 - at 12 mo: NR - at 24 mo: NR	- at 12 mo: median (quartile range): DEB 0.86 (0.80, 0.94) vs. UCB 1.68 (1.60, 4.2), p<0.001
Restenosis rate, n (%)	binary restenosis - at 6 mo: 3 (12 %) vs. 9 (35 %), p=0.048 - at 12 mo: NR	NR	NR	binary restenosis: - at 12 mo: 9 (17 %) vs. 26 (47 %), p=0.008
Total occlusion, n (%)	NR	NR	NR	NR

Author, year, reference number	Scheinert (2015) [11]	Tepe (2015) [9]	Scheinert (2014) [19]	Liistro, Grotti (2013) [17]
Target lesion revascularisation, n (%)	clinically-driven TLR: - at 6 mo: 1 (4 %) vs. 1 (4 %), p=0.943 - at 12 mo: 4 (15 %) vs. 10 (42 %), p=0.064	all TLR: - at 12 mo: 6 (3 %) vs. 22 (21 %), p<0.001 clinically-driven TLR: - at 12 mo: 5 (2 %) vs. 22 (21 %), p<0.001	- at 6 mo: 6 (13 %) vs. 10 (22 %), p=NR - at 12 mo: 13 (29 %) vs. 14 (33 %), p=NR - at 24 mo: 15 (36 %) vs. 20 (49 %), p=0.23	freedom from TLR: - at 12 mo: DEB 83 % vs. UCB 67 %, p=0.07
Amputation rate, n (%)	major amputation: - at 6 and 12 mo: 0 vs 0 minor amputation: - at 6 mo: 0 vs 1 (4 %), p=1.0 - at 12 mo: 1 (4 %) vs. 1 (4 %), p=0.954	- at 12 mo: 0 vs. 0	at 6, 12 and 24 mo: 1 (2 %) vs. 0, p=NR	- at 12 mo: 0 vs. 0
Function	NR	Walking Impairment questionnaire (%): - at 12 mo: 73±31 vs. 74±30, p=0.590 Change in 6MWT from baseline: - to 12 mo (m): 39±92 vs. 59±102, p=0.878 (data collected in phase II patients only)	Walking Impairment questionnaire improvement from baseline (mean±SD): - at 6 mo: 35.3±32.5 vs. 36±35.1, p=NR - at 12 mo: 29.7±26.1 vs. 34.6±35.3, p=NR - at 24 mo: 40.8±29.5 vs. 40.3±32, p=NR	NR
HRQoL	NR	Change by EQ-5D Index from baseline - to 12 mo: \emptyset 0.106±0.2 vs. \emptyset 0.073±0.2, p=0.095	NR	NR
Safety				
Overall mortality, n (%)	- at 6 mo: 0 vs. 1 (4 %), p=1.0 - at 12 mo: 0 vs. 2 (8 %), p=0.492	- at 12 mo: 4 (2 %) vs. 0, p=0.93	- at 6 mo: 1 (2 %) vs. 3 (6 %), p=NR - at 12 mo: 1 (2 %) vs. 4 (9 %), p=NR - at 24 mo: 4 (9 %) vs. 5 (11 %), p=NR	- at 12 mo: 2 (4 %) vs. 1 (2 %), p=NR
Overall complications, n (%)	NR	NR	NR	NR

Author, year, reference number	Scheinert (2015) [11]	Tepe (2015) [9]	Scheinert (2014) [19]	Liistro, Grotti (2013) [17]
Major AE, n (%)	- at 6 mo ⁹ : 1 (4 %) vs. 2 (8 %), p=0.532 - at 12 mo: 5 (19 %) vs. 10 (41 %), p=0.139	NR ^{10, 11}	SAE ¹² : - through 30 days: DEB 9 (8 %) vs. UCB 10 (19 %), p=0.91 composite MAE rate (death, thrombosis, amputation, reintervention): - to 24 mo: DEB 39 % vs. UCB 46 %, p=0.45	in-hospital: 0 vs. 0
Minor AE, n (%)	NR	NR	NR	NR
Limitations stated by study authors	small patient number; powered for the primary angiographic endpoint, but conclusions on clinical outcomes should be taken with caution; short lesion length; no blinding of operators which might have affected the rate of predilation and bailout stenting; short follow-up; low follow-up compliance	interpretation of the functional assessments of quality of life, walking impairment, and walking distance was complicated by the subjective nature of patient questionnaires and the influence of comorbidities	single blind design; potential post-randomization procedural and follow-up bias cannot be precluded for unblinded operators; limited by small sample size for evaluating binary outcomes such as clinical events or patency; balloon deployment malfunctions with poorer late outcomes in the subgroup with failed deployment that diluted the ITT analysis	single-center study; small sample size which was not powered to test differences in hard clinical endpoints; use of ultrasonography in a small percentage of patients instead of angiography; systematic stenting in both groups reflects the center's current practice in high-risk patients but is a controversial point; no external data adjudication committee or core lab

p-values indicating statistical significance are in bold

Abbreviations: *ABI*=ankle-brachial index, *AE*=adverse events, *BTK*=below-the-knee, *CLI*=critical limb ischaemia, *cm*=centimetre, *DEB*=drug-eluting balloon, *FU*=follow-up, *HRQoL*=Health-related quality of life, *LLL*=late lumen loss, *mm*=millimetre, *mo*=months, *n*=number, *NR*=not reported, *p*=probability, *PA*=popliteal artery, *PAD*=peripheral artery disease, *pts*=patients, *RCT*=randomised controlled trial, *SD*=standard deviation, *SFA*=superficial femoral artery, *TLR*=target lesion revascularisation, *UCB*=uncoated balloon, *vs.*=versus, *yr(s)*=year(s), \bar{x} =mean, *6MWT* = Six Minute Walk Test

⁹ composite of procedure- or device-related death and amputation, target lesion thrombosis, and clinically driven TLR

¹⁰ except for: device-and procedure related deaths at 30 days: 0 vs.0, amputation rate and all-cause death (see there), thrombosis at 12mo: 4/140 vs. 3/169 patients

¹¹ „There were no untoward paclitaxel-related adverse effects as determined by the Clinical Events Committee.”

¹² defined as death, thrombosis, amputation, and reintervention

Tabelle 2.2-2: Drug-eluting balloons in femoropopliteal arteries: Results from randomised controlled trials

Author, year, reference number	Fanelli (2012, 2014) ¹³ [12, 16]	Werk (2012) [14]	Tepe (2008, 2015) [10, 13]	Werk (2008) [15]
Country	IT	DE	DE	DE
Sponsor	no funding	Medtronic (unrestricted grant)	Bavaria Medizintechnologie und Schering/DE; supported by Medrad, Inc.	Bavaria Medizintechnologie und Bayer-Schering-Pharma AG/DE
Intervention/Product	DEB/In.Pact Amphirion for BTK lesions; In.Pact Admiral for femoropopliteal lesions (Medtronic Inc.; Frauenfeld, CH)	DEB/In.Pact Pacific (Medtronic Inc.; Frauenfeld, CH)	DEB/Bavaria Medizintechnologie	DEB/Bavaria Medizintechnologie
Comparator	UCB	UCB	UCB	UCB
Study design	single-center RCT DEBELLUM	multi-center RCT PACIFIER	multi-center RCT THUNDER	multi-center RCT FemPac
Number of pts	50 pts DEB 25 (57 lesions) vs. UCB 25 (65 lesions) (lesions in 75 % femoropopliteal, in 25 % below the knee)	85 pts/91 cases ¹⁴ DEB 41 pts/44 cases (62 lesions) vs. UCB 44 pts/47 cases (55 lesions)	102 pts ¹⁵ DEB 48 vs. UCB 54 vs. [UCB+paclitaxel in the contrast medium 52]	87 pts DEB 45 vs. UCB 42
Inclusion criteria	pts with single or multiple lesions (stenosis or occlusion btw 3 and 30 cm in length) in the SFA, PA or BTK arteries; pts with concomitant multi-level disease	pts with claudication or CLI; arteriosclerotic disease in the SFA or PA; lesion length btw 3 and 30 cm; occlusion or grade of stenosis ≥ 70 %	pts with symptomatic PAD; one or more obstructive lesions (new or restenosis) in the SFA and/or PA; lesion length ≥ 2 cm; grade of stenosis ≥ 70 %;	pts with occlusion or stenosis ≥ 70 % of the SFA and/or PA
Age of patients (yrs), mean \pm SD	DEB 66 \pm 7 vs. UCB 67 \pm 6	DEB 71 \pm 7 vs. UCB 71 \pm 9	DEB 69 \pm 8 vs. UCB 68 \pm 9	DEB 67 (64-76) vs. UCB 70 (66-78) ¹⁶
Diabetes	DEB 52 % vs. UCB 36 %	DEB 43 % vs. UCB 28 %	DEB 50 % vs. UCB 46 %	DEB 40 % vs. UCB 55 %
Smoker (past and/or current)	DEB 68 % vs. UCB 56 %	DEB 49 % vs. UCB 60 %	DEB 23 % vs. UCB 22 %	DEB 47 % vs. UCB 36 %

¹³ 72 % of lesions were in the SFA region, 3 % were popliteal artery lesions, and 25 % were below-the-knee (BTK) lesions

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

¹⁵ The third group of patients treated with UCB+paclitaxel in the contrast medium is not acknowledged for in this report.

¹⁶ median (25th to 75th percentile)

Author, year, reference number	Fanelli (2012, 2014) ¹³ [12, 16]	Werk (2012) [14]	Tepe (2008, 2015) [10, 13]	Werk (2008) [15]
Clinical classification	Fontaine - IIb: DEB 64 % vs. UCB 60 % - III: DEB 28 % vs. UCB 28 % - IV: 8 % vs. UCB 12 %	Rutherford - 2: DEB 9 % vs. UCB 13 % - 3: DEB 86 % vs. UCB 83 % - 4: DEB 0 vs. UCB 4 % - 5: DEB 5 % vs. UCB 0	Rutherford DEB \bar{O} 3.4 \pm 0.8 vs. UCB \bar{O} 3.1 \pm 0.8, p=0.03 5 year FU population (DEB 16 vs. UCB 14 pts) at baseline: - 2: 0 vs. 7 % - 3: 69 % vs. 86 % - 4: 13 % vs. 0 - 5: 19 % vs. 7 %	Rutherford - 1: DEB 4 % vs. UCB 2 % - 2: DEB 22 % vs. UCB 17 % - 3: DEB 69 % vs. UCB 74 % - 4: DEB 4 % vs. UCB 7 %
(additional) stenting	DEB 48 % vs. UCB 40 %, p=NR	DEB 21 % vs. UCB 34 %, p=0.17	DEB 4 % vs. UCB 22 %, p=0.009	DEB 9 % vs. UCB 14 %, p=0.51
ABI	DEB 0.55 \pm 0.06 vs. UCB 0.57 \pm 0.05	DEB 0.73 \pm 0.3 vs. UCB 0.65 \pm 0.26	DEB 0.5 \pm 0.3 vs. UCB 0.5 \pm 0.3, p=0.71	DEB 0.7 (0.6-0.8) ¹⁶ vs. UCB 0.7 (0.5-0.8)
Primary endpoint	LLL ¹⁷ at 6 mo	LLL ¹⁷ at 6 mo	LLL ¹⁷ at 6 mo	LLL ¹⁷ at 6 mo
Follow-up (months)	6 and 12	max. 12	Tepe 2008: max. 24 Tepe 2015: 5 years (\bar{O} 56 months)	max. 24
Loss to follow-up, n (%)	0 vs. 0	- at 6 mo (primary endpoint): DEB 9/44 cases (20 %) vs. UCB 13/47 cases (28 %) - at 12 mo (clinical endpoint): DEB 2/44 cases (5 %) vs. UCB 4/47 cases (9 %)	- at 6 mo: DEB 2/48 (4 %) vs. UCB 1/54 (2 %) - at 5 yrs: DEB 7/48 (15 %) vs. UCB 13/54 (24 %)	- at 6 mo: DEB 14/45 (31 %) vs. UCB 8/42 (19 %) - at 18-24 mo: DEB 27/45 (60 %) vs. UCB 33/42 (79 %)
Outcomes (I vs. C)				
Efficacy				
Clinical classification	Fontaine at 6 mo: - I: 88 % vs. 64 %, p=0.04 - IIa: 4 % vs. 12 %, p=0.1 - IIb: 4 % vs. 8 %, p=0.3 - III: 4 vs. 16 %, p=0.4 at 12 mo: - I: 80 % vs. 56 %, p=0.03 - IIa: 8 % vs. 12 %, p=0.32 - IIb: 8 % vs. 16 %, p=0.39 - III: 4 % vs. 16 %, p=0.16	NR	Rutherford - at 6 mo: \bar{O} 1.2 \pm 1.7 vs. 1.6 \pm 1.6, p=0.15 - at 5 yrs (16 vs 14 pts): p=NR - 0: 13 % vs 29 % - 1: 44 % vs. 21 % - 2: 0 vs. 7 % - 3: 31 % vs. 29 % - 4: 0 vs. 14 % - 5: 6 % vs. 0 - 6: 6 % vs. 0	NR

¹⁷ Late lumen loss = difference btw the minimal luminal diameter after dilation and at 6 months (as determined by duplex ultrasound or angiography) or at the time of a clinically driven target lesion revascularisation

Author, year, reference number	Fanelli (2012, 2014) ¹³ [12, 16]	Werk (2012) [14]	Tepe (2008, 2015) [10, 13]	Werk (2008) [15]
ABI	- at 6 mo: 0.87±0.2 vs. 0.7±0.1, p=0.02 - at 12 mo: 0.81±0.3 vs. 0.68±0.13, p=0.02	NR	- at 6 mo: 0.9±0.3 vs. 0.8±0.3, p=0.09 - at 5 yrs: NR	- at 6 mo: 0.8 (0.7-0.9) vs. 0.8 (0.7-0.9) ¹⁶ , p=0.9
Late lumen loss (mm)	- at 6 mo: 0.5±1.4 vs. 1.6±1.7, p<0.01 - at 12 mo: 0.6±0.9 vs. 1.8±0.1, p=0.01	- at 6 mo: -0.01 [95 %CI: -0.29;0.26] vs. 0.65 [95 % CI: 0.37;0.93], p=0.001	- at 6 mo: 0.4±1.2 vs. 1.7±1.8, p<0.001 - at 5 yrs: 0.7±1.9 vs. 1.5±1.3, p=0.54 (data from DEB 13 pts and UCB 11 pts)	- at 6 mo: 0.5±1.1 vs. 1.0±1.1, p=0.031
Restenosis rate, n (%)	- binary restenosis (>50 %) at 6 mo: 3/33 limbs (9 %) vs. 11/38 limbs (29 %), p=0.03 - at 12 mo: NR	- binary restenosis at 6 mo: 3/35 (9 %) vs. 11/34 (32 %), p=0.01	- at 6 mo: 7/41 (17 %) vs. 21/48 (44 %), p=0.01 - at 5 yrs: 3/18 (17 %) vs. 7/13 (54 %), p=0.04	- at 6 mo: 6/31 (19 %) vs. 16/34 (47 %), p=0.035
Total occlusion, n (%)	NR	NR	- at 6 mo: 1/41 (2 %) vs. 4/48 (8 %), p=0.37 - at 5 yrs: NR	NR
Target lesion revascularisation, n (%)	- at 6 mo: 2/33 limbs (6 %) vs. 9/38 limbs (24 %), p=0.02 - at 12 mo: 7/57 lesions (12 %) vs. 23/65 lesions (36 %), p<0.05	- at 6 mo: 3 vs. 10, p=0.07 - at 12 mo: 3/44 cases (7 %) vs. 15/47 cases (32 %), p=0.01	- at 6 mo: 2/48 (4 %) vs. 20/54 (37 %), p<0.001 - at 24 mo: 7/48 (15 %) vs. 28/54 (52 %), p<0.001 - at 5 yrs: 10/48 (21 %) vs. 30/54 (56 %), p=0.0005	- at 6 mo: 3/45 (7 %) vs. 14/42 (33 %), p=0.0024
Amputation rate, n (%)	- at 6 mo: 1/33 limbs (3 %) vs. 3/38 limbs (8 %), p=0.36 - at 12 mo: 1/25 pts (4 %) vs. 3/25 pts (12 %), p>0.05	- at 6 mo: 0/42 vs. 0/42, P>0.99 - at 12 mo: 0/42 vs. 0/43, P>0.99	- at 6 mo: 2/48 (4 %) vs. 0/54, p=0.22 - at 12 mo: 1 vs 0, p=NR - between 24-month and 5-year FU: 1 vs. 1, p=NR	- at 6 mo: 0/45 (0 %) vs. 1/42 (2 %), p=0.48
Function	NR	NR	NR	NR
HRQoL	NR	NR	NR	NR
Safety				
Overall mortality, n (%)	0 vs. 0	- at 6 mo: 0/42 vs. 2/42 (5 %), p=0.49 - at 12 mo: 0/42 (0 %) vs. 3/43 (7 %), p=0.24	- at 6 mo: 2/48 (4 %) vs. 1/54 (2 %), p=0.59 - between 24-month and 5-year FU: 5/35 (7 %) vs. 3/24 (13 %), p=NR	- at 6 mo: 1/45 (2 %) vs. 0/42, p=1.0 - at 18-24 mo: 6/45 (13 %) vs. 3/42 (7 %), p=0.49
Overall complications, n(%)	NR	NR	NR	NR

Author, year, reference number	Fanelli (2012, 2014) ¹³ [12, 16]	Werk (2012) [14]	Tepe (2008, 2015) [10, 13]	Werk (2008) [15]
Major AE, n (%)	- at 6 mo ¹⁸ : 4/25 (16 %) vs. 14/25 (56 %), P=0.008 - at 12 mo: 6/25 (24 %) vs. 15/25 (60 %), p<0.05	- at 6 mo ¹⁹ : 3/42 (7 %) vs. 11/42 (26 %), p=0.04 - at 12 mo ¹⁹ : 3/42 (7 %) vs. 15/43 (35 %), P=0.003	- during intervention ²⁰ : 3/48 (6 %) vs. 2/54 (4 %), p=0.66 - related to study medication at 6 mo ²¹ : 0/22 vs. 4/28 (14 %), p=0.12 - at 5 yrs: NR	- at 6 mo ^{22, 23} : 22/45 (49 %) vs. 22/42 (52 %), p=NR
Minor AE, n (%)	NR	NR	- embolic complications during the procedure or thrombosis up to 2 weeks afterwards: 2/48 (4 %) vs. 3/54 (6 %), p=NR - at 5 yrs: NR	- during intervention or shortly thereafter ²⁴ : 2/45 (4 %) vs. 2/42 (5 %), p=NR
Limitations stated by study authors	study involved a small sample size sufficient to detect differences in the primary endpoint of LLL, but did not support any real conclusion in reference to other clinically important secondary endpoints	RCT was powered on a 6-month angiographic primary endpoint, thus resulting in a small sample size, normally insufficient to detect meaningful clinical differences; results pertaining to secondary endpoints should be taken with caution; some imbalances btw patient groups; insufficient length of follow-up	trial was a preliminary study that was limited in scope and observation period 5 years follow-up: study was powered on a 6-month angiographic primary endpoint and the 5-year follow-up was not prespecified in the study protocol; therefore, the sample size is small for analysis of endpoints at 5-year follow-up	small patient number; heterogeneous population; small proportion of long lesions, less-than-optimal number of patients who agreed to undergo control angiography; short duration of follow-up

p-values indicating statistical significance are in bold

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

¹⁸ including death, target lesion revascularisation (per limb), amputation (per limb), and thrombosis (per limb); thrombosis at 48 hours: 1/33 limbs (3 %) vs. 2/38 limbs (5 %), p=0.6

¹⁹ including death, target limb amputation or target lesion revascularisation

²⁰ DEB: toe amputation (n=1), abrupt total occlusion (n=1), cerebellar infarction (n=1) vs. UCB: left ventricular failure (n=1), peripheral artery occlusion (n=1)

²¹ UCB: restenosis (n=4)

²² including any hospitalisation or prolongation of hospitalisation; most AE occurred due to vascular disorders, including target lesion revascularisation

²³ „No coating associated serious adverse events were observed in this study.”

²⁴ DEB: peripheral embolism (n=1), skin rash (n=1) vs. UCB: allergoid reaction (n=1), temporary serum kreatinine increase (n=1)

Tabelle 2.2-3: Drug-eluting balloons in femoropopliteal arteries: Results from uncontrolled trials

Author, year, reference number	Micari (2012, 2013) [21, 24]	Fanelli (2014) [23]
Country	IT	IT
Sponsor	NR - first author is Medtronic consultant; - statistical analysis by a Medtronic employee; - editorial assistance by Medtronic consultant; - 2 authors have relationships with Medtronic, Invatec, and Boston Scientific; - 1 author is consultant for Spectranetics and Igaki as well as proctor for Proctor EV3 and Hexacath	NR
Intervention/Product	DEB/In.Pact Admiral (Medtronic Inc.; Frauenfeld, CH)	DEB/In.Pact Admiral (Medtronic Invatec, Frauenfeld, CH)
Comparator	none	none
Study design	prospective, multi-center clinical registry	case series, consecutive patients
Number of pts	105 (114 lesions)	60
Inclusion criteria	pts with claudication or rest pain (Rutherford class 2-4); SFA and/or proximal PA with reference diameter of 3-7 mm and lesion and/or occlusion length \leq 15 cm	pts with de novo steno-obstructive disease (stenosis or occlusion between 3 and 30 cm in length) of the SFA
Age of patients (yrs)	68 \pm 9	65 \pm 21
Diabetes	49 %	52 %
Smoker (past and current)	63 %	42 %
Clinical classification	Rutherford - 1: 0.9 % - 2: 26.7 % - 3: 64.8 % - 4: 7.6 %	Rutherford - 2: 7 % - 3: 75 % - 4: 18 %
(additional) stenting	bailout-stenting in 12 % of lesions	provisional stenting: 7 %
ABI	0.56 \pm 0.15	0.54 \pm 0.02
Primary endpoint	primary patency rate at 12 mo (defined as freedom from the combined endpoints of target lesion revascularisation, occlusion, and >50 % restenosis in the treated lesion)	late lumen loss at 12 mo
Follow-up (months)	12 and 27 \pm 3	12
Loss to follow-up, n (%)	- at 6 mo: 15/105 (14 %) - at 12 mo: 13/105 (12 %) - at 27 mo: 7/105 (7 %)	0
Outcomes		
Safety		
Overall mortality, n (%)	- at 6 mo: 1/90 (1 %) - at 12 mo: 2/92 (2 %) - at 27 mo: 2/98 (2 %)	- at 12 mo: 0 %
Overall complications, n (%)	NR	NR
Major AE, n (%)	- at 12 mo: NR - at 27 mo: 17/98 (18 %) ²⁵	- at 12 mo: 3/60 (5 %)
Minor AE, n (%)	NR	NR

²⁵ including two deaths, 1 amputation and 14 TLR

Author, year, reference number	Micari (2012, 2013) [21, 24.]	Fanelli (2014) [23]
Limitations stated by study authors	single-arm study without head-to-head comparator; events were reported by each study site without further adjudication; interpretation of functional and QoL results are tempered by the lack of a control group, focus on patients without severe critical limb ischemia with femoropopliteal lesions up to 15 cm;	NR

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

Tabelle 2.2-4: Drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: Results from randomised controlled trials

Author, year, reference number	Zeller (2014) [20.]	Liistro, Porto (2013) [18]
Country	Europe: 13 sites	Italy
Sponsor	Medtronic	no industry financial support
Intervention/Product	DEB/In.Pact Amphirion (Medtronic, California, USA)	DEB/In.Pact Amphirion (Medtronic Inc., Frauenfeld, CH)
Comparator	UCB	UCB
Study design	multi-center RCT IN.PACT DEEP	single-center RCT DEBATE-BTK
Number of pts	358 pts DEB 239 vs. UCB 119	132 pts DEB 65 pts/71 limbs (80 lesions) vs. UCB 67/72 limbs (78 lesions)
Inclusion criteria	pts with chronic CLI (Rutherford 4-6), single or multiple lesions with ≥ 70 % diameter stenosis of different lengths in infrapopliteal arteries	pts with CLI (Rutherford class ≥ 4), diabetes mellitus, stenosis or occlusion ≥ 40 mm of at least 1 BTK vessel
Age of patients (yrs), mean \pm SD	DEB 73 \pm 8 vs. UCB 72 \pm 10	DEB 74 \pm 9 vs. UCB 75 \pm 10
Diabetes	DEB 76 % vs. UCB 69 %	DEB 100 % vs. UCB 100 %
Smoker (past and/or current)	DEB 15 % vs. UCB 13 %	DEB 20 % vs. UCB 10 %
Clinical classification	Rutherford - 3: DEB 0 vs. UCB 1 % - 4: DEB 14 % vs. UCB 18 % - 5: DEB 84 % vs. UCB 77 % - 6: DEB 2 % vs. UCB 4 %	Rutherford - 4: DEB 3 % vs. UCB 4 % - 5: DEB 79 % vs. UCB 82 % - 6: DEB 18 % vs. UCB 14 %
(additional) stenting	DEB 4 % vs. UCB 3 %, p=0.446	DEB 1 % vs. UCB 1 %, p=0.9
ABI	DEB 0.75 \pm 0.4 vs. UCB 0.81 \pm 0.44	DEB 0.31 \pm 0.2 vs. UCB 0.29 \pm 0.3
Primary endpoint	- clinically driven target lesion revascularisation ²⁶ at 12 mo - late lumen loss at 12 mo ²⁷	binary restenosis ²⁸ rate at 12 mo
Follow-up (months)	12	12
Loss to follow-up, n (%)	- at 6 mo: 24 % vs. 21 % - at 12 mo: 31 % vs. 24 %	0 vs. 0

²⁶ defined as any TLR associated with deterioration of Rutherford category and/or increasing size of pre-existing wounds and/or occurrence of new wounds

²⁷ LLL was evaluated in a subcohort of patients meeting specific eligibility criteria (incl. lesion length ≤ 10 cm) and consented for 12-month angiographic follow-up

²⁸ Binary restenosis was defined as a >50 % diameter stenosis (by angiography) or a peak systolic velocity ratio ≥ 2.5 (by duplex ultrasound)

Author, year, reference number	Zeller (2014) [20]	Liistro, Porto (2013) [18]
Outcomes (I vs. C)		
Efficacy		
Primary patency, n (%)	NR	NR
Clinical classification	NR	Rutherford: - 0-3: DEB 86 % vs. UCB 66 % - 4: DEB 0 vs. UCB 3 % - 5: DEB 12 % vs. UCB 28 % - 6: DEB 2 % vs. UCB 3 %
ABI	NR	- at 12 mo: \bar{O} 0.78 \pm 0.22 vs. \bar{O} 0.47 \pm 0.29, p<0.001
Late lumen loss (mm)	- at 12 mo: 0.605 \pm 0.775 vs. 0.616 \pm 0.781, p=0.950 (n=NR)	NR
Restenosis rate, n (%)	binary restenosis: - at 12 mo: 25/61 (41 %) vs. 11/31 (36 %), p=0.609	binary restenosis (>50 %): - at 12 mo: 20/74 lesions (27 %) vs. 55/74 lesions (74 %), p<0.001
Total occlusion, n (%)	occlusion rate: - at 12 mo: 7/61 (12 %) vs. 5/31 (16 %), p=0.531	vessel occlusion: - at 12 mo: 13/74 lesions (18 %) vs. 41/74 lesions (55 %), p<0.001
Target lesion revascularisation, n (%)	clinically-driven TLR - at 12 mo: 27/226 (12 %) vs. 15/111 (14 %), p=0.682	freedom from TLR - at 12 mo: significantly higher in the DEB group (result presented in figure), p=0.02
Amputation rate, n (%)	major amputation: - at 12 mo: 20/227 (9 %) vs. 4/111 (4 %), p=0.08	major amputation: - at 12 mo: 0/65 vs. 1/67 (2 %), p=0.9
Function	NR	NR
HRQoL	NR	NR
Safety		
Overall mortality, n (%)	- at 12 mo: 23/227 (10 %) vs. 9/111 (8 %), p=0.551	- at 12 mo: 5/65 (8 %) vs. 3/67 (5 %), p=0.4
Overall complications, n (%)	procedural complications ²⁹ : 23/238 (10 %) vs. 4/119 (3 %), p=0.035	NR
Major AE, n (%)	primary safety endpoint ³⁰ : - at 6 mo: 17.7 % vs. 15.8 %, p=0.021 for non-inferiority - at 12 mo: 27 % vs. 23 %, p=0.496	- at 12 mo ³¹ : 20/65 (31 %) vs. 34/67 (51 %), p=0.05
Minor AE, n (%)	NR	NR
Limitations stated by study authors	no blinding of operators; study protocol did not guide or provide standards for decision-making involving amputation and for the intensity of wound care surveillance and care; low angiographic and wound imaging compliance may have limited the full assessment of this therapy	no blinding; single-center study; no external angiography or DUS core laboratory for adjudication of the end points; drug-eluting stents were used as bailout, which could have affected the results and interacted with DEBs (only 1 in each study group was implanted)

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

²⁹ overall complication rate = a composite of core laboratory-adjudicated incidence of vasospasm, abrupt closure, vessel recoil, thrombus, and perforation

³⁰ defined as all-cause death, major amputation, and clinically driven TLR rates

³¹ defined as death, major amputation, TLR, and Rutherford class 4 or greater

Tabelle 2.2-5: Drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: Results from uncontrolled trials

Author, year, reference number	Schmidt (2011) [22]
Country	DE/Australia
Sponsor	without industry financial support - first author and last author are Medtronic consultants
Intervention/Product	DEB/In.Pact Amphirion (Medtronic, Minneapolis, MN, US)
Comparator	none
Study design	consecutive registry (Jan 2009 – Feb 2010), retrospective data analysis
Number of pts	104 (109 limbs)
Inclusion criteria	consecutive pts with severe claudication or CLI and BTK lesions; lesion length ≥ 8 cm; stenosis ≥ 70 % or total occlusion
Age of patients (yrs)	74 \pm 7
Diabetes	71 %
Smoker (past and current)	31 %
Clinical classification	Rutherford - 3: 17 % - 4: 17 % - 5: 64 % - 6: 1 %
(additional) stenting	5 %
ABI	NR
Primary endpoint	angiographic binary restenosis at 3 mo (defined as freedom from occlusion or restenosis >50 %)
Follow-up (months)	max. 12
Loss to follow-up, n (%)	- at 3 mo: 30/104 (29 %) ³²
Outcomes	
Safety	
Overall mortality, n (%)	- at 12 mo: 17/104 (16 %)
Overall complications, n (%)	NR
Major AE, n (%)	NR
Minor AE, n (%)	NR
Limitations stated by study authors	quantitative angiography to determine the degree of restenosis in long BTK lesions is technically very challenging, but was believed to be more precise than the alternatives; only one DEB (In.Pact Amphirion) was used during the study period – other DEBs may lead to differing results in the future

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

³² 9 pts died, 1 patient was lost to follow-up, 20 pts declined to undergo repeat angiography

2.3 Studiencharakteristika

Studien zu Interventionen im Bereich der femoropoplitealen Arterien

In den 8 eingeschlossenen RCTs, die zur Bewertung der Wirksamkeit der PTA mit DEB in femoropoplitealen Arterien herangezogen wurden, wurden insgesamt 920 PatientInnen behandelt, davon 511 mittels PTA mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter (DEB) und 409 mittels PTA mit konventionellem (unbeschichteten) Ballonkatheter (UCB) [9-17, 19]. Die StudienteilnehmerInnen waren durchschnittlich 66-76 Jahre alt und zu 28-77 % DiabetikerInnen. Der (Ex-)RaucherInnenanteil belief sich auf 22-73 %. Der Großteil der behandelten PatientInnen litt zumindest an einer schweren Claudicatio intermittens (Rutherford Kategorie ≥ 3). Geringere klinische Beschwerden wiesen nur 0-38 % der PatientInnen auf (Rutherford Kategorie < 3). In einem RCT [17] wurden mehr höhergradig erkrankte PatientInnen behandelt (ca. 50 % Rutherford-Kategorie von 5-6) als in den anderen Arbeiten (dort häufigste Rutherford-Kategorie 3). In einem RCT gab es geringfügige Baseline-Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich der Rutherford Kategorie (etwas höher in der DEB-Gruppe) [13]. In den verbleibenden RCTs waren die PatientInnengruppen hinsichtlich der Basischarakteristika vergleichbar.

Der primäre Endpunkt war in 6 RCTs der Surrogatparameter Lumeneinengung (late lumen loss, LLL) nach 6 Monaten [11-15, 19], in einem RCT die 50 %ige Restenoserate (binary restenosis) nach 12 Monaten [17] und in einem RCT die primäre Durchgängigkeitsrate (primary patency) nach 12 Monaten [9]. Die Dauer des Follow-ups betrug zwischen 12-24 Monaten. Zu einem RCT sind auch Ergebnisse nach 5 Jahren Follow-up verfügbar [10] (jedoch mit teilweise beträchtlichem Drop-out je nach Endpunkt: so lagen in dieser Arbeit beispielsweise für die Beurteilung der Lumeneinengung (LLL) nach 5 Jahren nur mehr Daten von 24 von ursprünglich 102 PatientInnen vor). In 2 RCTs war das Follow-up vollständig [12, 17], in den restlichen RCTs gingen unterschiedlich viele PatientInnen für die Nachbeobachtung verloren. Innerhalb der ersten 12 Monate nach der Intervention betrug das Drop-out 4-31 % der Interventionsgruppe und 2-19 % der Kontrollgruppe. In längeren Beobachtungszeiträumen belief sich die Drop-out-Rate in 2 der 3 Arbeiten auf 15-27 % [10, 19]. In einer Arbeit waren nach 1,5-2 Jahren sogar von 60-79 % der PatientInnen keine Daten mehr verfügbar [15]. In einem RCT wurden alle PatientInnen nach der PTA mit oder ohne Paclitaxel gestentet [17]. In 5 der 7 verbleibenden RCTs wurden jeweils in der Kontrollgruppe mehr zusätzliche Stents im Bereich der Zielläsion verwendet [9, 11, 13-15, 19]. Dieser Unterschied reichte bis zu 20 % und war in 2 der RCTs statistisch signifikant.

Zur Beurteilung der Sicherheit standen neben den 8 RCTs zusätzlich 2 unkontrollierte Studien zur Verfügung, welche Daten von insgesamt 165 PatientInnen auswerteten [21, 23, 24]. Diese waren im Mittel 65 bis 68 Jahre alt, 49-52 % litten an Diabetes mellitus und 42-63 % waren (Ex-)RaucherInnen. In beiden Studien litten mehr als 70 % der TeilnehmerInnen an einer zumindest schweren Claudicatio intermittens (Rutherford Kategorie ≥ 3) [21, 23].

**8 RCTs: DEB 511 pts
vs. UCB 409 pts**

- 66-76 Jahre
- Diabetes: 28-77 %
- (Ex-)RaucherInnen:
22-73 %

**meist zumindest
schwere Claudicatio
intermittens (Rutherford
Kategorie ≥ 3)**

**primäre Endpunkte
(Surrogate):**

- Lumeneinengung
(LLL),
- Restenoserate
(binary restenosis)
- primäre
Durchgängigkeitsrate
(primary patency)

**Follow-up 12-24 Monate,
für eine Studie 5 Jahre**

**Drop-out Raten
teilweise beträchtlich**

**in 5 der 7 RCTs mehr
Stents in der
Kontrollgruppe**

**zur Beurteilung der
Sicherheit zusätzlich 2
unkontrollierte Studien:**

- 165 pts
- 65-68 J
- Diabetes: 49-52 %
- RaucherInnen: 42-63 %

>70 % schwere Claudicatio intermittens (Rutherford Kategorie ≥ 3)

Die primären Endpunkte waren die primäre Durchgängigkeitsrate nach 12 Monaten (definiert als das Fehlen eines kombinierten Endpunktes aus Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion, Gefäßverschluss oder mehr als 50 %ige Restenose in der behandelten Läsion) [21] bzw. LLL nach 12 Monaten [23]. Erhobene sicherheitsrelevante Endpunkte umfassten die Gesamtmortalität nach 12 Monaten bzw. 27 Monaten sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 12 bzw. 27 Monaten.

interne Validität der Studien insgesamt ausreichend, 2 RCTs gut

Die interne Validität der Studien kann insgesamt als ausreichend, in zwei RCTs als gut eingestuft werden (siehe Tabellen A-1 und A-2 im Anhang). Ein in allen Arbeiten bestehendes Bias- (Verzerrungs-)Risiko betrifft die Verblindung der OperateurInnen, welche in keiner Studie (durch die optischen Unterschiede zwischen DEB und UCB) möglich war. Es verbleibt in einigen Arbeiten unklar, ob die PatientInnen verblindet wurden, während die Nachbeobachtung zumeist von verblindeten UntersucherInnen durchgeführt wurde. Eine weitere mögliche Biasursache liegt in 4 von 8 RCTs in einer Drop-out Rate von $>20\%$ (v. a. in Beobachtungszeiträumen von >12 Monaten).

Bias-Risiko v. a. durch fehlende Verblindung der OperateurInnen, Verblindung der PatientInnen tw. unklar, tw. hohe Drop-out Rate

Studien zu Interventionen im Bereich der infrapoplitealen Arterien

2 RCTs: DEB 304 pts vs. UCB 186 pts

Für die Beurteilung der Wirksamkeit in infrapoplitealen Arterien wurden 2 RCTs identifiziert, welche insgesamt 490 PatientInnen behandelten, davon 304 mit PTA mit DEB und 186 mit PTA mit UCB [18, 20]. Die PatientInnen waren durchschnittlich 72-75 Jahre alt und zu 69-100 % DiabetikerInnen. Der (Ex-)RaucherInnenanteil lag bei 10-20 % der PatientInnen. In beiden Studien wurden ausschließlich PatientInnen mit kritischer Extremitätenischämie (Rutherford-Kategorie 4-6) behandelt.

- 72-75 Jahre
- Diabetes: 69-100 %
- (Ex-)RaucherInnen: 10-20 %
- mit kritischer Extremitätenischämie (Rutherford 4-6)
- Follow-up 12 Monate

Der primäre Endpunkt war in einem RCT die Rate an Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion (TLR) sowie die Lumeneinengung (LLL) nach 12 Monaten [20], im zweiten RCT die 50 %ige Restenoserate (binary restenosis) nach 12 Monaten [18]. Das Follow-up betrug in beiden Studien 12 Monate. In einem RCT wurden alle PatientInnen vollständig nachbeobachtet [18], im anderen RCT betrug die Drop-out Rate 21-24 % nach 6 und 24-31 % nach 12 Monaten [20].

Stents bei max. 3-4 % der PatientInnen

Anders als in den o. g. Studien ist die Rate an zusätzlich verwendeten Stents in den RCTs im Bereich der infrapoplitealen Arterien mit maximal 3-4 % in beiden Gruppen vergleichbar gering.

zur Beurteilung der Sicherheit zusätzlich 1 unkontrollierte Studie:

- 104 pts
- 74 J
- Diabetes: 71 %
- RaucherInnen: 31 %
- 2/3 Ulkus oder Gangrän (Rutherford Kat. 5)

Zur Beurteilung der Sicherheit der Intervention in infrapoplitealen Arterien wurde zusätzlich zu den beiden RCTs eine unkontrollierte Registerstudie [22] eingeschlossen. Es wurden Daten von 104 PatientInnen ausgewertet, welche ein Durchschnittsalter von 74 Jahren hatten. 71 % der PatientInnen hatten Diabetes und 31 % waren (Ex-)RaucherInnen. Rund zwei Drittel der PatientInnen wiesen ein Ulkus oder eine Gangrän auf (Rutherford Kategorie 5). Als primärer Endpunkt wurde die angiographisch erfasste mehr als 50 %ige Restenoserate nach 3 Monaten erhoben. Nach 3 Monaten gingen 29 % der PatientInnen für die Nachbeobachtung verloren. Als Sicherheitsendpunkt wurde ausschließlich die Gesamtmortalität nach 12 Monaten erhoben.

interne Validität der Studien ausreichend

Die interne Validität der Studien kann als ausreichend eingestuft werden (siehe Tabellen A-3 und A-4 im Anhang). Es finden sich die gleichen potentiellen Biasquellen wie in den o. g. Studien zu Interventionen im Bereich der femoropoplitealen Arterien (hinsichtlich Verblindung, Drop-out).

Bias-Risiken: Verblindung, Drop-out

2.4 Wirksamkeit

2.4.1 DEB vs. UCB im Bereich der femoropoplitealen Arterien

Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion (TLR)

In 6 RCTs mit 485 PatientInnen wurden Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion (TLR) nach 6 Monaten erhoben und betragen zwischen 4-13 % in der Interventionsgruppe und 4-37 % in der Kontrollgruppe. Die absolute Risikoreduktion zugunsten der Interventionsgruppe betrug 0-33 %. Der Gruppenunterschied war in 4 RCTs signifikant [12-15], während sich in einem RCT kein signifikanter Unterschied zeigte [11] und in einem weiteren RCT die statistische Signifikanz nicht berichtet wurde [19].

weniger
Revaskularisierungs-
maßnahmen der
Zielläsion in der
DEB-Gruppe notwendig

Nach 12 Monaten betrug die Rate an Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion in 6 RCTs mit insgesamt 731 PatientInnen 3-29 % in der Interventionsgruppe und 21-42 % in der Kontrollgruppe. Die absolute Risikoreduktion zugunsten der Interventionsgruppe betrug 4-27 %. In 3 RCTs war der Gruppenunterschied statistisch signifikant [9, 14, 16], in zwei RCTs nicht statistisch signifikant [11, 17] und in einem weiteren RCT [19] wurde keine statistische Signifikanz angegeben.

Ergebnisse nach
6, 12 und 24 Monaten
zugunsten der
Interventionsgruppe

Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion (TLR) nach 24 Monaten wurden in 2 RCTs mit 203 PatientInnen erhoben und betragen 15-36 % in der Interventionsgruppe und 49-52 % in der Kontrollgruppe [13, 19]. Die absolute Risikoreduktion zugunsten der Interventionsgruppe betrug 13-37 % (in einem RCT statistisch signifikant, im zweiten RCT nicht signifikant).

absolute
Risikoreduktion 0-37 %
(teilweise statistisch
signifikant)

Nach einem Follow-up von 5 Jahren lag die Rate an Revaskularisierungsmaßnahmen in einem RCT bei 21 % vs. 56 %. Die absolute Risikoreduktion zugunsten der Interventionsgruppe betrug somit 35 %, dieser Unterschied war statistisch signifikant [10].

Langzeitergebnis aus
1 RCT, signifikant
zugunsten DEB

Amputationsrate

Die Amputationsrate nach 6 Monaten wurde in 6 RCTs mit insgesamt 485 PatientInnen erhoben (0-4 % vs. 0-8 %), wobei in zwei Arbeiten weder bei PatientInnen der Interventions- noch der Kontrollgruppe Amputationen erforderlich wurden. In den verbleibenden 4 RCTs war weder die absolute Risikoreduktion von 2-5 % (2 Studien) noch die etwas häufigeren Amputationen in der Interventionsgruppe von 2-4 % (2 Studien) statistisch signifikant (bzw. keine Angabe zu statistischer Signifikanz in 1 RCT) [11-15, 19].

nach 6 Monaten:
tw. weniger, tw. mehr
Amputationen in der
DEB-Gruppe, nicht
statistisch signifikant

Nach 12 Monaten betrug die Amputationsrate in 6 RCTs mit 731 PatientInnen 0-4 % in der Interventionsgruppe und 0-12 % in der Kontrollgruppe, wobei in vier Arbeiten weder bei PatientInnen der Interventions- noch der Kontrollgruppe Amputationen erforderlich wurden. Die in einem RCT beobachtete absolute Risikoreduktion von 8 % war nicht statistisch signifikant, für die etwas häufigeren Amputationen in der Interventionsgruppe im zweiten verbleibenden RCT (+2 %) wurde die statistische Signifikanz nicht angegeben [9, 11, 14, 16, 17, 19].

nach 12 Monaten:
keine signifikanten
Unterschiede, in 4 RCTs
in beiden Gruppen keine
Amputationen nötig

Nach 24 Monaten lag die Amputationsrate in einem RCT mit 101 PatientInnen bei 2 % vs. 0 % (die statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde nicht angegeben) [19]. In einem weiteren RCT mit insgesamt 102 PatientInnen wurde von jeweils einer Amputation in der Interventions- und Kontrollgruppe zwischen dem 2-Jahres- und 5-Jahres-Follow-up-Zeitpunkt berichtet [10].

24 Monate:
1 RCT kein Unterschied

2-5 Jahre:
1 RCT 2 % vs. 0 % (n.s.)

Funktionalität

**schmerzfremde Gehstrecke
in 2 RCTs erhoben**

**Verbesserungen in
beiden Gruppen, kein
signifikanter
Gruppenunterschied**

In 2 RCTs wurde der Walking Impairment Questionnaire eingesetzt. In einer Studie [9] gab es nach 12 Monaten keinen signifikanten Gruppenunterschied, in der anderen Studie [19] wurde die durchschnittliche Verbesserung zur Baseline nach 6, 12 und 24 Monaten angegeben, jedoch keine Angabe zur statistischen Signifikanz gemacht. Einer der beiden RCTs [9] erhob zusätzlich die Veränderung im Six Minute Walk Test (6MWT): beide Gruppen zeigten eine Verbesserung verglichen zur Baseline, es gab jedoch keinen signifikanten Gruppenunterschied.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

**kein signifikanter
Unterschied in HRQoL
nach 12 mo in 1 RCT**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in einem RCT mit 331 PatientInnen mittels EQ-5D erhoben. Nach 12 Monaten war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant [9].

2.4.2 DEB vs. UCB im Bereich der infrapoplitealen Arterien

Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion

**nach 12 Monaten:
1 RCT ARR 2 % (nicht
signifikant),
1 RCT Ereignisfreiheit
signifikant höher in der
DEB-Gruppe**

Die Rate an Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion bzw. die Ereignisfreiheit (keine Revaskularisierungsmaßnahmen) wurden in zwei RCTs mit 490 PatientInnen nach 12 Monaten erhoben [18, 20]. In dem einen RCT, in welchem die TLR als primärer Endpunkt diente, betrug die absolute Risikoreduktion 2 % (12 % vs. 14 %), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war [20]. Im zweiten RCT wurde der Endpunkt „freedom from TLR“ lediglich in einer Abbildung dargestellt. Demnach war die Ereignisfreiheit in der DEB-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe [18].

Amputationsrate

**nach 12 Monaten:
1 RCT ARR 2 %, 1 RCT
häufiger Amputationen
in DEB-Gruppe (n.s.)**

Die Amputationsrate betrug in den beiden RCTs mit insgesamt 490 PatientInnen nach 12 Monaten 0 bzw. 9 % in der Interventionsgruppe und 2 % bzw. 4 % in der Kontrollgruppe [18, 20]. Weder die absolute Risikoreduktion von 2 % in dem einen, noch die um 5 % häufigeren Amputationen in der Interventionsgruppe in dem anderen RCT waren statistisch signifikant.

Funktionalität

keine Evidenz

Die Funktionalität (z. B. schmerzfremde Gehstrecke) wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

keine Evidenz zu HRQoL

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

2.5 Sicherheit

2.5.1 DEB vs. UCB im Bereich der femoropoplitealen Arterien

Gesamtmortalität

Die Mortalität nach 6 Monaten wurde in 7 Studien (6 RCTs, 1 unkontrollierte Studie) mit 590 PatientInnen erhoben und betrug bei PatientInnen, welche mit DEB behandelt wurden, 0-4 % und bei jenen, die mit konventionellem Ballonkatheter behandelt wurden, 0-6 % [11-15, 19]. In einer Studie wurden in diesem Beobachtungszeitraum gar keine Todesfälle beobachtet, 3 Studien fanden eine absolute Risikoreduktion von 4-5 % zu Gunsten der Interventionsgruppe (in 2 RCTs nicht signifikant, in 1 RCT fehlen Angaben zur Signifikanz). In 2 RCTs war die Erhöhung des Mortalitätsrisikos um 2 % statistisch ebenfalls nicht signifikant. Die Mortalitätsrate war mit 1 % in der Registerstudie vergleichbar gering.

Nach 12 Monaten wurde in 8 Studien (6 RCTs, 1 Registerstudie, 1 Fallserie) mit 896 TeilnehmerInnen die Mortalität in der DEB-Gruppe mit 0-4 % und in der Kontrollgruppe mit 0-9 % angegeben [9, 11, 14, 16, 17, 19, 21, 23]. Im nun etwas längeren Beobachtungszeitraum wurde weiterhin in einer Studie kein Todesfall beobachtet und erneut waren weder die Risikoreduktion um 7-8 % noch die Erhöhung des Mortalitätsrisikos um 2 % in den verbleibenden RCTs statistisch signifikant (bzw. fehlten Angaben zur Signifikanz der Gruppenunterschiede in 2 der 5 Arbeiten). Die Mortalitätsraten in den Beobachtungsstudien blieben mit 0-2 % gering.

2 RCTs mit 188 PatientInnen gaben Mortalitätsraten nach 24 bzw. 18-24 Monaten an, diese betragen 9-13 % in der Interventionsgruppe und 7-11 % in der Kontrollgruppe [15, 19]. Für die absolute Risikoreduktion von 2 % in dem einen der beiden RCTs wurde die statistische Signifikanz nicht angegeben, die beobachtete Risikoerhöhung um 6 % im zweiten RCT war statistisch nicht signifikant.

Für den Beobachtungszeitraum von über 24 Monaten liegen Daten aus einem RCT mit 102 und einem Register mit 105 PatientInnen vor. Im RCT verstarben zwischen dem 2-Jahres- und 5-Jahres-Follow-up 7 % der PatientInnen in der DEB-Gruppe und 13 % in der UCB-Gruppe (die Signifikanz des Gruppenunterschieds ist nicht angegeben) [10]. In der Registerstudie wurde von einer Mortalitätsrate nach 27 Monaten von 2 % berichtet [24].

Gesamtkomplikationsrate

Zur Gesamtkomplikationsrate liegt keine Evidenz vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die kurzfristige Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurde in 3 RCTs erhoben: in einem RCT mit 102 PatientInnen betrug die Rate während der Intervention 6 % vs. 4 % ($p=0.66$) [13], in einem RCT mit 104 PatientInnen kam es während des Spitalsaufenthaltes in keiner der Gruppen zu einem schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis [17] und in einem RCT mit 101 PatientInnen trat in den ersten 30 Tagen bei 8 % der Interventionsgruppe und 19 % der Kontrollgruppe ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf ($p=0.91$) [19].

nach 6 Monaten:
0-4 % vs. 0-6 %

keine signifikanten
Gruppenunterschiede

nach 12 Monaten:
0-4 % vs. 0-9 %

keine signifikanten
Gruppenunterschiede

nach (18-)24 Monaten:
9-13 % vs. 7-11 %

keine signifikanten
Gruppenunterschiede

nach 2-5 Jahren:
7 % vs. 14 %

nach 27 Monaten:
2 % in Registerstudie

keine Evidenz

periprozedurale MAEs:
6 % vs. 4 % (n.s.)

in-hospital SAEs: 0 vs. 0

nach 30 Tagen:
8 % vs. 19 % (n.s.)

nach 6 Monaten: 0-49 % vs. 8-56 %	Nach 6 Monaten waren in 5 RCTs mit 384 TeilnehmerInnen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 0-49 % der Behandelten in der Interventionsgruppe und bei 8-56 % der Behandelten in der Kontrollgruppe aufgetreten [11-15]. Der Gruppenunterschied war in 2 RCTs signifikant zugunsten der Interventionsgruppe (eine absolute Risikoreduktion von 19-40 %) [12, 14], während in 2 RCTs trotz absoluter Risikoreduktion von 4-14 % kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte [11, 13] und im verbleibenden RCT die statistische Signifikanz zur Risikoreduktion um lediglich 3 % nicht berichtet wurde [15].
ARR 3-40 %, in 2 von 5 RCTs statistisch signifikant	
nach 12 Monaten: 7-24 % vs. 35-60 %	Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach 12 Monaten wurde in 3 RCTs mit insgesamt 195 PatientInnen erhoben und betrug in der DEB-Gruppe 7-24 % und in der UCB-Gruppe 35-60 % [11, 14, 16]. Der Gruppenunterschied war in 2 RCTs signifikant zugunsten der Interventionsgruppe (eine absolute Risikoreduktion von 28-36 %) [14, 16], während in einem RCT die etwas geringere beobachtete Risikoreduktion von 22 % statistisch nicht signifikant war [11]. In der Fallserie mit 60 PatientInnen wurden nach 12 Monaten bei lediglich 5 % der TeilnehmerInnen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse registriert [23].
ARR 22-36 %, in 2 von 3 RCTs statistisch signifikant	
Fallserie: 5 % SAE	
>12 Monate: ARR von 7 % in 1 RCT (n.s.)	Für einen längeren Beobachtungszeitraum (>12 Monate) liegen die Ergebnisse eines RCTs mit 101 PatientInnen und eines Registers mit 105 PatientInnen vor. Im RCT wurde im Zeitraum von 24 Monaten eine statistisch nicht signifikante Risikoreduktion von 7 % (39 % vs. 46 %) beobachtet. Die Ereignisrate im Register lag nach 27 Monaten bei 18 % [24].
Register: 18 % SAE	

Geringfügige unerwünschte Ereignisse

4 % vs. 5-6 %	Geringfügige unerwünschte Ereignisse traten in zwei RCTs mit 189 PatientInnen bei 4 % in der Interventionsgruppe und bei 5-6 % in der Kontrollgruppe auf [13, 15]. Angaben zur Signifikanz der Gruppenunterschiede (Risikoreduktion um 1-2 %) fehlen in beiden Arbeiten.
----------------------	--

2.5.2 DEB vs. UCB im Bereich der infrapoplitealen Arterien

Gesamtmortalität

nach 12 Monaten: 8-10 % vs. 5-8 %, kein signifikanter Gruppenunterschied	In allen 3 Studien (2 RCTs, 1 Registerstudie) mit insgesamt 594 PatientInnen wurde die Mortalität nach 12 Monaten erhoben. Sie betrug in den RCTs bei PatientInnen, welche mit DEB behandelt wurden, 8-10 % und bei jenen, die mit konventionellem Ballonkatheter behandelt wurden, 5-8 % [18, 20]. Die geringfügige beobachtete Risikoerhöhung um 2-3 % war statistisch nicht signifikant. In der Registerstudie war die Mortalität mit 16 % höher [22].
Register: 16 %	

Gesamtkomplikationsrate

signifikant höher in DEB-Gruppe (10 % vs. 3 %)	In einem RCT (mit 358 PatientInnen) wurde die prozedurale Komplikationsrate angegeben. Diese war mit 10 % in der DEB-Gruppe statistisch signifikant höher als in der UCB-Gruppe mit 3 % [20].
---	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In einem RCT [20] wurde ein zusammengesetzter Endpunkt (all-cause mortality, major amputation, clinically driven TLR rates) nach 6 Monaten erhoben und eine Nicht-Unterlegenheits-Hypothese vorab formuliert. Die Ereignisrate betrug 18 % in der Interventionsgruppe und 16 % in der Kontrollgruppe, womit die Nicht-Unterlegenheit statistisch gegeben war ($p=0.021$).

Nach 12 Monaten liegen Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus zwei RCTs mit 490 PatientInnen vor. In der Interventionsgruppe wurden bei 27-31 % der PatientInnen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet, in der Kontrollgruppe bei 23-51 % [18, 20]. Weder die Risikoreduktion um 20 % [20] noch die Risikoerhöhung um 4 % [18] waren statistisch signifikant.

**1 RCT:
18 % vs. 16 %
nach 6 Monaten
(nicht unterlegen)**

**nach 12 Monaten:
27-31 % vs. 23-51 %**

**kein signifikanter
Gruppenunterschied**

Geringfügige unerwünschte Ereignisse

Geringfügige unerwünschte Ereignisse wurden in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben/angegeben.

keine Evidenz

2.6 Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte für jeden Endpunkt und jede Studie durch zwei WissenschaftlerInnen (IR, BP) unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der Qualität der Evidenz verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA [25] zu finden, bzw. den Empfehlungen der GRADE Working Group [26] zu entnehmen. Die Ergebnisse der Beurteilung der internen Validität der Studien wurden bei den Studiencharakteristika beschrieben (siehe Tabellen A-1 bis A-4 im Anhang). Jene der Gesamtbeurteilung der Evidenz sind im Evidenzprofil zusammengefasst (Tabelle 2.6-1 und Tabelle 2.6-2).

**Qualität der Evidenz
nach GRADE**

Die Gesamtbeurteilung der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [26] mit folgenden Kategorien:

- ✿ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✿ mittel (moderat): 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

2.6.1 Studien zu DEB im Bereich femoropoplitealer Arterien

**Wirksamkeit:
für Zeitraum
12-24 Monate moderate
Evidenz**

**für längere Zeiträume:
keine oder niedrige
Evidenz**

**Sicherheit: (sehr)
niedrig bis moderat**

Die Stärke der Evidenz für die Effektivität der Verwendung der PTA mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter (DEB) im Vergleich zur PTA mit unbeschichtetem Ballonkatheter (UCB) hinsichtlich von Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion (TLR), der Amputationsrate, der Funktionalität und der Lebensqualität ist in einem Zeitraum von maximal 12-24 Monaten bei PatientInnen mit pAVK mit Läsionen der femoropoplitealen Arterien als moderat einzustufen. Für längere Beobachtungszeiträume liegt entweder keine Evidenz vor, oder diese ist als niedrig einzustufen.

Hinsichtlich der Sicherheit der Intervention (Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) ist die Qualität der Evidenz niedrig bis moderat (bzw. sehr niedrig bei Betrachtung der unkontrollierten Beobachtungsstudien).

2.6.2 Studien zu DEB im Bereich infrapoplitealer Arterien

**sehr niedrige bis
niedrige Evidenz für
Wirksamkeit und
Sicherheit**

Insgesamt ist die Stärke der Evidenz sowohl für die Effektivität als auch die Sicherheit der PTA mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter (DEB) im Vergleich zur PTA mit unbeschichtetem Ballonkatheter (UCB) bei PatientInnen mit pAVK mit Läsionen der infrapoplitealen Arterien sehr niedrig bis niedrig.

Tabelle 2.6-1: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon compared to uncoated balloon in patients with femoropopliteal lesions

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors*	Strength of evidence
Efficacy (I vs. C)							
Target lesion revascularisation at 6 mo							
6/485	RCT	4-13 % vs. 4-37 % of patients, limbs or lesions - 4 studies ARR 14-33 % (s.s.) - 1 study ARR 9 % (p=NR) - 1 study ARR 0 % (n.s.)	serious limitations (-1) ³³	no important inconsistency	direct	no	moderate
Target lesion revascularisation at 12 mo							
6/731	RCT	3-29 % vs. 21-42 % of patients or lesions - 3 studies ARR 18-25 % (s.s.) - 2 studies ARR 16-27 % (n.s.) - 1 study ARR 4 % (p=NR)	serious limitations (-1) ³⁴	no important inconsistency	direct	no	moderate
Target lesion revascularisation at 24 mo							
2/203	RCT	15-36 % vs. 49-52 % - 1 study ARR 37 % (s.s.) - 1 study ARR 13 % (n.s.)	serious limitations (-1) ³⁵	no important inconsistency	direct	no	moderate
Target lesion revascularisation at 5 years							
1/102	RCT	21 % vs. 56 % - 1 study ARR 35 % (s.s.)	serious limitations (-1) ³⁶	n.a. (only 1 trial)	direct	imprecise data (-1) ³⁷	low
Amputation rate (major amputations) at 6 mo							
6/485	RCT	0-4 % vs. 0-8 % - 2 studies ARR 2-5 % (n.s.) - 2 studies 0 % events (p=NA) - 2 studies amputation rate + 2-4 % (p=NR or n.s.)	no serious limitations	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ³⁷	moderate

³³ some differences between groups at baseline in 1 RCT, no or unclear blinding of patients in 2 RCTs, no information on blinding of outcome assessors in 1 RCT, high drop-out rate in 2 RCTs

³⁴ some differences between groups at baseline in 1 RCT, blinding of outcome assessors unclear or only for angiographic endpoints in 2 RCTs

³⁵ some differences between groups at baseline in 1 RCT, blinding of operators attempted (but not guaranteed) in only 1 RCT, high drop-out rate in 1 RCT

³⁶ study was not powered for this endpoint and the 5-year follow-up was not prespecified in the protocol, high loss to follow up

³⁷ due to small number of events

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors*	Strength of evidence
Amputation rate (major amputations) at 12 mo							
6/731	RCT	0-4 % vs. 0-12 % - 1 study ARR 8 % (n.s.) - 4 studies 0 % events (p=NA) - 1 study amputations + 2 % (p=NR)	no serious limitations	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ³⁷	moderate
Amputation rate (major amputations) at 24 mo							
1/101	RCT	2 % vs. 0 % - 1 study amputations+ 2 % (p=NR)	no serious limitations	n.a. (only 1 trial)	direct	imprecise data (-1) ³⁷	moderate
Function/walking distance at 6 mo							
1/101	RCT	1 RCT: WIQ improvement from baseline: Ø 35.3±32.5 vs. 36±35.1 (p=NR)	no serious limitation	n.a. (only 1 trial)	direct	imprecise data (-1) ³⁷	moderate
Function/walking distance at 12 mo							
2/432	RCT	1 RCT: WIQ: Ø 73±31 vs. 74±30 (n.s.) 1 RCT: WIQ improvement from baseline: Ø 29.7±26.1 vs. 34.6±35.3 (p=NR) 1 RCT: Change in 6MWT from baseline (m): 39±92 vs. 59±102 (n.s.)	no serious limitation	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ³⁷	moderate
Function/walking distance at 24 mo							
1/101	RCT	1 RCT: WIQ improvement from baseline: Ø 40.8±29.5 vs. 40.3±32 (p=NR)	no serious limitation	n.a. (only 1 trial)	direct	imprecise data (-1) ³⁷	moderate
Health related quality of life at 12 mo							
1/331	RCT	change by EQ-5D index from baseline: Ø 0.106±0.2 vs. 0.073±0.2 (n.s.)	no serious limitations	n.a. (only 1 trial)	direct	imprecise data (-1) ³⁷	moderate
Safety							
Overall mortality at 6 mo							
6/485	RCT	0-4 % vs. 0-6 %, - 3 studies ARR 4-5 % (1x p=NR, 2x n.s.), - 1 study 0 % events (p=NA), - 2 studies mortality +2 % (n.s.)	no serious limitations	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ³⁷	RCTs: moderate
1/105	registry	1 %		n.a. (only 1 registry)		imprecise data (-1) ³⁷	registry: very low

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors*	Strength of evidence
Overall mortality at 12 mo							
6/731	RCT	0-4 % vs. 0-9 % - 3 studies ARR 7-8 % (2x n.s., 1x p =NR) - 1 study 0 % events (p=NA) - 2 studies mortality +2 % (1x p=NR, 1x n.s.)	no serious limitations	important inconsistency (-1) ³⁸	direct	imprecise data (-1) ³⁷	RCTs: low
2/165	registry, case series	0-2 %				imprecise data (-1) ³⁷	registry/case series: very low
Overall mortality at 18-24 mo							
2/188	RCT	18-24 mo: 13 % vs. 7 %, 24 mo: 9 % vs. 11 % - 1 study ARR 2 % (p=NR) - 1 study mortality +6 % (n.s.)	no serious limitations	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ³⁷	moderate
Overall mortality at >24 mo							
1/102	RCT	between 24 mo and 5 years: 7 % vs. 13 %, p=NR	serious limitations (-1) ³⁹	n.a. (only 1 trial)	direct	imprecise data (-1) ³⁷	RCT: low
1/105	registry	27 mo: 2 %	no serious limitation	n.a. (only 1 registry)	direct	imprecise data (-1) ³⁷	registry: very low
Overall complications: no evidence							
Major adverse events (periprocedural and up to 30 days)							
3/307	RCT	- periprocedural: 6 % vs. 4 % (n.s.) - in-hospital: 0 vs. 0 (p=NA) - through 30 day: 8 % vs. 19 % (n.s.)	serious limitations (-1) ⁴⁰	important inconsistency (-1) ⁴¹	direct	no	low
Major adverse events at 6 mo							
5/384	RCT	0-49 % vs. 8-56 % - 2 studies ARR 19-40 % (s.s.) - 2 studies ARR 4-14- % (n.s.) - 1 study ARR 3 % (p=NR)	serious limitations (-1) ⁴²	important inconsistency (-1) ⁴¹	direct	no	low
Major adverse events at 12 mo							

³⁸ The relevance of group differences in overall mortality cannot be assessed because of missing p-values in 4 of 5 studies

³⁹ study was not powered for this endpoint and the 5-year follow-up was not prespecified in the protocol, high loss to follow up

⁴⁰ some differences between groups at baseline in 1 RCT, no blinding of patients in 1 RCT, no blinding of operators in any RCT

⁴¹ differences in MAE rates might be due to differences in MAE definition

⁴² some differences between groups at baseline in 1 RCT, unclear patient blinding in 3 RCTs, blinding of outcome assessors unclear or only for angiographic endpoints in 2 RCTs, high loss to follow up in 2 RCTs

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors*	Strength of evidence
3/195	RCT	7-24 % vs. 35-60 % - 2 studies ARR 28-36 % (s.s.) - 1 study ARR 22 % (n.s.)	serious limitations (-1) ⁴³	important inconsistency (-1) ⁴¹	direct	no	RCTs: low
1/60	case series	5 %	no serious limitations	n.a. (only 1 study)	direct	imprecise data (-1) ³⁷	case series: very low
Major adverse events at >12 mo							
1/101	RCT	up to 24 months: 39 % vs. 46 % ⁴⁴ - 1 study ARR 7 % (n.s.)	no serious limitations	n.a. (only 1 trial)	direct	imprecise data (-1) ³⁷	RCTs: moderate
1/105	registry	at 27 mo: 18 %	no serious limitations	n.a. (only 1 trial)	direct	imprecise data (-1) ³⁷	case series: very low
Minor adverse events periprocedural and up to 2 weeks							
2/189	RCT	4 % vs. 5-6 % - 2 studies ARR 1-2 % (p=NR)	serious limitations (-1) ⁴⁵	no important inconsistency	direct	no	moderate

* such as publication bias likely (-1), imprecise data (-1), strong or very strong association (+1 or +2), dose-response gradient (+1), plausible confounding (+1)

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

Tabelle 2.6-2: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon compared to uncoated balloon in patients with infrapopliteal lesions

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors*	Strength of evidence
Efficacy (I vs. C)							
Target lesion revascularisation at 6 mo: no evidence							
Target lesion revascularisation at 12 mo							
2/490	RCT	- 1 study: 12 % vs. 14 %, ARR 2 % (n.s.) - 1 study: „freedom from TLR: significantly higher in DEB group“	serious limitations (-1) ⁴⁶	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ^{47,48}	low

⁴³ blinding of outcome assessors unclear or only for angiographic endpoints in 2 RCTs, unclear blinding of patients in 2 RCTs

⁴⁴ composite severe adverse events (SAE: death, thrombosis, amputation or reintervention)

⁴⁵ some differences between groups at baseline in 1 RCT, unclear patient blinding in 1 RCT, blinding of operators attempted but not guaranteed in both RCTs

⁴⁶ no patient blinding in 1 RCT, high drop-out rate in 1 RCT

⁴⁷ result only presented in figure in 1 RCT

⁴⁸ due to small number of events

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors*	Strength of evidence
Target lesion revascularisation at 24 mo: no evidence							
Amputation rate at 6 mo: no evidence							
Amputation rate at 12 mo							
2/490	RCT	0-9 % vs. 2-4 % - 1 study ARR 2 % (n.s.) - 1 study amputation rate +5 % (n.s.)	serious limitations (-1) ⁴⁹	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ⁴⁸	low
Amputation rate at 24 mo: no evidence							
Function/walking distance: no evidence							
Health related quality of life at 12 mo: no evidence							
Safety							
Overall mortality at 6 mo: no evidence							
Overall mortality at 12 mo							
2/490	RCT	8-10 % vs. 5-8 % 2 studies mortality +2-3 % (n.s.)	serious limitations (-1) ⁴⁹	no important inconsistency	direct	imprecise data (-1) ⁴⁸	RCT: low
1/104	registry	16 %	no serious limitation	n.a. (only 1 trial)	direct	imprecise data (-1) ⁴⁸	registry: very low
Overall mortality at 18-24 mo: no evidence							
Overall complications							
1/358	RCT	procedural complications: 10 % vs. 3 %, complications+ 7 % (s.s.)	no serious limitation	n.a. (only 1 trial)	direct	imprecise data (-1)	moderate
Major adverse events at 6 mo							
1/358	RCT	18 % vs. 16 % ⁵⁰ , - 1 study MAE +2 % (s.s. for non-inferiority)	serious limitations (-1) ⁵¹	n.a. (only 1 trial)	direct	imprecise data (-1) ⁴⁸	low
Major adverse events at 12 mo							
2/490	RCT	27-31 % vs. 23-51 %, - 1 study MAE +4 % (n.s.) - 1 study ARR 20 % (n.s.)	serious limitations (-1) ⁴⁹	important inconsistency (-1)	direct	no	low
Minor adverse events periprocedural and up to 2 weeks: no evidence							

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

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

⁴⁹ high drop-out rate in 1 RCT

⁵⁰ primary safety endpoint (all-cause death, major amputation, and clinically driven TLR rates)

⁵¹ high drop-out rate (21-24 % at 6 mo)

2.7 Diskussion

PTA mit DEB: Studien derzeit ausschließlich zur pAVK der unteren Extremitäten differenzieren zwischen Arterien der Oberschenkel und der Unterschenkel

zahlreiche DEBs verschiedener Hersteller

einige mit CE Mark

2 Produkte seit Ende 2014 auch FDA-Zulassung

insgesamt 13 Studien eingeschlossen: 10 RCTs, 2 Register, 1 Fallserie

9 Studien durch DEB-Hersteller finanziert

getrennte Bewertung der DEB bei femoro- und infrapoplitealen Läsionen

PatientInnen am Ende der 6. bzw. 7. Lebensdekade

variierender Anteil an DiabetikerInnen und (Ex)RaucherInnen

größtenteils Rutherford Kategorie ≥ 3

Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) peripherer Arterien mit medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern (DEB) wird seit einigen Jahren in kontrollierten klinischen Studien untersucht und mit der PTA mittels unbeschichteten Ballonkathetern (UCB) verglichen. Das vorliegende 1. Update des 2013 durchgeführten systematischen Reviews [1] präsentiert ausschließlich Studien zur PTA mit DEB bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten, wobei hier zwischen femoropoplitealen Arterien (Oberschenkel- und Kniekehlenarterien) und infrapoplitealen Arterien (Unterschenkelarterien) differenziert wurde. Studien der PTA mit DEB für weitere (periphere) Gefäßregionen sind bisher ausständig.

Im Rahmen der Handsuche wurde ein RCT zu PTA mit DEB vs. PTA mit UCB bei stenosierte Dialyseshunt identifiziert [27], jedoch in diesem systematischen Review nicht berücksichtigt, da es sich um eine andere PatientInnengruppe handelt.

Derzeit werden medikamentenfreisetzende Ballonkatheter zur PTA peripherer Arterien von mehreren Herstellern angeboten (siehe auch Tabelle 1.1-2). Von den identifizierten Produkten sind 6 CE-zertifiziert, 2 Produkte (Lutonix, In.Pact Admiral) haben seit 2014 auch eine Zulassung durch die *US Food and Drug Administration*. Die medikamentenfreisetzenden Ballonkatheter der verschiedenen Hersteller setzen alle Paclitaxel frei, unterscheiden sich jedoch u. a. im Trägermaterial, in der Paclitaxel-Beschichtung, der Dosierung und der Halbwertszeit des Medikaments [28].

In die vorliegende Übersichtsarbeit wurden insgesamt 13 Studien eingeschlossen, davon 10 randomisierte kontrollierte Studien [9-20] sowie 2 Registerstudien [21, 22, 24] und eine Fallserie [23]. 9 der 13 Studien wurden durch DEB-Hersteller gesponsert bzw. gaben die AutorInnen Interessenskonflikte mit DEB-Herstellern an [9-11, 13-15, 19-22, 24]. Von den eingeschlossenen Studien wurden in 8 RCTs [9-12, 14-17, 19] und 2 unkontrollierten Studien [21, 23, 24] insgesamt 1.085 PatientInnen (676 mit DEB und 409 mit UCB) mit Läsionen im femoropoplitealen Bereich behandelt⁵². Die verbleibenden 2 RCTs [18, 20] und eine unkontrollierte Registerstudie [22] behandelte insgesamt 594 PatientInnen (408 mit DEB und 186 mit UCB) mit Läsionen im Bereich der infrapoplitealen Arterien. Die beiden Lokalisationen wurden getrennt bewertet.

In den eingeschlossenen Studien wurden PatientInnen am Ende der sechsten bzw. der siebten Lebensdekade mit variierendem Anteil an DiabetikerInnen und RaucherInnen behandelt. Der Großteil der behandelten PatientInnen litt zumindest an einer schweren Claudicatio intermittens (Rutherford Kategorie ≥ 3). In den Studien zu Läsionen im infrapoplitealen Bereich wurden durchschnittlich etwas ältere PatientInnen mit einem höheren Stadium der Erkrankung (größtenteils [22] bzw. ausschließlich [18, 20] PatientInnen mit kritischer Extremitätenischämie) und einem größeren Anteil an DiabetikerInnen im Vergleich zu den Studien mit PatientInnen mit femoropoplitealen Läsionen eingeschlossen. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere PatientInnengruppen (jüngeres Alter, geringerer Schweregrad der Erkrankung, etc.) bzw. auf andere Gefäßlokalisationen (aufgrund von Faktoren wie z. B. Größe des Gefäßlumens, Erreichbarkeit etc.) ist nicht möglich.

⁵² in einem RCT hatten 75 % der PatientInnen Läsionen der femoropoplitealen Arterien und 25 % Läsionen der infrapoplitealen Arterien [12, 16].

In allen 8 RCTs zur **PTA mit DEB im femoropoplitealen Bereich** wurden als primäre Endpunkte für die Wirksamkeit ausschließlich Surrogatparameter (für die Durchblutung) erhoben. Diese waren in 6 RCTs [11-15, 19] die Lumeneinengung (Late lumen loss, LLL) nach 6 Monaten, in einem RCT [17] die 50 %ige Restenoserate nach 12 Monaten und in einem RCT [9] die primäre Durchgängigkeitsrate nach 12 Monaten. In allen RCTs waren die jeweiligen primären Endpunkte in der DEB-Gruppe statistisch signifikant besser als in der UCB-Gruppe.

Im Hinblick auf PatientInnen-relevante Endpunkte der Wirksamkeit zeigte sich in 5 von 6 RCTs nach 6 Monaten eine (in 4 dieser RCTs statistisch signifikante) Risikoreduktion von Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion (TLR) nach PTA mit DEB verglichen mit PTA mit UCB. Nach 12 Monaten wurden weiterhin in 6 Arbeiten Risikoreduktionen beobachtet, welche in 3 RCTs statistische Signifikanz erzielten. Für den Zeitraum >12 Monate liegen nur mehr Ergebnisse von 1-2 RCTs vor, von welchen eine Arbeit nach 24 Monaten bzw. nach 5 Jahren ebenfalls eine signifikant geringere Revaskularisierungsrate angab. Für diesen Endpunkt kann die Qualität der Evidenz größtenteils als moderat eingestuft werden.

Bei der Amputationsrate nach 6, 12 bzw. 24 Monaten wurden sowohl leichte Erhöhungen als auch Verminderungen des Risikos beobachtet, es zeigte sich jedoch (möglicherweise aufgrund der geringen Ereignisrate) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Das Funktionalitäts-Outcome schmerzfreie Gehstrecke wurde in 2 RCTs anhand des Walking Impairment Fragebogens und in einem der beiden RCTs auch anhand des Six Minute Walk Test erhoben. In beiden Gruppen wurde eine Verbesserung zur Baseline, jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied beobachtet. In diesem Zusammenhang muss jedoch berücksichtigt werden, dass nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten in der Kontrollgruppe bereits deutlich mehr Revaskularisierungsmaßnahmen durchgeführt wurden, sodass durch diesen Confounder möglicherweise gar kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen in diesem Outcome zu erwarten ist.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde lediglich in einem RCT mit 331 PatientInnen mittels EQ-5D Fragebogen erhoben, es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied. Auch für diese Endpunkte kann die Qualität der Evidenz als moderat eingestuft werden.

Die in der Mehrzahl der Studien größere Rate an Stentimplantationen in der Kontrollgruppe könnte die Wirksamkeitsergebnisse verzerren. Es erscheint jedoch wahrscheinlich, dass diese Verzerrung zugunsten der Kontrollgruppe (weniger TLR, geringerer LLL etc.) wirkt und damit den beobachteten Wirksamkeitsvorteil für die Interventionsgruppe derzeit eher verringert als vergrößert.

In Bezug auf die Sicherheit der PTA mit DEB bei Läsionen in femoropoplitealen Arterien wurden zusätzlich zu den 8 RCTs 2 unkontrollierte Studien [21, 23, 24] ausgewertet. Hinsichtlich der Gesamtmortalität nach [6, 12, 18-24] und >24 Monaten wurden sowohl leichte Erhöhungen als auch Verminderungen des Risikos beobachtet. Auch bei diesem Outcome waren die Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant (bzw. wurden nicht berichtet). Zur Gesamtkomplikationsrate liegt keine Evidenz vor. Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (MAE) war in allen Studien, die diesen Endpunkt erhoben, in der Interventionsgruppe geringer als in der Kontrollgruppe (in 2 Studien statistisch signifikant). Bei den MAEs handelt es sich um

DEB bei pAVK femoropoplitealer Arterien/Wirksamkeit: primäre (Surrogat-) Endpunkte statistisch signifikant besser nach DEB

PatientInnen-relevante Endpunkte: (meist signifikante) Risikoreduktion von Revaskularisierungsmaßnahmen (TLR)

keine deutlichen Gruppenunterschiede in Amputationsrate

Funktionalität: schmerzfreie Gehstrecke in 2 RCTs erhoben

kein signifikanter Gruppenunterschied

in 1 RCT kein Gruppenunterschied bei HRQoL

größere Rate an Stentimplantationen in der Kontrollgruppe

DEB bei pAVK femoropoplitealer Arterien/Sicherheit:

Mortalität: keine signifikanten Gruppenunterschiede

MAEs: in allen Studien absolute Risikoreduktion (in 2 Studien statistisch signifikant)

meist keine Informationen zu unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit Paclitaxel-Beschichtung

DEB bei pAVK infrapoplitealer Arterien/Wirksamkeit:

Risikoreduktion für Revaskularisierungsmaßnahmen

keine signifikanten Unterschiede bei Amputationen, in 1 RCT höhere Rate in DEB-Gruppe

keine Evidenz zu HRQoL

DEB bei pAVK infrapoplitealer Arterien/Sicherheit:

Mortalität: statistisch nicht signifikante geringfügige Risikoerhöhung

mehr prozedurale Komplikationen in DEB-Gruppe in 1 RCT

keine eindeutigen Unterschiede in MAEs

einen zusammengesetzten Endpunkt, der in den eingeschlossenen Studien unterschiedlich definiert wurde, jedoch in den meisten Fällen neben der Mortalität und der Amputation auch den Endpunkt Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion (TLR) inkludiert, der auch hinsichtlich der Wirksamkeit der Intervention einen relevanten Endpunkt darstellt. Es ist daher anzunehmen, dass sich die geringere MAE-Rate in der Interventionsgruppe vor allem auch aus der geringeren TLR-Rate ergibt. Da sich die PTA mit DEB von der PTA mit UCB vor allem durch die Verabreichung eines Medikaments (Paclitaxel) unterscheidet, wären vor allem jene unerwünschten Ereignisse von Bedeutung, die auf die Paclitaxel-Beschichtung des Ballonkatheters zurückgeführt werden können. Diese wurden lediglich in 3 RCTs erwähnt, demnach kam es in der DEB-Gruppe zu keinen unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit dem Medikament. Die Qualität der Evidenz für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist als sehr niedrig bis moderat einzustufen. Die periprozedural bzw. bis zwei Wochen nach der Behandlung auftretenden, geringfügigen unerwünschten Ereignisse waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig (moderate Qualität der Evidenz).

Für die Bewertung der Wirksamkeit der **PTA mit DEB im infrapoplitealen Bereich** wurden 2 RCTs eingeschlossen, welche als primäre Endpunkte Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion und die Lumeneinengung nach 12 Monaten [20] bzw. die 50 %ige Restenoserate nach 12 Monaten [18] erhoben. Die 50 %ige Restenoserate war nach 12 Monaten in einem RCT [18] in der Interventionsgruppe signifikant geringer, bezüglich der Lumeneinengung wurde in einem RCT kein signifikanter Gruppenunterschied beobachtet [20]. Hinsichtlich des PatientInnen-relevanten Endpunkts Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion (TLR) wurde nach 12 Monaten in einem RCT eine geringfügige und nicht signifikante Risikoreduktion beobachtet, im anderen RCT war die Ereignisfreiheit von TLR in der DEB-Gruppe signifikant höher, wobei dieses Outcome lediglich in einer Abbildung präsentiert wurde. Die Amputationsrate nach 12 Monaten war in beiden RCTs nicht signifikant verschieden, wobei in einem RCT mehr Amputationen in der Interventionsgruppe auftraten, was u. a. der Grund für die Entscheidung der Herstellerfirma war, das entsprechende Produkt vom Markt zu nehmen [20]. Für die beiden Wirksamkeitseindpunkte ist die Qualität als niedrig einzustufen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keinem der RCTs erhoben.

Für die Beurteilung der Sicherheit der PTA mit DEB in infrapoplitealen Läsionen steht zusätzlich zu den beiden RCTs eine unkontrollierte Registerstudie [22] zur Verfügung, in dem jedoch als einziger relevanter Endpunkt die Gesamtmortalität nach 12 Monaten erhoben wurde. Die Mortalitätsrate war in beiden RCTs in den DEB-Gruppen geringfügig und statistisch nicht signifikant höher. In der Registerstudie lag die Mortalität nach 12 Monaten etwas höher als in den RCTs. Die prozedurale Komplikationsrate war in einem RCT in der DEB-Gruppe signifikant höher als in der UCB-Gruppe. Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach 6 Monaten wurde in einem RCT die Nicht-Unterlegenheit statistisch bewiesen [20]. Nach 12 Monaten waren weder die Risikoreduktion um 20 % in einem RCT noch die Risikoerhöhung um 4 % im anderen RCT statistisch signifikant. Zu geringfügigen unerwünschten Ereignissen liegt keine Evidenz vor. Die Qualität der Evidenz für die Sicherheit der Intervention ist für die einzelnen Outcomes als sehr niedrig bis moderat einzustufen.

Die interne Validität der Studien wurde insgesamt als ausreichend, in zwei RCTs als gut eingestuft. Dennoch besteht in allen Arbeiten ein Bias-Risiko aufgrund der fehlenden Verblindung der OperateurInnen. In einigen Studien verbleibt auch unklar, ob die PatientInnen verblindet wurden. Ein weiteres Bias-Risiko liegt in der teilweise hohen Drop-out Rate, die v. a. in längeren Follow-up Zeiträumen (>12 Monaten) auftrat.

Als primärer Endpunkt wurde im Großteil der RCTs ein angiografisch erhobener Surrogatparameter (late lumen loss) nach einer Beobachtungsperiode von 6 bzw. 12 Monaten erhoben. Einige PatientInnen-relevante Endpunkte (Revaskularisierungsmaßnahmen der Zielläsion, Amputation, Morbidität und Mortalität) wurden als sekundäre Endpunkte erhoben, andere – wie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität – wurden in den Studien kaum berücksichtigt. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer von 6-12 Monaten für den primären Endpunkt sowie von max. 24 Monaten für sekundäre Endpunkte fehlen Langzeitdaten der PTA mit DEB, die vor allem für PatientInnen-relevante Endpunkte interessant wären. Lediglich von einem RCT wurden Langzeitergebnisse nach 5 Jahren publiziert [10].

Von den StudienautorInnen der 10 RCTs wurden folgende Limitationen genannt: kleine Fallzahlen [11, 12, 14, 15, 17, 19], heterogene PatientInnenpopulation [15], einige Ungleichheiten in PatientInnen-Charakteristika zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Behandlung [14], geringer Anteil langer Läsionen [11, 15], Aussagen zu sekundären Endpunkten nur eingeschränkt möglich [11, 12, 14, 17, 19], insuffiziente/limitierte/kurze Nachbeobachtungsdauer [11, 13-15], hohes loss to follow-up [11, 15], keine Verblindung der Operateure [11, 19, 20], keine unabhängige externe Bewertung der Outcomes [17, 18].

Nicht in dieser systematischen Übersichtsarbeit berücksichtigt wurden Studien, welche die PTA mit DEB ausschließlich bei PatientInnen mit In-Stent-Restenose untersuchten. Im Rahmen der Literatursuche wurde zu dieser Indikation eine prospektive Registerstudie mit 39 PatientInnen identifiziert [29]. Im Rahmen einer neuerlichen Evaluierung bzw. eines eigenen systematischen Reviews sollten auch Studien mit der Indikation In-Stent Restenose (möglicherweise als gesonderter Indikationsbereich) berücksichtigt werden.

Derzeit liegt ein Protokoll für einen Cochrane Review [30] vor, der das Ziel hat, die Wirksamkeit der PTA mit DEB im Vergleich zur PTA mit konventionellen Ballonkathetern bei PatientInnen mit pAVK der unteren Extremitäten zu untersuchen. Dieser Review wird auch Studien für die Indikation In-Stent Restenose berücksichtigen.

Derzeit laufen zahlreiche klinische Studien. Auf www.clinicaltrials.gov und <http://www.who.int/ictrp/en> sind aktuell 13 randomisierte kontrollierte Studien registriert, welche die PTA mit DEB vs. PTA mit UCB bei PatientInnen mit pAVK mit Läsionen im femoropoplitealen Bereich vergleichen. Für Läsionen im infrapoplitealen Bereich sind derzeit 4 laufende RCTs registriert. Ein weiterer RCT plant den Einschluss von 3.800 PatientInnen mit Läsionen im femoro- und infrapoplitealen Bereich, um DEB und/oder DES (drug-eluting stent) mit der endovaskulären Intervention ohne medikamentenfreisetzendes Produkt zu vergleichen. Es sind daher in den kommenden Jahren zahlreiche neue Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der DEB-Anwendung bei pAVK zu erwarten.

**interne Validität
ausreichend, 2 RCTs gut**

**Bias-Risiko:
fehlende Verblindung
der OperateurInnen
& Drop-out**

**größtenteils
angiografisch erhobene
Surrogatparameter als
primäre Endpunkte**

**meist kurze
Nachbeobachtungsdauer,
daher keine
Langzeitdaten**

**StudienautorInnen
nannten Limitationen
der RCTs, z. B. kleine
Fallzahlen, geringer
Anteil langer Läsionen**

**hier nicht
berücksichtigt: Studien
mit DEB ausschließlich
bei PatientInnen mit
In-Stent Restenose**

**Protokoll für
Cochrane Review**

**zahlreiche laufende
Studien registriert**

**13 RCTs für
femoropopliteale
Arterien,
4 RCTs für
infrapopliteale Arterien**

3 Empfehlung

Für die Wirksamkeit und Sicherheit der PTA mit DEB im Vergleich zur PTA mit UCB über alle Indikationsbereiche und Gefäßlokalisationen der pAVK hinweg kann keine Aussage getroffen werden. Es wurden ausschließlich Studien für die PTA mit DEB bei pAVK der unteren Extremitäten identifiziert. Diese wurden getrennt für den Bereich der femoropoplitealen Arterien (Oberschenkel- und Kniekehlenarterien) und infrapoplitealen Arterien (Unterschenkelarterien) analysiert:

In Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 ist das Schema für die Indikationsbereiche getrennt dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

keine Aussage für PTA mit DEB über alle Indikationsbereiche und Gefäßlokalisationen hinweg

Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage (femoropopliteale Arterien)

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

Begründung:

Die vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern (DEB) bei PatientInnen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK; Rutherford Kategorie ≥ 3) der femoropoplitealen Arterien wirksamer und nicht weniger sicher ist als die PTA mit konventionellen, unbeschichteten Ballonkathetern (uncoated balloon, UCB).

Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts v. a hinsichtlich der Wirksamkeit in einem Beobachtungszeitraum von > 12 Monaten haben. Aufgrund der zahlreichen laufenden Studien wird eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2017 empfohlen.

femoropopliteal: Evidenz deutet darauf hin, dass PTA mit DEB wirksamer und nicht weniger sicher ist als PTA mit UCB

Re-Evaluierung 2017 aufgrund zahlreicher laufender Studien

Tabelle 3-2: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage (infrapopliteale Arterien)

	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 nicht empfohlen</i> .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist derzeit nicht ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) mit medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern (DEB) im Vergleich zur PTA mit konventionellen, unbeschichteten Ballonkathetern (uncoated balloon, UCB) bei PatientInnen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) der infrapoplitealen Arterien abschließend zu beurteilen. Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2017 wird empfohlen.

infrapopliteal: Evidenz nicht ausreichend

Re-Evaluierung 2017

Laufende Studien zu DEB

**zahlreiche
laufende Studien**

Auf den Webseiten www.clinicaltrials.gov⁵³ und <http://www.who.int/ictrp/en>⁵⁴ sind derzeit folgende Studien registriert:

Randomisiert, kontrollierte Studien (femoropopliteale Arterien)

- ✿ **NCT00776906:** DE, RUS; RCT, n=150, DEB vs. UCB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); fertiggestellt Dezember 2013, bisher keine Publikation
 - ✿ *primärer Endpunkt:* Late lumen loss at 6 months
- ✿ **NCT01960647:** Ö, DE, HU, IT, ES, Kolumbien; RCT, n=280; Freeway DEB vs UCB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung September 2014; dzt. laufend
 - ✿ *primärer Endpunkt:* Rate of clinically driven target lesion revascularisation at 6 months
- ✿ **NCT01858428:** USA; RCT, n=360, CVI DEB vs. UCB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Juli 2015, dzt. laufend
 - ✿ *primärer Endpunkt:* Patency at 12 months, Freedom from device and procedure-related death through 30 days, TLR 12 months post procedure
- ✿ **NCT01850056:** China; RCT, n=200, DEB vs. UCB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung September 2015; dzt. laufend
 - ✿ *primärer Endpunkt:* Late lumen loss at 6 months
- ✿ **NCT01969630:** IT; RCT, n=250, DEB + nitinol stent vs. UCB + nitinol stent bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Oktober 2015; dzt. laufend
 - ✿ *primärer Endpunkt:* binary restenosis at 12 months
- ✿ **NCT02145065:** Polen; RCT, n=50, DEB vs. UCB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Dezember 2015; dzt. laufend
 - ✿ *primärer Endpunkt:* late lumen loss at 6 months
- ✿ **NCT01816412:** Japan; RCT, n=150, MD02-LDCB DEB vs. UCB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Februar 2016; dzt. laufend
 - ✿ *primärer Endpunkt:* Composite of freedom from all-cause peri-operative (≤ 30 day) death and freedom at 6 months from index limb amputation (above or below the ankle), index limb re-intervention, and index-limb-related death; primary patency
- ✿ **NCT01175850:** DE; RCT, n=150, IN.PACT Admiral™ DEB vs. UCB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Juni 2016; dzt. laufend (Publikation [9])
 - ✿ *primärer Endpunkt:* primary patency at 12 months (defined as freedom clinically-driven TLR or restenosis)

⁵³ Zugriff am 23.01.2015

⁵⁴ Zugriff am 23.01.2015

- ❖ **NCT01412541:** USA, Ö, BE, DE; RCT, n=476, Moxy DEB vs. UCB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Dezember 2016, dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Composite of freedom from all-cause peri-operative (≤ 30 day) death and freedom from index limb amputation, index limb re-intervention, and index-limb-related death; Primary Patency at 12 months
- ❖ **NCT01970579:** DE; RCT, n=150, SeQuent® Please P DEB vs. UCB bei pAVK (popliteale Arterien); Fertigstellung April 2017; dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Late Lumen Loss at 6 months
- ❖ **NCT01947478:** Japan; RCT, n=100, MDT-2113 DEB vs. UCB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Dezember 2017; dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Primary patency at 12 months
- ❖ **NCT02013193:** Ö, FR, DE; RCT, n=105, Ranger DEB vs. UCB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung April 2018, dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Late lumen loss at 6 months
- ❖ **NCT01858363:** DE; RCT, n=360, DEB vs. UCB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Juni 2019, dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* primary patency at 12 months, Freedom from device and procedure related target limb major amputation or death through 30-days post-procedure and clinically-driven target lesion revascularisation at 12-month

Randomisiert, kontrollierte Studien (infrapopliteale Arterien)

- ❖ **NCT02137577:** China; RCT, n=180, DEB vs. UCB bei pAVK (infrapopliteale Arterien); Fertigstellung November 2016; dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Change from baseline Restenosis rate of target vessel at 6 months, 12 months, 18 months, 24 months
- ❖ **NCT02129634:** Singapur; RCT, n=136, DEB vs. UCB bei pAVK (infragenikuläre Arterien); Fertigstellung Dezember 2016; dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Primary patency at 6 months
- ❖ **NCT01870401:** USA, Kanada, Japan, Ö, BE, DE, CH; RCT, n=480, Lutonix DEB vs. UCB bei pAVK (infrapopliteale Arterien); Fertigstellung September 2019; dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Freedom from Composite of all-cause death, above-ankle amputation or major reintervention at 30 days; Freedom from the composite of above ankle amputation at 12 months; Freedom from target vessel occlusion and clinically driven target lesion reintervention at 12 months
- ❖ **UMIN000014673:** Japan; RCT, n=72, Lutonix DEB vs. UCB bei pAVK (infrapopliteale Arterien); dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Composite of limb salvage and primary patency at 6 months

Randomisiert, kontrollierte Studien (femoropopliteale und infrapopliteale Arterien)

- ✧ **NCT02051088:** Sweden; RCT, n=3.800, DEB und/oder DES vs. endovaskuläre Intervention ohne medikamentenfreisetzendes Produkt bei Claudicatio intermittens bzw. kritische Extremitätenischämie, infrainguinal (femoropopliteal und/oder infrapopliteal); Fertigstellung Februar 2021; dzt. laufend
 - ✧ *primärer Endpunkt:* Amputation rate at 12 months; health-related quality of life at 12 months

Andere Studien (Beobachtungsstudien, Register etc.) (femoropopliteale Arterien)

- ✧ **NCT02110524:** DE; Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe, n=80, DEB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Dezember 2014; dzt. laufend
 - ✧ *primärer Endpunkt:* Late lumen loss at 6 months
- ✧ **NCT01658540:** IT, prospektive Beobachtungsstudie, n=105, DEB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Dezember 2016; dzt. laufend
 - ✧ *primärer Endpunkt:* Primary patency at 12 months
- ✧ **NCT01927068:** BE, Neuseeland; Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe, n=500, DEB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Mai 2017; dzt. laufend
 - ✧ *primärer Endpunkt:* Freedom from device and procedure-related death through 30 days post-procedure and freedom from target limb major amputation and clinically-driven TLR through 12 months post-procedure, Primary patency at 12 months post-procedure
- ✧ **NCT02013271:** Ö, DE, CH, BE; Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe, n=150, Lutonix DEB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung März 2018; dzt. laufend
 - ✧ *primärer Endpunkt:* Composite of freedom from all-cause periprocedural death and freedom at 1 year from index limb amputation and index limb re-intervention; primary patency at 12 months
- ✧ **NCT02278991:** DE; prospektive Beobachtungsstudie, n= 149, Lutonix DEB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung April 2018; dzt. laufend
 - ✧ *primärer Endpunkt:* primary patency at 12 months, freedom from the composite endpoint of death, index limb amputation, and target vessel revascularisation at 30 days
- ✧ **NCT01864278:** Ö, BE, FR, DE, GR, IT, PL, ES, CH, UK; prospektive Beobachtungsstudie, n=1.000, Lutonix DEB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Mai 2018; dzt. laufend
 - ✧ *primärer Endpunkt:* Freedom from TLR at 12 months, Freedom at 30 days from TVR, major index limb amputation, and device- and procedure-related death
- ✧ **NCT01628159:** Register, n=975, Moxy DEB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Juni 2018; dzt. laufend
 - ✧ *primärer Endpunkt:* Unanticipated device- or drug- related adverse events in 60 months

- ❖ **NCT01790243:** USA; Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe, n=100, Lutonix DEB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung September 2018; dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Unanticipated device- or drug- related adverse events
- ❖ **NCT01609296:** weltweites Register, n=1.538, IN.PACT Admiral™ DEB bei pAVK (femoropopliteale Arterien); Fertigstellung Dezember 2020; dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Freedom from clinically-driven TLR at 12 months, Primary patency at 12 months, composite of freedom from device- and procedure-related mortality through 30 days, freedom from major target limb amputation and TLR within 12 months post-index procedure
- ❖ **ACTRN12613000511730:** Australien, Neuseeland, Belgien; Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe, n=370; DEB bei pAVK (femoropopliteale Arterien)
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Freedom from device and procedure-related death through 30 days post-procedure and freedom from target limb major amputation and clinical driven target lesion revascularisation through 12 months post-procedure, Primary patency at 12 months

Andere Studien (Beobachtungsstudien, Register etc.) (infrapopliteale Arterien)

- ❖ **NCT02279784:** IT; Interventionsstudie mit historischer Kontrollgruppe, n=160, DEB (Freeway, Lutonix) vs. UCB bei pAVK (infrapopliteale Arterien); Fertigstellung Oktober 2016; dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* number of events of angiographic binary restenosis at 12 months

Andere Studien (Beobachtungsstudien, Register etc.) (femoropopliteale und infrapopliteale Arterien)

- ❖ **NCT02129127:** DE, Neuseeland; Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe, n=60, DEB bei pAVK (femoro- und infrapopliteale Arterien); Fertigstellung März 2016; dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Late lumen loss at 3 and 6 months
- ❖ **NCT02276313:** Ö, DE; prospektive Beobachtungsstudie, n=700, Passeo-18 LUX DEB bei pAVK (infrainguinale Arterien); Fertigstellung April 2017; dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Freedom from Major Adverse Events at 6 months, Freedom from clinically-driven TLR at 12 months
- ❖ **NCT02043951:** Kanada, Malaysia, Neuseeland; prospektive Beobachtungsstudie, n=500, Lutonix DEB bei pAVK (Arterie(n) der unteren Extremität); Fertigstellung Juni 2017; dzt. laufend
 - ❖ *primärer Endpunkt:* Freedom from TLR at 12 months, Freedom from the composite endpoint of TVR, major amputation and major reintervention of index limb and device- and procedure-related death

4 Literaturverzeichnis

- [1] Warmuth M, Stumpner T. Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) peripherer Arterien mit drug-eluting balloon (DEB). Decision Support Dokument Nr. 68. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment: 2013.
- [2] 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.
- [3] Statistik Austria. Statistiken. Gesundheit: Todesursachen. Wien: Statistik Austria; 2013 [cited 2013 January 14]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/index.html.
- [4] Lawall H, Diehm C. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009 [cited 2013 January 24]; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/065-003.html>.
- [5] Schillinger M, Minar E. Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques. *Circulation*. 2012;126:2433-440.
- [6] Scheller B. Opportunities and limitations of drug-coated balloons in interventional therapies. *Herz*. 2011;36(3):232-40.
- [7] Wild C, Erdös J, Zechmeister I. Contrasting clinical evidence for market authorisation of cardio-vascular devices in Europe and the USA: a systematic analysis of 10 devices based on Austrian pre-reimbursement assessments. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14(154).
- [8] Byrne RA, Joner M, Alfonso F, Kastrati A. Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease. *Nature Reviews Cardiology* 2014;11:13-23.
- [9] Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, et al. Drug-Coated Balloon Versus Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty for the Treatment of Superficial Femoral and Popliteal Peripheral Artery Disease: 12-Month Results From the IN.PACT SFA Randomized Trial. *Circulation*. 2015;131(5):495-502. Epub 2014/12/05.
- [10] Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, Brechtel K, Claussen CD, Scheller B, et al. Angioplasty of Femoral-Popliteal Arteries With Drug-Coated Balloons: 5-Year Follow-Up of the THUNDER Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 Pt A):102-8. Epub 2015/01/27.
- [11] Scheinert D, Schulte K-L, Zeller T, Lammer J, Tepe G. Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial. *J Endovasc Ther*. 2015.
- [12] Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, Corona M, Lucatelli P, Wladerk A, et al. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial. *J Endovasc Ther*. 2012;19(5):571-80.
- [13] Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwald U, Beregi J-P, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med*. 2008;358(7):689-99.
- [14] Werk M, Albrecht T, Meyer D-R, Ahmed MN, Behne A, Dietz U, et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: Evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:831-40.
- [15] Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher H-F, Tepe G, Dietz U, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. [Erratum appears in *Circulation*. 2008 Oct 14;118(16):e670]. *Circulation*. 2008;118(13):1358-65.
- [16] Fanelli F, Cannavale A, Corona M, Lucatelli P, Wladerk A, Salvatori FM. The „DEBELLUM“ – lower limb multilevel treatment with drug eluting balloon – randomized trial: 1-year results. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014;55(2):207-16.

- [17] Liistro F, Grotti S, Porto I, Angioli P, Ricci L, Ducci K, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(12):1295-302.
- [18] Liistro F, Porto I, Angioli P, Grotti S, Ricci L, Ducci K, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation.* 2013;128(6):615-21.
- [19] Scheinert D, Duda S, Zeller T, Krankenberg H, Ricke J, Bosiers M, et al. The LEVANT I (Lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):10-9.
- [20] Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Brodmann M, Bosiers M, Micari A, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(15):1568-76.
- [21] Micari A, Cioppa A, Vadala G, Castriota F, Liso A, Marchese A, et al. Clinical evaluation of a paclitaxel-eluting balloon for treatment of femoropopliteal arterial disease: 12-month results from a multicenter Italian registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):331-8.
- [22] Schmidt A, Piorkowski M, Werner M, Ulrich M, Bausback Y, Braunlich S, et al. First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(11):1105-9.
- [23] Fanelli F, Cannavale A, Gazzetti M, Lucatelli P, Wlderk A, Cirelli C, et al. Calcium burden assessment and impact on drug-eluting balloons in peripheral arterial disease. *CardioVascular and Interventional Radiology.* 2014;37(4):898-907.
- [24] Micari A, Cioppa A, Vadala G, Castriota F, Liso A, Marchese A, et al. 2-year results of paclitaxel-eluting balloons for femoropopliteal artery disease: evidence from a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(3):282-9.
- [25] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. 2009.
- [26] 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.
- [27] Katsanos K, Karnabatidis D, Kitrou PM, Spiliopoulos S, Christeas N, Siablis D. Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty vs. Plain Balloon Dilatation for the Treatment of Failing Dialysis Access: 6-Month Interim Results From a Prospective Randomized Controlled Trial. *J Endovasc Ther.* 2012;19:263-72.
- [28] Minar E, Schillinger M. Innovative technologies for SFA occlusions: drug coated balloons in SFA lesions. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2012;53:481-6.
- [29] Virga V, Stabile E, Biamino G, Salemme L, Cioppa A, Giugliano G, et al. Drug-eluting balloons for the treatment of the superficial femoral artery in-stent restenosis: 2-year follow-up. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(4):411-5.
- [30] Kayssi A, Al-Atassi T, Oreopoulos G, Roche-Nagle G, Tan Kong T, Rajan Dheeraj K. Drug-eluting balloon angioplasty versus non-stenting balloon angioplasty for peripheral arterial disease of the lower limbs. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews.* 2014;Issue 10.

Anhang

Literatursuche

Medline Suchstrategie

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2014>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 24, 2014>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	exp Carotid Arteries/(52144)
2	exp Vertebral Artery/(8220)
3	exp Brachiocephalic Trunk/(2396)
4	exp Subclavian Artery/(6705)
5	exp Axillary Artery/(2302)
6	exp Brachial Artery/(8977)
7	exp Radial Artery/(4648)
8	exp Ulnar Artery/(767)
9	forearm artery.mp. (18)
10	forearm arteries.mp. (79)
11	hand artery.mp. (5)
12	hand arteries.mp. (52)
13	exp Iliac Artery/(12657)
14	aortoiliac artery.mp. (28)
15	aortoiliac arteries.mp. (47)
16	exp Femoral Artery/(25414)
17	exp Popliteal Artery/(8331)
18	femoropopliteal artery.mp. (221)
19	femoropopliteal arteries.mp. (184)
20	below-the-knee artery.mp. (8)
21	below-the-knee arteries.mp. (47)
22	exp Mesenteric Arteries/(15057)
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 (126425)
24	exp Peripheral Arterial Disease/su, th [Surgery, Therapy] (1141)
25	exp Peripheral Vascular Diseases/su, th [Surgery, Therapy] (9864)
26	exp Arterial Occlusive Diseases/su, th [Surgery, Therapy] (48753)
27	24 or 25 or 26 (56327)
28	23 and 27 (13852)
29	exp Carotid Artery Diseases/su, th [Surgery, Therapy] (15584)
30	exp Carotid Stenosis/su, th [Surgery, Therapy] (7019)
31	extracranial carotid artery disease*.mp. (116)
32	vertebral artery disease*.mp. (130)
33	(upper extremit* adj5 arter* disease*).mp. (28)
34	(upper limb* adj5 arter* disease*).mp. (15)
35	exp Mesenteric Vascular Occlusion/su, th [Surgery, Therapy] (1508)

36	(mesenteric adj5 arter* disease*).mp. (45)
37	exp Renal Artery Obstruction/su, th [Surgery, Therapy] (3872)
38	(renal adj5 arter* disease*).mp. (1127)
39	(lower extremity adj5 arter* disease*).mp. (529)
40	atherosclerotic peripheral artery disease*.mp. (o)
41	(atherosclerotic peripher* adj5 arter* disease*).mp. (o)
42	((peripheral artery or peripheral arteries) adj5 occlusion*).mp. (147)
43	(chronic obstructive adj5 arter* disease*).mp. (236)
44	peripheral arterial occlusive disease*.mp. (1701)
45	peripheral arterial occlusion disease*.mp. (19)
46	PAOD*.mp. (651)
47	(lower limb* adj5 arter* disease*).mp. (482)
48	exp Intermittent Claudication/su, th [Surgery, Therapy] (2748)
49	life limiting claudication*.mp. (4)
50	LLC*.mp. (6662)
51	critical limb* isch?mia*.mp. (1938)
52	CLI.mp. (1546)
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 (44622)
54	*Angioplasty, Balloon/is, mt, st, ut [Instrumentation, Methods, Standards, Utilization] (3674)
55	((percutaneous transluminal angioplast* or PTA*) adj5 (balloon* or DEB*)).mp. (366)
56	exp Angioplasty, Balloon/(49731)
57	exp Paclitaxel/(20654)
58	56 and 57 (1066)
59	(paclitaxel adj5 balloon*).mp. (212)
60	PCB Angioplasty.mp. (10)
61	UCB Angioplasty.mp. (1)
62	endovascular treatment*.mp. (7549)
63	drug eluting balloon*.mp. (199)
64	drug coated balloon*.mp. (138)
65	PCB*.mp. (15660)
66	54 or 55 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 (28035)
67	53 and 66 (2757)
68	PMIDs of the original search conducted on 20.12.2013
69	67 not 68 (2418)
70	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. (1246098)
71	((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. (218832)
72	70 or 71 (1389439)
73	69 and 72 (146)
74	remove duplicates from 73 (131)

27.12.2014

Embase Suchstrategie

No	Query Results	Results	Date
#1.	'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'feasibility study'/de OR 'intermethod comparison'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'methodology'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/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 ('percutaneous transluminal angioplasty balloon'/exp OR ('percutaneous transluminal angioplasty' OR pta*) NEAR/5 (balloon* OR deb*) OR paclitaxel NEAR/5 balloon* OR 'pcb angioplasty' OR 'ucb angioplasty' OR 'endovascular treatment' OR 'endovascular treatments' OR 'drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('percutaneous transluminal angioplasty'/mj AND balloon*) OR pcb) AND [22-12-2012]/sd AND 'human'/de	302	27 Dec 2014

CRD Suchstrategie

#### PTA with DEBs (MEL-Update 2015)	
1	MeSH DESCRIPTOR Carotid Arteries EXPLODE ALL TREES
2	MeSH DESCRIPTOR Vertebral Artery EXPLODE ALL TREES
3	MeSH DESCRIPTOR Brachiocephalic Trunk EXPLODE ALL TREES
4	MeSH DESCRIPTOR Subclavian Artery EXPLODE ALL TREES
5	MeSH DESCRIPTOR Axillary Artery EXPLODE ALL TREES
6	MeSH DESCRIPTOR Brachial Artery EXPLODE ALL TREES
7	MeSH DESCRIPTOR Radial Artery EXPLODE ALL TREES
8	MeSH DESCRIPTOR Ulnar Artery EXPLODE ALL TREES
9	forearm arter*
10	hand arter*
11	MeSH DESCRIPTOR Iliac Artery EXPLODE ALL TREES
12	aortoiliac arter*
13	MeSH DESCRIPTOR Femoral Artery EXPLODE ALL TREES
14	MeSH DESCRIPTOR Popliteal Artery EXPLODE ALL TREES
15	femoropopliteal arter*
16	below-the-knee arter*
17	MeSH DESCRIPTOR Mesenteric Arteries EXPLODE ALL TREES
18	#1 OR #2 OR #4 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #17
19	MeSH DESCRIPTOR Peripheral Arterial Disease EXPLODE ALL TREES
20	MeSH DESCRIPTOR Peripheral Vascular Diseases EXPLODE ALL TREES
21	MeSH DESCRIPTOR Arterial Occlusive Diseases EXPLODE ALL TREES
22	#19 OR #20 OR #21
23	#18 AND #22
24	MeSH DESCRIPTOR Carotid Artery Diseases EXPLODE ALL TREES
25	MeSH DESCRIPTOR Carotid Stenosis EXPLODE ALL TREES
26	extracranial carotid artery disease*
27	vertebral artery disease*
28	upper extremit* NEAR arter* disease*
29	upper limb* NEAR arter* disease*
30	MeSH DESCRIPTOR Mesenteric Vascular Occlusion EXPLODE ALL TREES
31	mesenteric NEAR arter* disease*
32	MeSH DESCRIPTOR Renal Artery Obstruction EXPLODE ALL TREES
33	renal NEAR arter* disease*
34	lower extremit* NEAR arter* disease*
35	atherosclerotic peripheral artery disease*
36	atherosclerotic peripher* NEAR arter* disease*
37	peripheral arter* NEAR occlusion*
38	peripheral arterial occlusive disease*
39	peripheral arterial occlusion disease*
40	PAOD*
41	lower limb* NEAR arter* disease*
42	MeSH DESCRIPTOR Intermittent Claudication EXPLODE ALL TREES

43	life limiting claudication*
44	LLC*
45	critical limb* ischemia*
46	critical limb* ischaemia*
47	CLI
48	#23 OR #24 OR #25 OR #30 OR #32 OR #33 OR #34 OR #37 OR #38 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47
49	MeSH DESCRIPTOR Angioplasty, Balloon EXPLODE ALL TREES
50	(percutaneous transluminal angioplast* OR PTA*) NEAR (balloon* OR DEB*)
51	MeSH DESCRIPTOR Angioplasty, Balloon EXPLODE ALL TREES
52	MeSH DESCRIPTOR Paclitaxel EXPLODE ALL TREES
53	#51 AND #52
54	paclitaxel NEAR balloon*
55	PCB Angioplast*
56	UCB Angioplast*
57	endovascular treatment*
58	drug eluting balloon*
59	drug coated balloon*
60	PCB*
61	#49 OR #50 OR #53 OR #54 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60
62	#48 AND #61
63	(#62) WHERE LPD FROM 02/02/2013 TO 28/12/2014
17 Hits	

8.12.2014

Suchstrategie: The Cochrane Library

Search Name: PTA with DEBs (MEL Update 2015)	
Last Saved: 28/12/2014 14:50:43.455	
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 ^s disease sm “ (Word variations have been searched)
#29	„upper limb sm near „arter ^s disease sm “ (Word variations have been searched)
#30	MeSH descriptor: [Mesenteric Vascular Occlusion] explode all trees
#31	mesenteric near „arter ^s disease sm “ (Word variations have been searched)
#32	MeSH descriptor: [Renal Artery Obstruction] explode all trees
#33	renal near „arter ^s disease sm “ (Word variations have been searched)
#34	„lower extremit sm near „arter ^s disease sm “ (Word variations have been searched)
#35	„atherosclerotic peripheral artery disease“ (Word variations have been searched)
#36	„atherosclerotic peripher sm near „arter ^s disease sm “ (Word variations have been searched)
#37	„peripheral artery“ near occlusion ^s (Word variations have been searched)
#38	„chronic obstructive“ near arter ^s disease ^s (Word variations have been searched)
#39	„peripheral arterial occlusive disease“ (Word variations have been searched)
#40	„peripheral arterial occlusion disease“ (Word variations have been searched)

#41	PAOD* (Word variations have been searched)
#42	„lower limb“ near „arter* disease*“ (Word variations have been searched)
#43	MeSH descriptor: [Intermittent Claudication] explode all trees
#44	„life limiting claudication“ (Word variations have been searched)
#45	LLC* (Word variations have been searched)
#46	„critical limb isch*mia*“ (Word variations have been searched)
#47	CLI (Word variations have been searched)
#48	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #30 or #32 or #33 or #34 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47
#49	MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon] explode all trees and with qualifier(s): [Instrumentation – IS, Methods – MT, Standards – ST, Utilization – UT]
#50	(„percutaneous transluminal angioplasty“ or PTA*) near (balloon* or DEB*) (Word variations have been searched)
#51	MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon] explode all trees
#52	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees
#53	#51 and #52
#54	paclitaxel near balloon* (Word variations have been searched)
#55	„PCB Angioplasty“ (Word variations have been searched)
#56	„UCB Angioplasty“ (Word variations have been searched)
#57	„endovascular treatment“ (Word variations have been searched)
#58	„drug eluting balloon“ (Word variations have been searched)
#59	DEB (Word variations have been searched)
#60	„drug coated balloon“ (Word variations have been searched)
#61	PCB (Word variations have been searched)
#62	#49 or #50 or #53 or #54 or #55 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61
#63	#48 and #62 Publication Year from 2013 to 2014 (Word variations have been searched)
37 Hits	

Beurteilung des Bias Risikos der Studien zu DEB im Bereich femoropoplitealer Arterien

Tabelle A-1: Qualitätsbeurteilung der RCTs (DEB im Bereich femoropoplitealer Arterien)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs [25]	Scheinert 2015	Tepe 2015	Scheinert 2014	Liistro, Grotti 2013	Fanelli 2012, 2014	Werk 2012	Tepe 2008, 2015	Werk 2008
War die Randomisierung adäquat?	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
War die Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuordnung adäquat (allocation concealment)?	ja	ja	ja	unklar	unklar	ja	unklar	unklar
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich?	ja	ja	ja	ja	ja	ja	DEB: etwas höhere Rutherford Kategorie	ja
Basiert die Studiengröße auf einer adäquaten Berechnung, die Power und einen kleinsten wesentlichen Unterschied einbezieht (minimal important difference)?	ja	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	ja
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?								
- PatientInnen	unklar	ja	ja	nein	ja	unklar	ja	unklar
- Operateure	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein (attempted)	nein (attempted)
- UntersucherInnen (Nachbeobachtung)	unklar	ja	ja	ja	ja	ja (nur für angiographic outcomes)	ja	ja
Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (>20 %)	nein (13-20 %; 20 % in DEB nach 6 Mo.)	nein (4-6 %)	Nein in DEB/ja in UCB (21-27 % nach 12-24 Mo.)	Nein (0 %)	nein (0 %)	ja (für primary outcome nach 6 Monaten DEB 20 %, UCB 28 %)	nein (ja in UCB nach 5 J.: 24 %)	Ja (6Mo: DEB 31 % vs. UCB 19 %; 18-24 Mo. DEB 60 % vs. UCB 79 %!)
Gab es eine hohe differentielle Drop-out-Rate? (15 %)	nein (4-7 %, höher in DEB)	nein (2 %, höher in DEB)	nein (9-13 %, höher in UCB)	Nein (0 %)	nein (0 %)	nein (8 % s. o., höher in UCB)	nein (nach 5 J. 9 %, höher in UCB)	nein (6 Mo. 12 %)/ja (18-24 Mo. 19 %, höher in UCB)
Wurde eine Intention-to-Treat-Analyse (ITT-Analyse) durchgeführt?	unklar	ja	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
Gab es Ausschlüsse nach der Randomisierung (post-randomization exclusions)?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gesamteinschätzung der internen Validität	ausreichend	gut	ausreichend	ausreichend	gut	ausreichend	ausreichend	ausreichend (unzureichend für 24 Monate)

Tabelle A-2: Qualitätsbeurteilung der Beobachtungsstudien (DEB im Bereich femoropoplitealer Arterien)

Kriterien zur Beurteilung von Kohortenstudien [25]	Micari (2012/2013)	Fanelli (2014)
Selektion		
Wurden die Studiengruppen aus derselben Population und während derselben Zeitperiode rekrutiert?	nicht zutreffend (jedoch konsekutiv)	nicht zutreffend (jedoch konsekutiv)
Wurde durch die AutorInnen ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?	ja	ja
Wurden Interventionen in allen Gruppen auf gleiche Art und Weise beurteilt?	nicht zutreffend (alle Pat. mit In.Pact DEB behandelt)	nicht zutreffend (alle Pat. mit In.Pact DEB behandelt)
Vergleichbarkeit		
Ist die Verteilung prognostischer Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?	nicht zutreffend (Ein-/Ausschlusskriterien definiert)	nicht zutreffend (Ein-/Ausschlusskriterien definiert)
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich?	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Endpunkte		
Wurden Endpunkte auf dieselbe Art (und verblindet) beurteilt?	nicht zutreffend (alle Endpunkte zu 4 Messzeitpunkten gleichartig erhoben)	nicht zutreffend (definierte Endpunkte zu bis zu drei Zeitpunkten gleichartig erhoben)
Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?	unklar	nein
War die Studienlaufzeit adäquat (und für alle Gruppen identisch)?	ja (nicht zutreffend)	ja (nicht zutreffend)
Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (>20 %)	nein	nein
Gab es eine hohe differenzielle Drop-out-Rate?	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Wurde die Datenanalyse adäquat ausgeführt?	ja	ja
Gesamteinschätzung der internen Validität	ausreichend	ausreichend

Beurteilung des Bias Risikos der Studien zu DEB im Bereich infrapoplitealer Arterien

Tabelle A-3: Qualitätsbeurteilung der RCTs (DEB im Bereich infrapoplitealer Arterien)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs[25]	Zeller 2014	Liistro, Porto 2013
War die Randomisierung adäquat?	ja	ja
War die Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuordnung adäquat (allocation concealment)?	unklar	unklar
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich?	ja	ja
Basiert die Studiengröße auf einer adäquaten Berechnung, die Power und einen kleinsten wesentlichen Unterschied einbezieht (minimal important difference)?	ja	ja
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?		
- PatientInnen	ja	nein
- Operateure	nein	nein
- UntersucherInnen (Nachbeobachtung)	ja	ja
Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (>20 %)	ja (6 Mo. 21-24 %, 12 Mo. 24-31 %)	nein (0 %)
Gab es eine hohe differentielle Drop-out-Rate? (15 %)	nein (3-7 %, höher in DEB)	nein (0 %)
Wurde eine Intention-to-Treat-Analyse (ITT-Analyse) durchgeführt?	ja	ja
Gab es Ausschlüsse nach der Randomisierung (post-randomization exclusions)?	nein	nein
Gesamteinschätzung der internen Validität	ausreichend	ausreichend

Tabelle A-4: Qualitätsbeurteilung der Beobachtungsstudien (DEB im Bereich infrapoplitealer Arterien)

Kriterien zur Beurteilung von Kohortenstudien [25]	Schmidt (2011)
Selektion	
Wurden die Studiengruppen aus derselben Population und während derselben Zeitperiode rekrutiert?	nicht zutreffend (jedoch konsekutiv)
Wurde durch die AutorInnen ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?	ja
Wurden Interventionen in allen Gruppen auf gleiche Art und Weise beurteilt?	nicht zutreffend (alle Pat. mit In.Pact DEB behandelt)
Vergleichbarkeit	
Ist die Verteilung prognostischer Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?	nicht zutreffend (Einschlusskriterien definiert)
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich?	nicht zutreffend
Endpunkte	
Wurden Endpunkte auf dieselbe Art (und verblindet) beurteilt?	nicht zutreffend (definierte Endpunkte zu bis zu zwei Zeitpunkten gleichartig erhoben)
Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?	nein
War die Studienlaufzeit adäquat (und für alle Gruppen identisch)?	ja (nicht zutreffend)
Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (>20 %)	nein (17 %)
Gab es eine hohe differenzielle Drop-out-Rate?	nicht zutreffend
Wurde die Datenanalyse adäquat ausgeführt?	unklar
Gesamteinschätzung der internen Validität	ausreichend