

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

Systematischer Review

2. Update 2016



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document No. 24/2 Update 2016
ISSN online: 1998-0469

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

Systematischer Review

2. Update 2016



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2016

Projektteam

Projektleitung: PD Dr. Claudia Wild

Projektbearbeitung: Mag. rer. nat. Thomas Semlitsch, Institut für Allgemeinmedizin
und evidenzbasierte Versorgungsforschung; medizinische Universität Graz
PD Dr. med. Karl Horvath, Institut für Allgemeinmedizin
und evidenzbasierte Versorgungsforschung; medizinische Universität Graz

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: PD Dr. Markus Stühlinger, Interne Medizin III, Kardiologie,
Universitätsklinik, Innsbruck

Interne Begutachtung: Dr. rer.nat Agnes Kisser

Korrespondenz

Agnes Kisser, agnes.kisser@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Semlitsch, Th., Horvath K. Perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit drug-eluting balloon (DEB).
Decision Support Dokument Nr.: 24/Update 2016; 2016. 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.

Disclaimer

Die externen Gutachter sind nicht Ko-Autoren des Berichts und stimmen nicht notwendigerweise alle seinem Inhalt zu.
Die Letztverantwortung für etwaige Fehler oder Auslassungen in der Endversion liegt beim LBI-HTA. Ebenso obliegt
die alleinige Verantwortung für die Empfehlungen dem LBI für HTA.

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://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

Für den Inhalt verantwortlich:

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

Decision support documents of the LBI-HTA do not appear on a regular basis and serve to publicize
the research results of the Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessments.

Decision support documents of the LBI-HTA are only available to the public via the Internet at
<http://eprints.hta.lbg.ac.at>

Decision Support Document No.: 24/2. Update 2016

ISSN-online: 1998-0469

© 2016 LBI-HTA – All rights reserved

Content

Zusammenfassung	5
Executive Summary	7
1 Zusammenfassung des 1. Update 2013	9
1.1 Hintergrund, Leistungsbeschreibung	9
1.2 Fragestellung, Einschlusskriterien	10
1.3 Wirksamkeit und Sicherheit	11
1.4 Empfehlung	12
2 Update 2016	13
2.1 Literatursuche und -auswahl	13
2.2 Datenextraktion	18
2.3 Wirksamkeit	47
2.4 Sicherheit	49
2.5 Qualität der Evidenz	52
2.6 Diskussion	59
3 Empfehlung	63
4 Literaturverzeichnis	67
Appendix	73
Appendix 1: Suchstrategie	73
Medline	73
Embase	75
CRD	76
The Cochrane Library	77
PubMed	78
Appendix 2: Im Volltext ausgeschlossene Studien	79
Sekundärliteratur	79
Primärliteratur	79
Appendix 3: Oxman & Guyatt Bewertungsbogen	80

List of Figures

Abbildung 2-1: Darstellung des Auswahlprozesses für systematische Reviews und Meta-Analysen (PRISMA Flow Diagram)	16
Abbildung 2-2: Darstellung des Auswahlprozesses für RCTs (PRISMA Flow Diagram)	17

List of tables

Tabelle 1-1: Inclusion criteria 1. Update 2013	11
Tabelle 2-1: Inclusion criteria for systematic reviews 2. Update 2016	13
Tabelle 2-2: Inclusion criteria for RCTs 2. Update 2016	14
Tabelle 2-3: Results from systematic Reviews/meta-analyses comparing drug-eluting balloon angioplasty with uncoated balloon angioplasty in in-stent restenosis (part 1).....	20
Tabelle 2-4: Results from systematic Reviews/meta-analyses comparing drug-eluting balloon angioplasty with uncoated balloon angioplasty in in-stent restenosis (part 2).....	24
Tabelle 2-5: Results from systematic Reviews/meta-analyses comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stent in in-stent restenosis (part 1).....	28
Tabelle 2-6: Results from systematic Reviews/meta-analyses comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stent in in-stent restenosis (part 2).....	32
Tabelle 2-7: Results from systematic Reviews/meta-analyses comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stents in de-novo lesions.....	36
Tabelle 2-8: Results from randomised controlled trials comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stent in de-novo lesions	39
Tabelle 2-9: Results from systematic reviews/meta-analyses comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stents in small coronary vessels	40
Tabelle 2-10: Results from randomised controlled trials comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stent in small coronary vessels.....	42
Tabelle 2-11: RCTs included in systematic reviews comparing drug-eluting balloon angioplasty with uncoated balloon angioplasty in in-stent restenosis.....	46
Tabelle 2-12: RCTs included in systematic reviews comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug eluting stents in in-stent restenosis	46
Tabelle 2-13: RCTs included in systematic reviews comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stents in de-novo lesions.....	47
Tabelle 2-14: RCTs included in systematic reviews comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stents in small vessel disease	47
Tabelle 2-15: Oxman & Guyatt Index for included systematic reviews	52
Tabelle 2-16: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty in in-stent restenosis.....	54
Tabelle 2-17: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus drug-eluting stent in in-stent restenosis.....	55
Tabelle 2-18: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus drug-eluting stent in de-novo lesions	56
Tabelle 2-19: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus drug-eluting stent in small coronary vessels.....	57
Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage.....	63

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Der vorliegende Bericht ist das zweite Update des 2009 erstellten systematischen Reviews „Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter“. Das erste Update dazu erfolgte im Jahr 2013. Ziel ist die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter (DEB) im Vergleich zur PTCA mit unbeschichtetem Ballonkatheter (UCB) oder Implantation einer medikamenten-freisetzenden Gefäßstütze (DES) bei Verengung der Herzkranzgefäße, Ostiumstenosen, Verengung kleiner Herzkranzgefäße (small vessel disease/SVD) und bei Rezidiven nach Stentimplantation (In-stent Restenosen/ISR).

Methode

Seit dem letzten Update 2013 wurden für die Vergleiche DEB vs. UCB bzw. vs. DES zahlreiche systematische Reviews publiziert. Daher erfolgte das Update 2016 als Overview of Review. Dafür wurden thematisch relevante systematische Reviews (SRs) und Meta-Analysen eingeschlossen. Für die Indikationen SVD und Ostiumstenosen erfolgte eine fokussierte Ergänzungsrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Die systematischen Recherchen nach Reviews bzw. RCTs erfolgten in 4 bibliografischen Datenbanken (Medline/PubMed, Embase, CRD, Cochrane). Ergänzend erfolgten eine Suche in Studienregistern sowie eine unsystematische Handsuche. Der Studienein- und -ausschluss erfolgte durch zwei AutorInnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt und von einer zweiten Person kontrolliert. Die Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Reviews erfolgte anhand des Qualitätsindex nach Oxman & Guyatt. Die Gesamtbeurteilung der Qualität der Evidenz wurde mit der Grading Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Methode vorgenommen.

Ergebnisse

Insgesamt wurde 13 systematische Reviews und 2 RCTs zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von PTCA mit DEB eingeschlossen: 11 SR verglichen PTCA mit DEB vs. PTCA mit UCB bzw. DES bei ISR. 3 SR und 1 zusätzlicher RCT untersuchten PTCA mit DEB vs. DES bei de-novo Läsionen und aus einem SR lagen zusätzlich Subgruppenergebnisse zu einzelnen Endpunkten für PTCA mit DEB vs. DES bei SVD vor. Eine zusätzliche Publikation zu 1 RCT lieferte weitere Ergebnisse zu diesem Vergleich. Zu Ostiumstenosen wurde keine Evidenz gefunden, die eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von PTCA mit DEB erlaubt. Im Vergleich zu UCB zeigten die SR bei ISR einen signifikanten Vorteil zu Studienende für DEB hinsichtlich der Revaskularisationsrate der Zielgefäße (TLR) und der schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignisse (MACE). Für den Vergleich DEB vs. DES wurden jedoch sowohl für ISR als auch für de-novo Läsionen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit berichtet. Tendenziell zeigte sich jedoch ein Nachteil für DEB. Für die Indikation SVD lag nur sehr wenig Evidenz vor, wobei darin kein Unterschied zwischen DEB und DES berichtet wurde.

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

Overview of Reviews

systematische Suche, Studienregister, Handsuche

Oxman & Guyatt Qualitätsindex für SR

Qualität der Evidenz mit GRADE

13 SR und 2 RCTs:
- 11 SR ISR
- 3 SR + 1 RCT de-novo
- 1 SR + 1 RCT SVD

ISR: Vorteil DEB vs. UCB ISR und de-novo Läsionen: DEB tendenziell schlechter als DES SVD: wenig Evidenz, kein Unterschied

Schlussfolgerung und Empfehlung

**Aufnahme in
Leistungskatalog
dzt. nicht empfohlen**

**Re-Evaluierung
für SVD: 2020**

Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz wird eine Aufnahme der PTCA mit DEB in den Leistungskatalog derzeit nicht empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass zwar einen Vorteil hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von PTCA mit DEB gegenüber PTCA mit UCB bei ISR vorliegt, diese jedoch nicht wirksamer oder sicherer ist als die Leitlinien als Therapie 1. Wahl empfohlene Implantation eines DES sowohl bei ISR als auch bei de-novo Läsionen. Für SVD ist die vorhandene Evidenz nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit DEB im Vergleich zur Implantation eines DES abschließend beurteilen zu können. Eine neuerliche Evaluierung für die Indikation SVD wird im Jahr 2020 empfohlen. Für die Indikationen ISR, de-novo Läsionen und Ostiumstenosen wird derzeit keine neuerliche Evaluierung empfohlen.

Executive Summary

Background and research question

This systematic review is the second update of the systematic review ‘Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter’ compiled in 2009. The first update was conducted in 2013. The aim of this systematic review was to assess the efficacy and safety of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with drug-eluting balloon (DEB) compared to PTCA with uncoated balloon (UCB) or implantation of a drug-eluting stent (DES) for the treatment of in-stent restenosis (ISR), small coronary vessel disease (SVD), ostium stenosis and de-novo lesions of coronary vessels.

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

Methods

Since the last update in 2013 numerous systematic reviews on the topic of DEB vs. UCB or vs. DES had been published. Therefore, an overview of reviews was done for the current update, including systematic reviews (SRs) and meta-analyses relevant on this topic. For SVD and ostium stenosis an additional search for randomized controlled trials (RCTs) was conducted. A systematic literature search for reviews and RCTs in four databases (Medline, Embase, Cochrane, CRD) was complemented by a search in trial registries and an unsystematic hand search. Two review authors independently included and excluded studies. One author extracted the data and a second author controlled the extracted data. We assessed the methodologic quality of systematic reviews using the quality-index by Oxman & Guyatt. The overall judgement on the quality of evidence was done according to the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach.

Overview of Reviews systematic search, trial registry, hand search

Oxman & Guyatt quality index for SR

quality of evidence according to GRADE

Results

In total, we included 13 (SRs) and 2 RCTs for the evaluation of efficacy and safety of PTCA with DEB: 11 SR compared PTCA with DEB vs. PTCA with UCB or DES in ISR. 3 SR and 1 additional RCT compared PTCA with DEB vs. DES in de-novo lesions and 1 SR also reported some results from subgroup analysis for SVD. Further results for this indication were found within an additional publication of one RCT. No reviews or trials were identified for ostium stenosis. For the treatment of ISR, the SR showed significantly superior results for DEB compared to UCB regarding target lesion revascularization (TLR) and major adverse cardiac events (MACE). No significant differences in efficacy and safety outcomes were found between PTCA with DEB and DES for the treatment of ISR and de-novo lesions. However, there was a trend towards a disadvantage for PTCA with DEB. For the treatment of SVD only sparse evidence was found, reporting no significant difference between DEB and DES.

13 SR and 2 RCTs:
 - 11 SR ISR
 - 3 SR + 1 RCT de-novo
 - 1 SR + 1 RCT SVD

ISR: advantage DEB vs. UCB

ISR und de-novo lesions: trend towards a disadvantage for DEB
SVD: sparse evidence, no difference

Conclusion and recommendation

**inclusion into hospital
benefit catalogue
not recommended**

**re-evaluation for SVD:
2020**

Based on the current evidence, the inclusion of PTCA with DEB into the hospital benefit catalogue is not recommended. Current evidence suggests a benefit for PTCA with DEB vs. PTCA with UCB in ISR, but no difference in efficacy and safety of PTCA with DEB and DES implantation – the first line therapy recommended in current guidelines – in ISR or de-novo lesions. For SVD the current evidence is insufficient to assess the efficacy and safety of PTCA with DEB in comparison to DES implantation. We recommend a re-evaluation for SVD in 2020. For ISR, de-novo lesions and ostium stenosis a re-evaluation is not recommended.

1 Zusammenfassung des 1. Update 2013

Der systematische Review „Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter“ wurde im Jahr 2009 vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment im Auftrag des österreichischen Bundesministeriums für Gesundheit und in Kooperation mit dem Medizinischen Dienst des Spitzenverbandes/MDS (Deutschland) erarbeitet und evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) mit medikamentenbeschichtetem Ballonkatheter (drug-eluting balloon/DEB bzw. paclitaxel-coated balloon/PCB) [1]. Der Bericht wurde im Jahr 2013 erstmalig aktualisiert. Das 1.Update aus dem Jahr 2013 [2] stellt die Grundlage für das vorliegende Update dar. Nachfolgend werden Hintergrund, die Leistungs- und Indikationsbeschreibung und die Suchstrategie aus 1. Update 2013 dargestellt, sowie die wichtigsten Ergebnisse und die Empfehlung zusammengefasst.

1. Update des systematischen Reviews „Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter“ 2009

1.1 Hintergrund, Leistungsbeschreibung

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

verminderte Sauerstoffversorgung des Herzmuskels durch Gefäßverengung

Insgesamt verstarben im Jahr 2011 in Österreich 14.516 PatientInnen (männlich: 7.031, weiblich: 7.485) an ischämischen Herzkrankheiten (ICD-10 Codes: I20-I25), welche somit für knapp ein Fünftel (18,9 %) aller Todesfälle verantwortlich zeichneten. Mehr als ein Drittel dieser Todesfälle (35,2 %) war durch einen Myokardinfarkt (ICD-10 Code: I21-I22) bedingt [3].

Als primäre Therapieziele verschiedener Maßnahmen gelten:

primäre Therapieziele

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

Zur Erreichung der Therapieziele stehen grundsätzlich die Bypass-Operation als chirurgische Maßnahme, sowie die perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stentimplantation mittels Herzkatheter zur Verfügung. Im Jahr 2013 wurden in Österreich etwa 2.500 PCI pro 1 Mio. Einwohner durchgeführt [4].

Therapie der KHK mittels Bypasschirurgie oder mit perkutanen Interventionstechniken

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

**Gefäßdehnung und
Wirkstoffapplikation
durch Aufblasen des
Ballonkatheters**

Bei der Dilatation mittels medikamentenbeschichtetem Ballonkatheter (Freisetzung von Substanzen, die die Gefäßwiederverengung inhibieren) wird ein Ballonkatheter von variabler Länge (10 mm–30 mm) und Durchmesser (2,0–4,0 mm) durch die Aorta bis an die Stelle der identifizierten Verengung eingeführt und dort etwa 60 Sekunden lang aufgeblasen. Dies führt zu einer Ausdehnung des Gefäßes und zum Auftragen des Medikaments bzw. des Wirkstoffs auf die Innenseite der Gefäßwand. Bei den eingeschlossenen Studien wurden Paclitaxel-beschichtete Ballonkatheter verwendet. 5 von den 7 eingeschlossenen RCTs haben eine Dosierung von 3 µg Paclitaxel pro Quadratmillimeter der Ballonoberfläche gewählt [5-9]. Die beiden anderen RCTs haben den SeQuent Please Ballonkatheter (von B. Braun Melsungen AG, Vascular Systems, Berlin, Deutschland) verwendet, aber keine Angaben zur Dosierung gemacht [10, 11]. Bei Paclitaxel handelt es sich um einen Wirkstoff, der die Zellteilung hemmt. Der Ballonkatheter soll dazu verwendet werden, um Wiederverengungen nach erfolgter Stentimplantation (In-Stent Restenosen) zu behandeln.

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

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

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

1.2 Fragestellung, Einschlusskriterien

**PIKO-Frage
PIKO Frage**

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

**Einschlusskriterien
für Studien**

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

Tabelle 1-1: Inclusion criteria 1. Update 2013

Population	Adults ≥ 18 years with coronary artery diseases with: <ul style="list-style-type: none"> ✿ in-stent-restenosis ✿ ostium stenosis ✿ stenosis of small coronary vessels ✿ de-novo lesion of coronary vessels
Intervention	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with drug-eluting balloon (DEB)/paclitaxel-coated balloon (PCB)
Control	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with conventional uncoated balloon (UCB) AND/OR drug-eluting stent (DES) implantation
Outcomes	
Efficacy	Revascularization rate Avoidance of coronary artery bypass grafting (CABG) Angina pectoris symptom relief Late lumen loss (LLL) Restenosis Overall mortality Health-related quality of life (HRQoL)
Safety	Major adverse cardiac events (MACE) Cardiac death Non-cardiac death Myocardial infarction (MCI) Stroke Stent Thrombosis Serious adverse events (SAE)
Study design	Randomised controlled trials

1.3 Wirksamkeit und Sicherheit

Im Jahr 2013 lagen zur Beantwortung der Fragestellung insgesamt 7 RCTs zur PTCA mit DEB zu drei verschiedenen Indikationen vor:

- ✿ *In-Stent Restenose*: 5 RCTs [5, 8, 10, 11], davon 3 RCTs zu DEB vs. UCB [5, 10, 11], 1 RCT zu DEB vs. DES [8] und 1 RCT mit drei Studienarmen, der DEB vs. DES vs. UCB vergleicht [9],
- ✿ *Small vessel disease*: 1 RCT zu DEB vs. DES [6] und
- ✿ *De-novo Läsionen*: 1 RCT zu DEB+bare metal stent (BMS) vs. UCB+DES [7].

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

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

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

SVD und de-novo Läsionen: kein Unterschied

Zur Behandlung von ISR zeigten die primären Studienendpunkt Late lumen loss (LLL) und In-Segment Diameterstenose, beides Surrogatparameter, bei 5 RCTs signifikant bessere Ergebnisse der DEB-Gruppe im Vergleich zur UCB nach 6 Monaten. Die LLL Ergebnisse im Vergleich DEB versus DES sind konträr. Auch eine Revaskularisation der Zielläsion trat nach 6 Monaten bzw. 5 Jahren signifikant seltener in der DEB-Gruppe als in der UCB-Gruppen auf, nicht jedoch im Vergleich zu DES. Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE) traten tendenziell häufiger in der Kontrollgruppe auf. Bei der Behandlung kleiner Koronargefäße sowie de-novo Läsionen zeigte sich kein Gruppenunterschied in Bezug auf Wirksamkeit- und Sicherheitsendpunkte, jedoch traten MACE tendenziell häufiger nach DEB als nach DES auf.

1.4 Empfehlung

Aufnahme in Leistungskatalog 2013 nicht empfohlen

Re-Evaluierung 2016

Eine Aufnahme der PTCA mit DEB in den Leistungskatalog wurde 2013 nicht empfohlen. Die vorhandene Evidenz wurde als nicht ausreichend erachtet, um Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention PTCA mit DEB im Vergleich zur PTCA mit UCB bzw. Implantation von DES abschließend beurteilen zu können. Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2016 wurde empfohlen.

2 Update 2016

2.1 Literatursuche und -auswahl

Fragestellung

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

**2. Update 2016
– PIKO-Frage**

Einschlusskriterien

Im Vergleich zu den in Tabelle 2-1 dargestellten Einschlusskriterien des Updates 2013 erfolgte im vorliegenden Update 2016 die Beantwortung der Fragestellung als Overview of Reviews auf Basis von Ergebnissen aus systematischen Reviews (SRs) bzw. Meta-Analysen.

**Einschlusskriterien
für Studien – Overview
of Reviews**

Dieses Vorgehen wurde gewählt, da Vorrecherchen ergeben hatten, dass eine ausreichende Anzahl von qualitativ hochwertigen systematischen Übersichten zum Vergleich der PTCA mit DEB bzw. PCB versus PTCA mit UCB bzw. versus DES zu erwarten war.

Da nach der Recherche nach SRs für die Teilfragestellung der PatientInnen mit Ostiumstenosen sowie mit Verengung kleiner Herzkranzgefäße (small vessel disease) kein bzw. nur ein einzelner systematischer Review vorlag, wurde für diese Teilfragestellung eine ergänzende Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) durchgeführt.

Die Einschlusskriterien für relevante SRs sind in Tabelle 2-1, jene für relevante RCTs in Tabelle 2-2 zusammengefasst.

Tabelle 2-1: Inclusion criteria for systematic reviews 2. Update 2016

Population	Adults ≥ 18 years with coronary artery diseases with: <ul style="list-style-type: none"> ✿ in-stent-restenosis ✿ ostium stenosis ✿ stenosis of small coronary vessels, as defined in the studies ✿ de-novo lesion of coronary vessels
Intervention	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with drug-eluting balloon (DEB)/paclitaxel-coated balloon (PCB)
Control	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with conventional uncoated balloon (UCB) AND/OR drug-eluting stent (DES) implantation

Outcomes	
Efficacy	Revascularization rate Avoidance of coronary artery bypass grafting (CABG) Angina pectoris symptom relief Late lumen loss (LLL) Restenosis Overall mortality Health-related quality of life (HRQoL)
Safety	Major adverse cardiac events (MACE) Cardiac death Non-cardiac death Myocardial infarction (MCI) Stroke Stent Thrombosis Serious adverse events (SAE)
Study design	Systematic reviews, meta-analyses or Health Technology Assessment (HTA) reports

Tabelle 2-2 Inclusion criteria for RCTs 2. Update 2016

Population	Adults ≥ 18 years with coronary artery diseases with: * ostium stenosis * stenosis of small coronary vessels
Intervention	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with drug-eluting balloon (DEB)/paclitaxel-coated balloon (PCB)
Control	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with conventional uncoated balloon (UCB) AND/OR drug-eluting stent (DES) implantation
Outcomes	
Efficacy	Revascularization rate Avoidance of coronary artery bypass grafting (CABG) Angina pectoris symptom relief Late lumen loss (LLL) Restenosis Overall mortality Health-related quality of life (HRQoL)
Safety	Major adverse cardiac events (MACE) Cardiac death Non-cardiac death Myocardial infarction (MCI) Stroke Stent Thrombosis Serious adverse events (SAE)
Study design	Randomised controlled trials

Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde von 1. bis 4.12.2015 (zu Teil 1.: systematische Reviews zu allen Indikationen) bzw. am 22.12.2015 (zu Teil 2. klinische Studien zu small vessel disease und Ostiumstenosen) in folgenden Datenbanken durchgeführt:

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

Die systematische Suche wurde auf den Zeitraum 2013-2015 sowie – unter Anwendung von studienspezifischen Suchfiltern – auf systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (für Teil 1) bzw. klinische Studien (für Teil 2) eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 118 (zu Teil 1) bzw. 21 (zu Teil 2) bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.

Darüber hinaus erfolgte am 30.12.2015 eine Suche in folgenden auf folgenden Studienregistern für alle Indikationen:

- ✿ ClinicalTrials.gov
- ✿ EU Clinical Trials Register (EUdraCT)
- ✿ WHO-ICTRP

Durch Handsuche wurden zusätzliche keine weiteren Arbeiten identifiziert.

Literaturauswahl

Insgesamt standen aus der Recherche nach Sekundärliteratur 118 Quellen für die Literatúrauswahl zur Verfügung. Aus der ergänzenden Recherche nach RCTs standen 21 Quellen für die Literatúrauswahl zur Verfügung. Über weitere Quellen konnte eine zusätzliche aktuelle Publikation zu einem bereits inkludierten RCTS für small vessel disease sowie ein zusätzlicher relevanter RCT zur Indikation de-novo Läsionen identifiziert werden. Die Literatur wurde in allen Fällen von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2-1 und Abbildung 2-2 dargestellt:

**systematische
Literatursuche
in medizinischen
Datenbanken**

**Literatursuche
eingeschränkt auf
Zeitraum 2013-15,
sowie syst. Reviews/
Metaanalysen bzw.
klinische Studien**

**Suche in
Studienregistern**

Handsuche

Literaturauswahl:

**Sekundärliteratur:
118 Quellen**

**Primärliteratur:
23 Quellen**

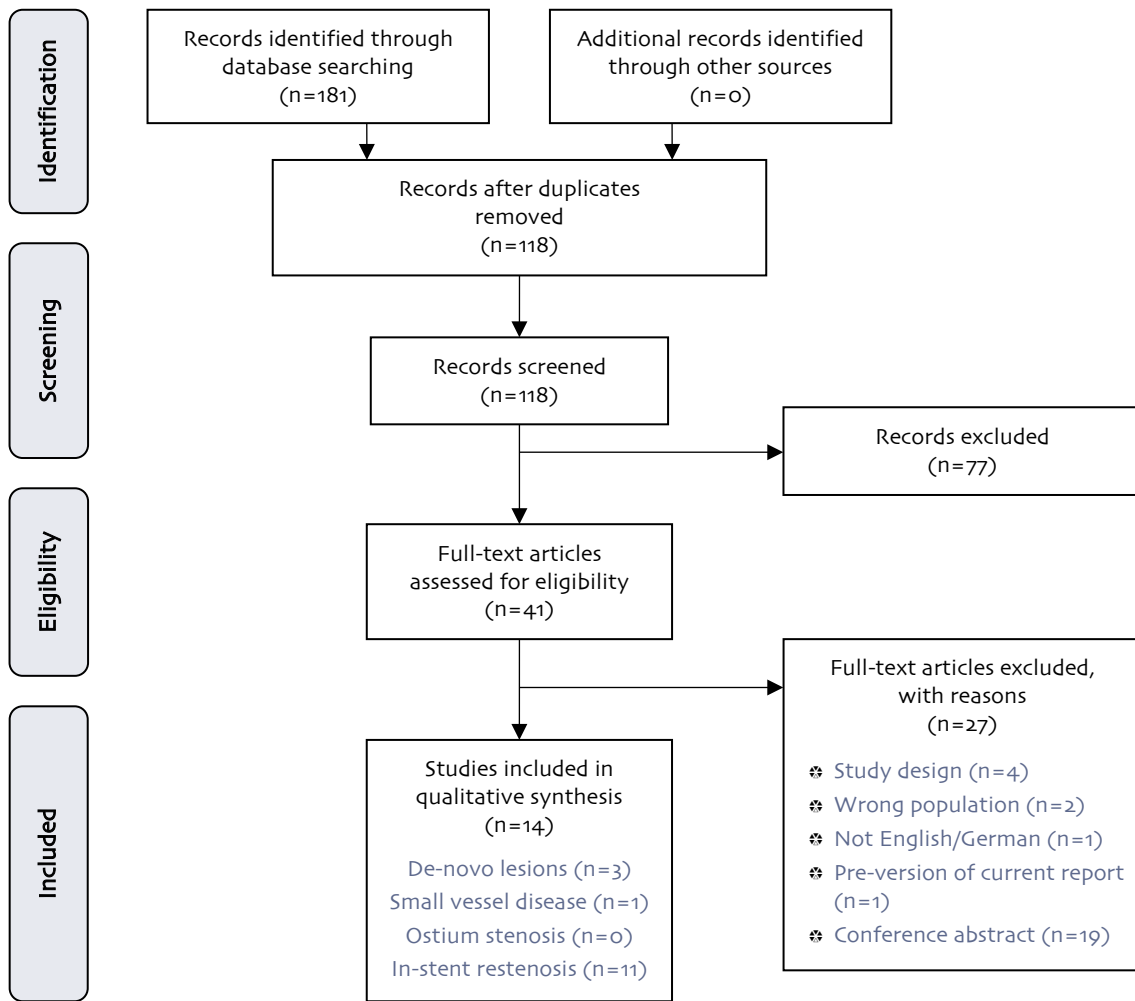
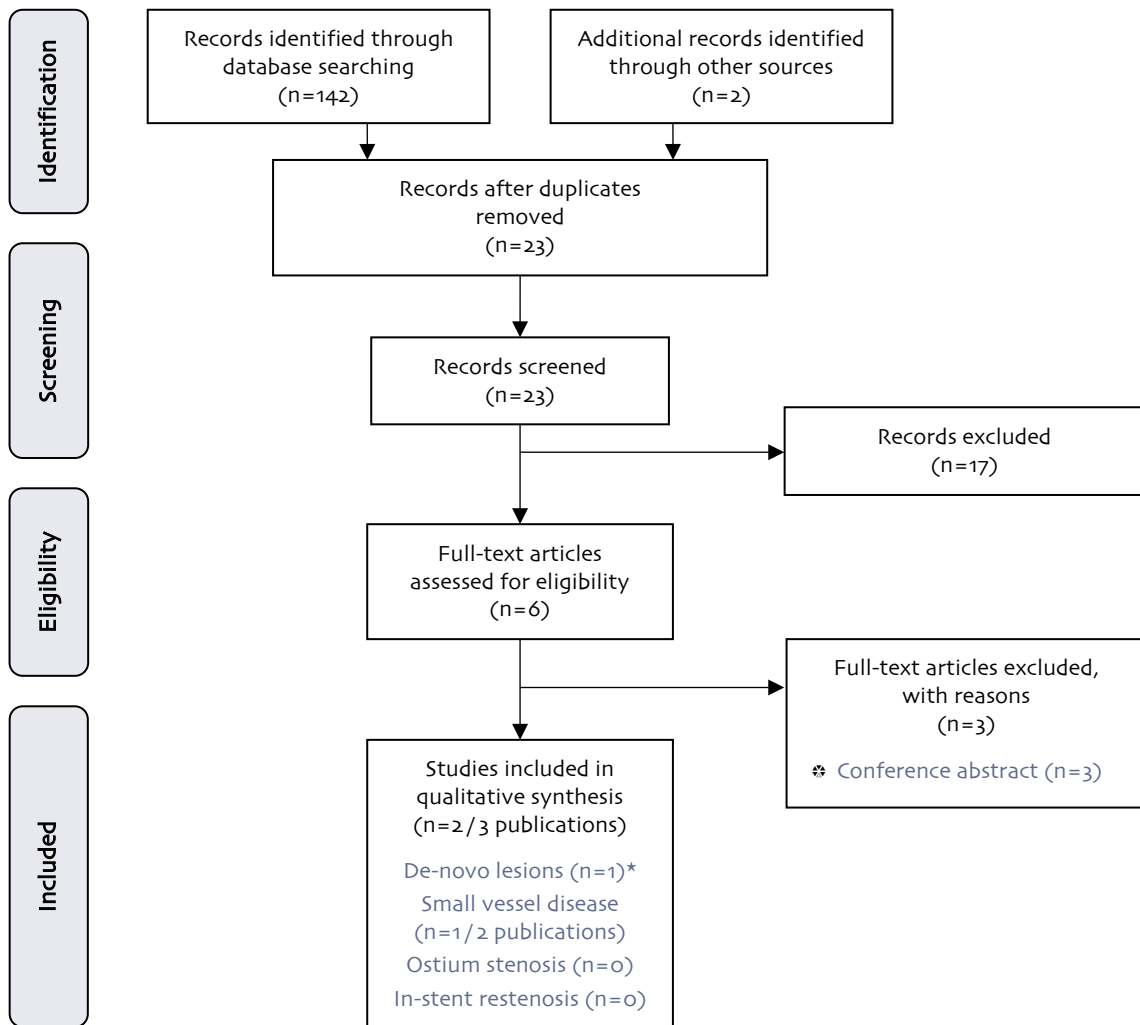


Abbildung 2-1: Darstellung des Auswahlprozesses für systematische Reviews und Meta-Analysen (PRISMA Flow Diagram)



* Identified through search in trial registries

Abbildung 2-2: Darstellung des Auswahlprozesses für RCTs (PRISMA Flow Diagram)

2.2 Datenextraktion

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

Darstellung der Studienergebnisse

13 SRs und 2 RCTs zu drei Indikationen Zur Beantwortung der Fragestellung liegen insgesamt 13 SRs und 2 RCTs zur PTCA mit DEB zu drei verschiedenen Indikationen vor:

- In-stent Restenose** ❖ *In-Stent Restenose*: 11 SRs [12-23], wobei alle 11 SRs Ergebnisse zu dem Vergleich DEB vs. DES berichten, 10 der 11 SRs berichteten zusätzlich Ergebnisse zum Vergleich DEB vs. UCB [12, 14-23],
- de-novo Läsionen** ❖ *De-novo Läsionen*: 3 SRs [17, 21, 24, 25] sowie 1 zusätzlicher RCT [26] zu DEB vs. DES
- small vessel disease** ❖ *Small vessel disease*: 1 SR [25] sowie 2 zusätzliche Publikationen zu einem RCT [27, 28] zu DEB vs. DES.

Zur Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit DEB zur Behandlung der Ostiumstenose konnten weder systematische Reviews noch Primärstudien identifiziert werden.

ausgeschlossene Publikationen Ausgeschlossene Publikationen (Sekundär- bzw. Primärliteratur) finden sich in Appendix 2.

Die Charakteristika und Ergebnisse der 11 SRs bei In-Stent Restenose sind in Tabelle 2-3 und Tabelle 2-4 [12, 14-23] (Vergleich DEB vs. UCB) sowie in Tabelle 2-5 und Tabelle 2-6 [12-23] (Vergleich DEB vs. DES) zusammengefasst.

Die Charakteristika und Ergebnisse der SRs zu de-novo Läsionen sind in Tabelle 2-7 [17, 21, 24, 25] dargestellt, die Studiencharakteristika und -ergebnisse des zusätzlichen RCTs in Tabelle 2-8 [26].

Die Charakteristika und Ergebnisse des SRs zu small vessel disease sind in Tabelle 2-9 [25] dargestellt, die Studiencharakteristika und -ergebnisse des zusätzlichen RCTs in Tabelle 2-10 [27,28].

wichtige Endpunkte Folgende wichtige Endpunkte wurden aus den Studien extrahiert und in den Tabellen dargestellt.

Wirksamkeit

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

Sicherheit

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

Als Evidenzgrundlage zu der Empfehlung (siehe Tabelle 2-16 bis Tabelle 2-19) wurden folgende entscheidende Endpunkte herangezogen:

**entscheidende
Endpunkte**

Wirksamkeit:

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

Sicherheit:

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

Tabelle 2-3: Results from systematic Reviews/meta-analyses comparing drug-eluting balloon angioplasty with uncoated balloon angioplasty in in-stent restenosis (part 1)

Author, year, reference number	Giacoppo 2015 [19]	Siontis 2015 [12]	Gao 2015 [23]	Goel 2015 [22]	Alfonso 2014 [16]
Titel	Treatment strategies for coronary in-stent restenosis	Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis	Efficacy of Drug-Eluting Balloons for Patients with In-Stent Restenosis	Management of Drug Eluting Stent in-Stent Restenosis	Current Treatment of In-Stent Restenosis
Sponsor	No funding	No fundig	National Nature Science fund	NR	NR
Oxman & Guyatt score	5	7	5	2	2
relevant Intervention (I)/ Products	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/ SeQuent Please,Orbus X	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please, Paccocath	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please, Paccocath	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/NR	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/NR
relevant Comparators (C)/Products	Uncoated balloon/Orbus X ¹	Uncoated balloon/NR	Uncoated balloon/NR	Uncoated balloon/NR	Uncoated balloon/NR
Study design	SR, MA, Network-MA	SR, MA, Network-MA	SR, MA	SR, MA	SR
Number of relevant RCTs/pts	5/749	5/749	5/749	3/431	5/736
Search/search date	PubMed, EMBASE, Scopus, Cochrane Library, Web of Science and ScienceDirect databases; scientific websites (www.tctmd.com , www.pconline.com , www.clinical-trials.gov , www.clinicaltrialresults.org , www.acc.org , www.heart.org , www.medscape.com), Abstracts and presentations from major cardiovascular meetings/August 10 th 2015	PubMed, the Cochrane Library Central Register of Controlled Trials, and Embase; ClinicalTrials.gov and Current Controlled Trials registries; contact with investigators of trials; hand search in reference lists/ October 31 st 2014	PubMed, MEDLINE, EMBASE, BIOS, and Web of Science; hand search in reference lists, reviews, and letters/2005 to July 2014	PubMed, MEDLINE, hand search in abstract lists and conference proceedings of major cardiology societies/June 1 st 2013	MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, conference proceedings, American College of Cardiology, the European Society of Cardiology, symposium on Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, the American heart Association, World Congress on Cardiology, no language restrictions/1995 to November 30 th , 2013
Inclusion criteria	RCTs, patients with coronary in-stent restenosis; any age, sex, ischaemic risk profile, and clinical presentation; first or recurrent instances of BMS-ISR or DES-ISR	RCTs, any type of PCI strategy for treatment of coronary ISR (BMS-ISR or DES-ISR)	RCTs or clinical trials, adult patients (>18 years) with cardiovascular ISR, intervention group allocated to DEB, control group allocated to usual care (UCB, BMS or DES).	RCTs and observational studies, data on outcomes of DES ISR, more than 25 patients included in the study	In-sent restenosis, RCTs
Mean age of patients, yrs (SD)	66 (NR) to 69 (NR)	66 (10) to 69 (10)	66 (10) to 69 (10)	NR	64 (NR) to 70 (NR)
Male, %	68 to 86 %	68 to 86 %	68 to 86 %	71 to 86 %	NR

¹ Reported in only 1 study

Author, year, reference number	Giacoppo 2015 [19]	Siontis 2015 [12]	Gao 2015 [23]	Goel 2015 [22]	Alfonso 2014 [16]
Cardiac risk factors, n studies (% patients)			NR		
Diabetes mellitus	5 RCTs: 26.9 to 62.0 %	5 RCTs: 27 to 62 %		3 RCTs: 34 to 62 %	5 RCTs: 15 to 68 %
Arterial hypertension	NR	5 RCTs: 64 to 95 %		3 RCTs: 64 to 95 %	NR
Family history CAD	NR	NR		NR	NR
Hyper-/Dyslipidemia	NR	5 RCTs: 62 to 82 %		3 RCTs: 62 to 78 %	NR
History of smoking	NR	5 RCTs: 2 to 45 %		3 RCTs: 2 to 15 %	NR
BMI, kg/m ²	NR	NR		NR	NR
Unstable angina, n (%)	2 RCTs: 3.6 to 25.2 %	NR		NR	NR
Stable angina, n (%)	5 RCTs: 61.1 to 100 % ²	5 RCTs: 50 to 96 %		NR	NR
STEMI, n (%)	NR	NR		NR	NR
Target lesion, n studies (% patients)	NR		NR	NR	NR
LAD		5 RCTs: 36 to 54 %			
LCX		5 RCTs: 16 to 44 %			
RCA		5 RCTs: 30 to 41 %			
Single-vessel disease, n studies (% patients)	NR	NR	NR	NR	NR
Multi-vessel disease, n studies (% patients)	NR	NR	NR	NR	NR
Classification of ISR ³ , n studies (% patients)		NR	NR		NR
Type I	5 RCTs: 52.1 to 66.8 %			3 RCTs: 58 to 65 %	
Type II	5 RCTs: 27.6 to 43.7 %			3 RCTs: 35 to 42 %	
Type III	4 RCTs: 1.4 to 8.0 %			NR	
Type IV	1 RCT: 4.2 %			NR	
Primary endpoints SR	target lesion revascularization; LLL at 6 to 12 mo	percent diameter stenosis at time of angiographic follow-up	LLL and MACE	target lesion revascularization (TLR) and target vessel revascularization (TVR)	NR
Follow-up (months)	6 to 12 mo	angiographic: 6 to 8 mo clinical: 6 to 60 mo	angiographic: 6 to 9 mo clinical: 6 to 60 mo	6 to 12 mo	6 to 12 mo

² silent or stable angina

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

Author, year, reference number	Giacoppo 2015 [19]	Siontis 2015 [12]	Gao 2015 [23]	Goel 2015 [22]	Alfonso 2014 [16]
Outcomes (I vs. C)					
Efficacy clinical endpoints					
AP symptom relief, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Avoidance of CABG, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Target lesion revascularization (TLR), RR (95 %CI)	0.16 (0.07 to 0.38)⁴; p<0.001; I ² =68,8 % [5 RCTs]	0.19 (0.09 to 0.39)⁴; p=NR; 61.7 % [5 RCTs]	0.27 (0.14 to 0.52); p<0.001; I ² =69 % [5 RCTs]	0.31 (0.18 to 0.55)⁴; p<0.001, I ² =17.1 % [3 RCTs]	DEB vs. UCB [%]; p-value 0 vs. 23; NR 4 vs. 42; NR 15 vs. 37; NR 22 vs. 44; NR 3 vs. 31; NR
Target vessel revascularization (TVR), RR (95 %CI)	NR	NR	NR	0.32 (0.18 to 0.58)⁴; p=NR, I ² =24.0 % [3 RCTs]	NR
Quality of life	NR	NR	NR	NR	NR
Overall mortality, RR (95 %CI)	0.37 (0.14 to 0.98)⁴; p=0.046; I ² =0 % [5 RCTs]	0.50 (0.20 to 1.23); p=NR; I ² =0 % [2 RCTs]	0.44 (0.21 to 0.96)⁴; p=0.04; I ² =0 % [5 RCTs]	0.39 (0.1 to 1.5) ⁴ ; p=0.18; I ² =0 % [3 RCTs]	DEB vs. UCB [%]; p-value 4 vs. 0; NR 0 vs. 0; NR 1 vs. 11; NR 2 vs. 5; NR 0 vs. 0; NR
Efficacy angiographic endpoints					
Late lumen loss, [mm] MD (95 %CI)	-0.49 (-0.64 to -0.35); p<0.001; I ² =64.8 %	NR	-0.50 (-0.65 to -0.35); p<0.00001; I ² =66 %	NR	DEB vs. UCB; p-value 0.03 vs. 0.74; p<0.002 0.17 vs. 0.72; sig. 0.32 vs. 0.99; NR 0.11 vs. 0.49; NR
Binary restenosis rate of target lesion, RR (95 %CI)	NR	0.13 (0.07 to 0.26)⁵; p=NR; I ² =57.0 %	0.23 (0.12 to 0.43); p<0.00001; I ² =73 %	NR	DEB vs. UCB [%]; p-value 5 vs. 43; NR 9 vs. 63; NR 17 vs. 58; NR 27 vs. 57; NR 4 vs. 32; NR

⁴ odds ratio

⁵ odds ratio

Author, year, reference number	Giacoppo 2015 [19]	Siontis 2015 [12]	Gao 2015 [23]	Goel 2015 [22]	Alfonso 2014 [16]
In-segment diameter stenosis, [mm] MD (95 %CI)	NR	-0.74 (-1.22 to -0.26)⁶; p=NR; I²=84.5 %	NR	NR	DEB vs. UCB [%]; p-value 34 vs. 58; NR 30 vs. 51; NR 38 vs. 54; NR 28 vs. 44; NR
In-segment minimum lumen diameter, [mm] MD (95 %CI)	NR	NR	NR	NR	DEB vs. UCB: p-value 2.31 vs. 1.60; NR 1.82 vs. 1.28; NR 1.75 vs. 1.10; NR 1.79 vs. 1.10; NR 1.87 vs. 1.42; NR
Safety					
MACE, RR (95 %CI)	0.20 (0.12 to 0.34)⁷; p<0.001; I²=37.7 % [5 RCTs]	NR	0.37 (0.26 to 0.54); p<0.00001; I²=44 % [5 RCTs]	0.25 (0.13 to 0.47)⁷; p<0.001; I²=31.7 %	DEB vs. UCB [%]; p-value 4 vs. 31; NR 4 vs. 42; NR 17 vs. 50; NR 24 vs. 46; NR 7 vs. 31; NR
Cardiac death, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Non-cardiac death, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Myocardial infarction, RR (95 %CI)	0.51 (0.13 to 2.08) ⁷ ; p=0.331; I ² =15.9 % [5 RCTs]	0.68 (0.26 to 1.76) ⁷ ; p=NR; I ² =0 % [3 RCTs]	1.32 (0.55 to 3.15); p=0.53; I ² =0 % [5 RCTs]	0.77 (0.12 to 5.1) ⁷ ; p=0.79; I ² =20.7 [3 RCTs]	DEB vs. UCB [%]; p-value 4 vs. 8; NR 0 vs. 0; NR 0 vs. 3; NR 2 vs. 2; NR 0 vs. 0; NR
Stroke, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Stent thrombosis, RR (95 %CI)	0.48 (0.02 to 11.06) ⁷ ; p=0.643; I ² =61.5 % [5 RCTs]	NR	0.49 (0.02 to 9.55); p=0.63; I ² =59 % [5 RCTs]	0.47 (0.02 to 10.27) ⁷ ; p=0.63; I ² =60.6 % [3 RCTs]	NR
Serious AE, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR

Significant results are in bold.

Abbreviations: AE, adverse events; AP, angina pectoris; BMI, body mass index; BMS, bare metal stent; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; DEB, drug eluting balloon; DES, drug eluting stent; C, control; CI, confidence interval; I, intervention; ISR, in-stent restenosis; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; LLL, late lumen loss; MA, meta analyses; MACE, major adverse cardiac events; MD, mean difference; mm, millimetre; mo, month; n, number; NR, not reported; PCI, percutaneous coronary intervention; pts, patients; RCA, right coronary artery; RCT, randomised controlled trial; RR, risk ratio; SD, standard deviation; sig., significant; SR, systematic review; STEMI, ST Elevation Myocardial Infarction; TLR, target lesion revascularisation; TVR, target vessel revascularisation; UCB, uncoated balloon; vs., versus; yrs, years

⁶ standardized mean difference

⁷ odds ratio

Tabelle 2-4: Results from systematic Reviews/meta-analyses comparing drug-eluting balloon angioplasty with uncoated balloon angioplasty in in-stent restenosis (part 2)

Author, year, reference number	Mamuti 2014 [14]	Piccolo 2014 [15]	Navarese 2013 [18]	Indermühle 2013 [20]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
Titel	Drug-coated balloon angioplasty for drug-eluting stent restenosis	Meta-Analysis of Randomized Trials Comparing the Effectiveness of Different Strategies for the Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis	Drug-coated balloons in treatment of in-stent restenosis	Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis	Drug-eluting balloons for coronary artery disease
Sponsor	National Natural Science Foundation, Shanghai Outstanding Young Scientists Foundation from the Shanghai Municipal Health Bureau	NR	NR	Research fellowship grant of the Swiss Science Foundation SNF, not commissioned	NR
Oxman & Guyatt score	2	6	4	6	2
relevant Intervention (I)/ Products	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please, Paccocath	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please, Paccocath	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please, Paccocath
relevant Comparators (C)/Products	Uncoated balloon/NR	Uncoated balloon/NR	Uncoated balloon/NR	Uncoated balloon/NR	Uncoated balloon/NR
Study design	SR, MA	SR, MA, Network-MA	SR, MA	SR, MA	SR, MA
Number of relevant RCTs/pts	4/518	3/431	3/268	4/513	4/539
Search/search date	MEDLINE, PubMed, EMBASE, ISI Web of Science, conference proceedings, American College of Cardiology, the European Society of Cardiology, symposium on Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, the American heart Association, review articles, editorials, internet-based sources of information, no language restrictions/ January 2005 to April 2014	MEDLINE, Cochrane Library, Scopus, websites, reference lists of relevant studies, scientific session abstracts, no language restrictions/ April 20 th , 2014	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Databases, clinicaltrials.gov, Google Scholar/NR scientific meetings of American College of Cardiology, the European Society of Cardiology, symposium on Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, the American heart Association, EuroPCR/NR no language restrictions	PubMed, MEDLINE, EMBASE, BIOS, ISI Web of Science/ from 2005 to Nov. 7 th 2012, abstract lists, conference proceedings/from 2006 to 2011, scientific meetings of American College of Cardiology, the European Society of Cardiology, symposium on Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, the American heart Association, the World Congress of Cardiology, review articles, editorials, internet based sources of information no language restrictions	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Register of Controlled Trials/ December 2012
Inclusion criteria	DES restenosis, DEB versus UCB or DES, RCTs	DES restenosis	DEB, RCTs, follow-up at least 6 months, restenosis	DEB, RCTs	RCTs, adult patients (≥ 18 years) with CAD; intervention group allocated to DEB, control group allocated to usual care (UCB, BMS or DES)

Author, year, reference number	Mamuti 2014 [14]	Piccolo 2014 [15]	Navarese 2013 [18]	Indermühle 2013 [20]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
Mean age of patients, yrs (SD)	NR	67 (NR) to 69 (NR)	NR	NR	66 (10) to 69 (10)
Male, %	NR	71 to 86 %	NR	NR	71 to 86 %
Cardiac risk factors, n studies (% patients)	NR		NR		NR
Diabetes mellitus		3 RCTs: 35 to 62 %		NR	
Arterial hypertension		NR		NR	
Family history CAD		NR		NR	
Hyper-/Dyslipidemia		NR		NR	
History of smoking		NR		NR	
BMI, kg/m ²		NR		NR	
Unstable angina, n (%)		NR		4 RCTs: NR	
Stable angina, n (%)		NR		5 RCTs: NR	
STEMI, n (%)		NR		NR	
Target lesion, n studies (% patients)	NR	NR	NR	NR	NR
LAD					
LCX					
RCA					
Single-vessel disease, n studies (% patients)	NR	3 RCTs: 58 to 67 %	NR	NR	NR
Multi-vessel disease, n studies (% patients)	NR	3 RCTs: 33 to 42 %	NR	NR	NR
Classification of ISR ⁸ , n studies (% patients)	NR		NR	NR	NR
Type I		3 RCTs: 58 to 67 %			
Type II		3 RCTs: 33 to 42 %			
Type III		NR			
Type IV		NR			
Primary endpoints SR	MACE	Diameter stenosis	All-cause mortality, myocardial infarction, TLR, binary restenosis, LLL	MACE, TLR, all-cause mortality, myocardial infarction, LLL, in-stent restenosis \geq 50 % diameter	TLR, MACE, mortality, myocardial infarction, stent thrombosis
Follow-up (months)	angiographic: 6 to 8 mo clinical: 6 to 12 mo	NR	6 to 24 mo	6 to 60 mo	angiographic: 6 to 8 mo clinical: 6 to 60 mo

⁸ ISR classified as focal (type I, \leq 10mm in length), diffuse (type II, $>$ 10mm in length), proliferative (type III, $>$ 10mm in length and extending outside the stent), or totally occluded (type IV) according to the Mehran classification [15].

Author, year, reference number	Mamuti 2014 [14]	Picollo 2014 [15]	Navarese 2013 [18]	Indermühle 2013 [20]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
Outcomes (I vs. C)					
Efficacy clinical endpoints					
AP symptom relief, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Avoidance of CABG, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Target lesion revascularization (TLR), RR (95 %CI)	0.35 (0.20 to 0.63)⁹; p<0.001; I²=NR [4 RCTs]	0.31 (0.18 to 0.55)⁹; p=NR; I²=NR [3 RCTs]	0.17 (0.08 to 0.33)⁹; p<0.001; I²=36 % [3 RCTs]	0.31 (0.15 to 0.62); p=0.001; I²=NR [4 RCTs]	0.27 (0.15 to 0.48)⁹; p<0.05; I²=NR [4 RCTs]
Target vessel revascularization (TVR), RR (95 %CI)	NR	NR	NR	NR	NR
Quality of life	NR	NR	NR	NR	NR
Overall mortality, RR (95 %CI)	0.27 (0.08 to 0.96)¹⁰; p=0.042; I²=NR [4 RCTs]	NR	0.27 (0.07 to 1.00); p=0.05; I ² =45 % [3 RCTs]	NR	0.39 (0.16 to 0.92)¹⁰; p<0.05; I²=NR [4 RCTs]
Efficacy angiographic endpoints					
Late lumen loss, [mm] MD (95 %CI)	NR	-0.45 (-0.63 to -0.27); p=NR; I²=NR	-0.61 (-0.78 to -0.45); p<0.001; I²=0 %	-0.51 (-0.69 to -0.33); p=NR; I²=53,8 %	<i>In-stent:</i> -0.61 (-0.77 to -0.46); p<0.05; I²=NR [In-stent LLL] <i>In-segment:</i> -0.55 (-0.74 to -0.35); p<0.05; I²=NR
Binary restenosis rate of target lesion, RR (95 %CI)	0.31 (0.19 to 0.51)¹⁰; p<0.001; I²=NR	0.18 (0.08 to 0.38)¹⁰; p=NR; I²=NR	0.09 (0.05 to 0.19)¹⁰; p<0.001; I²=0 %	0.26 (0.13 to 0.49); p<0.001; I²=NR	<i>In-stent:</i> 0.12 (0.06 to 0.24)¹⁰; p<0.05; I²=NR <i>In-segment:</i> 0.14 (0.06 to 0.34)¹⁰; p<0.05; I²=NR
In-segment diameter stenosis, [mm] MD (95 %CI)	NR	-18.22 (-22.83 to -13.62); p=NR; I²=NR	NR	NR	NR
In-segment minimum lumen diameter, [mm] MD (95 %CI)	NR	NR	NR	NR	0.60 (0.48 to 0.72); p<0.05; I²=NR

⁹ odds ratio

¹⁰ odds ratio

Author, year, reference number	Mamuti 2014 [14]	Picollo 2014 [15]	Navarese 2013 [18]	Indermühle 2013 [20]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
Safety					
MACE, RR (95 %CI)	0.37 (0.24 to 0.58)¹¹; p<0.001; I ² =NR [4 RCTs]	NR	NR	0.44 (0.32 to 0.60); p<0.001; I ² =NR [4 RCTs]	0.30 (0.20 to 0.44)¹¹; p<0.05; I ² =NR [4 RCTs]
Cardiac death, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Non-cardiac death, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Myocardial infarction, RR (95 %CI)	1.47 (0.25 to 8.64) ¹¹ ; p=0.67; I ² =NR [4 RCTs]	NR	0.18 (0.03 to 1.11) ¹¹ ; p=0.07; I ² =0 % [3 RCTs]	NR ⁹	0.68 (0.26 to 1.76) ¹¹ ; p=n.s.; I ² =NR [4 RCTs]
Stroke, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Stent thrombosis, RR (95 %CI)	NR	NR	NR	NR ⁹	2.96 (0.12 to 73.21) ¹¹ ; p=n.s.; I ² =NR [4 RCTs]
Serious AE, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR

Significant results are in bold.

Abbreviations: AE, adverse events; AP, angina pectoris; BMI, body mass index; BMS, bare metal stent; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; DEB, drug eluting balloon; DES, drug eluting stent; C, control; CI, confidence interval; I, intervention; ISR, in-stent restenosis; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; LLL, late lumen loss; MA, meta analyses; MACE, major adverse cardiac events; MD, mean difference; mm, millimetre; mo, month; n, number; NR, not reported; n.s., not significant; PCI, percutaneous coronary intervention; pts, patients; RCA, right coronary artery; RCT, randomised controlled trial; RR, risk ratio; SD, standard deviation; SR, systematic review; STEMI, ST Elevation Myocardial Infarction; TLR, target lesion revascularisation; TVR, target vessel revascularisation; UCB, uncoated balloon; vs., versus; yrs, years

¹¹ odds ratio

Tabelle 2-5: Results from systematic Reviews/meta-analyses comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stent in in-stent restenosis (part 1)

Author, year, reference number	Giacoppo 2015 [19]	Siontis 2015 [12]	Gao 2015 [23]	Goel 2015 [22]	Mamuti 2015 [13]	Alfonso 2014 [16]
Titel	Treatment strategies for coronary in-stent restenosis	Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis	Efficacy of Drug-Eluting Balloons for Patients with In-Stent Restenosis	Management of Drug Eluting Stent in-Stent Restenosis	Comparison of drug-eluting balloon versus drug-eluting stent in patients with in-stent restenosis: Insight from randomized controlled trials	Current Treatment of In-Stent Restenosis
Sponsor	No funding	No fundig	National Nature Science fund	NR	National Natural Science Foundation, Shanghai Outstanding Young Scientis Foundation from the Shanghai Municipal Health Bureau	NR
Oxman & Guyatt score	5	7	5	2	2	2
relevant Intervention (I)/ Products	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please, Paccocath	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/NR	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/Sequent Please	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/NR
relevant Comparators (C)/Products	Paclitaxel-eluting stent/ TAXUS Liberte, Everolimus-eluting stent/XIENCE V or XIENCE Prime	Paclitaxel-eluting stent/TAXUS Liberte, Everolimus-eluting stent/XIENCE	Paclitaxel-eluting stent/TAXUS Liberte, Everolimus-eluting stent/XIENCE Prime	Drug-eluting stent/NR	Drug-eluting stent/Taxus liberte, Xience Prime	Drug-eluting stent/NR
Study design	SR, MA, Network-MA	SR, MA, Network-MA	SR, MA,	SR, MA	SR, MA	SR
Number of relevant RCTs/pts	6/1160	5/1111	4/803	1/268	4/803	4/803
Search/search date	PubMed, EMBASE, Scopus, Cochrane Library, Web of Science and ScienceDirect databases; scientific websites (www.tctmd.com, www.pcronline.com, www.clinical-trials.gov, www.clinicaltrialresults.org, www.acc.org, www.heart.org, www.medscape.com), Abstracts and presentations from major cardiovascular meetings/ August 10 th 2015	PubMed, the Cochrane Library Central Register of Controlled Trials, and Embase; ClinicalTrials.gov and Current Controlled Trials registries; contact with investigators of trials; reference lists/October 31 st 2014	PubMed, MEDLINE, EMBASE, BIOS, and Web of Science; hand search in reference lists, reviews, and letters/ 2005 to July 2014	PubMed, MEDLINE, hand search in abstract lists and conference proceedings of major cardiology societies/ June 1 st 2013	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, review articles, editorials, internet-based sources of information, no language restrictions/ January 2005 to February 2014	MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, conference proceedings, American College of Cardiology, the European Society of Cardiology, symposium on Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, the American heart Association, World Congress on Cardiology, no language restrictions/1995 to November 30 th , 2013

Author, year, reference number	Giacoppo 2015 [19]	Siontis 2015 [12]	Gao 2015 [23]	Goel 2015 [22]	Mamuti 2015 [13]	Alfonso 2014 [16]
Inclusion criteria	RCTs, patients with coronary in-stent restenosis; any age, sex, ischaemic risk profile, and clinical presentation; first or recurrent instances of BMS-ISR or DES-ISR	RCTs, any type of PCI strategy for treatment of coronary ISR (BMS-ISR or DES-ISR)	RCTs or clinical trials, adult patients (>18 years) with cardiovascular ISR, intervention group allocated to DEB, control group allocated to usual care (UCB, BMS or DES).	RCTs and observational studies, data on outcomes of DES ISR, more than 25 patients included in the study	In-stent restenosis, DEB versus DES, RCT	In-stent restenosis, RCT
Mean age of patients, yrs (SD)	62 (NR) to 68 (NR)	62 (9) to 68 (10)	62 (9) to 68 (10)	NR	62 (9) to 69 (10)	62 (NR) to 69 (NR)
Male, n (%)	71.6 to 86.8 %	72 to 87 %	74 to 87 %	72 %	73 to 87 %	NR
Cardiac risk factors, n studies (% patients)			NR			
Diabetes mellitus	6 studies: 14.0 to 45.6 %	5 studies: 26 to 43 %		1 study: 44 %	4 studies: 20 to 47 %	4 studies: 20 to 47 %
Arterial hypertension	NR	5 studies: 64 to 82 %		1 study: 77 %	4 studies: (69) to (83) %	NR
Family history CAD	NR	NR		NR	NR	NR
Hyper-/Dyslipidemia	NR	5 studies: 32 to 79 %		1 study: 79 %	4 studies: 35 to 79 %	NR
History of smoking	NR	5 studies: 13 to 67 %		1 study: 12 %	4 studies: 11 to 75 %	NR
BMI, kg/m ²	NR	NR		NR	NR	NR
Unstable angina, n (%)	5 studies: 20.0 to 60.9 %	NR		NR	NR	NR
Stable angina, n (%)	6 studies: 39.1 to 80.3 %	5 studies: 37 to 82 %		NR	NR	NR
STEMI, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Target lesion, n studies (% patients)	NR		NR	NR	NR	NR
LAD		5 studies: 37 to 50 %				
LCX		5 studies: 16 to 43 %				
RCA		5 studies: 28 to 43 %				
Single-vessel disease, n studies (% patients)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Multi-vessel disease, n studies (% patients)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Classification of ISR ¹² , n studies (% patients)		NR	NR		NR	NR
Type I	6 studies: 34.0 to 64.8 %			1 study: 58 %		
Type II	6 studies: 19.5 to 46.0 %			1 study: 42 %		

¹² ISR classified as focal (type I, ≤10mm in length), diffuse (type II, >10mm in length), proliferative (type III, >10mm in length and extending outside the stent), or totally occluded (type IV) according to the Mehran classification [15].

Author, year, reference number	Giacoppo 2015 [19]	Siontis 2015 [12]	Gao 2015 [23]	Goel 2015 [22]	Mamuti 2015 [13]	Alfonso 214 [16]
Type III	4 studies: 1.4 to 19,9 %			NR		
Type IV	3 studies: 1.8 to 4.2 %			NR		
Primary endpoint SR	target lesion revascularisation; LLL	percent diameter stenosis at time of angiographic follow-up	LLL and MACE	target lesion revascularization (TLR) and target vessel revascularization (TVR)	MACE	NR
Follow-up (months)	6 to 12 mo	angiographic: 6 -9 mo clinical: 12 mo	angiographic: 6 to 9 mo clinical: 12 mo	6 to 12 mo	6 to 12 mo	6 to 12 mo
Outcomes (I vs. C)						
Efficacy clinical endpoints						
AP symptom relief, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Avoidance of CABG, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Target lesion revascularization (TLR), RR (95 %CI)	1.49 (0.77 to 2.94) ¹³ ; p=0.234; I ² =54.6 % [6 RCTs]	vs. PES: 0.87 (0.38 to 2.04) ¹³ ; p=NR; I ² =64.9 % [3 RCTs] vs. EES: 3.45 (1.54 to 7.69) ¹³ ; p=NR; I ² =0 % [2 RCTs]	1.25 (0.62 to 2.51); p=0.53; I ² =58 % [4 RCTs]	1.83 (0.95 to 3.52) ¹³ ; p=NR; I ² =n.a. [1 RCT]	1.35 (0.93 to 1.96); p=0.12; I ² =59.1 % [4 RCTs]	DEB vs. DES [%]; p-value 6 vs. 15; NR 22 vs. 44; NR 6 vs. 1; NR 15 vs. 10; NR
Target vessel revascularization (TVR), RR (95 %CI)	NR	NR	NR	1.62 (0.88 to 2.98) ¹³ ; p=NR; I ² =n.a. [1 RCT]	NR	NR
Quality of life	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Overall mortality, RR (95 %CI)	0.70 (0.32 to 1.56) ¹³ ; p=0.387; I ² =0 % [6 RCTs]	vs. PES: 0.47 (0.16 to 1.33) ¹³ ; p=NR; I ² =0 % [3 RCTs] vs. EES: 0.53 (0.05 to 5.69) ¹³ ; p=NR; I ² =55.2 % [2 RCTs]	0.70 (0.21 to 2.34); p=0.57; I ² =27 % [4 RCTs]	0.45 (0.11 to 1.85) ¹³ ; p=0.27; I ² =n.a. [1 RCT]	0.81 (0.36 to 1.85); p=0.62; I ² =26.7 % [4 RCTs]	DEB vs. DES [%]; p-value 2 vs. 0; NR 2 vs. 5; NR 4 vs. 0; NR 0 vs. 2; NR
Efficacy angiographic endpoints						
Late lumen loss, [mm] MD (95 %CI)	0.02 (-0.07 to 0.11); p=0.682; I ² =68.9 %	NR	-0.04 (-0.18 to 0.10); p=0.55; I ² =67 %	NR	-0.06 (-0.30 to 0.18); p=0.63; I ² =NR	DEB vs. DES; p-value 0.17 vs. 0.36; p=0.03 0.14 vs. 0.04; NR 0.46 vs. 0.55; NR
Binary restenosis rate of target lesion, RR (95 %CI)	NR	vs. PES: 0.76 (0.38 to 1.51) ¹³ ; p=NR; 57.8 % vs. EES: 1.96 (1.08 to 3.57) ¹³ ; p=NR; 0 %	0.94 (0.60 to 1.46); p=0.78; I ² =39 %	NR	0.93 (0.70 to 1.26); p=0.65; I ² =53.2 %	DEB vs. DES [%]; p-value 4 vs. 12; NR 27 vs. 24; NR 9 vs. 5; n.s. 19 vs. 24; NR

¹³ odds ratio

Author, year, reference number	Giacoppo 2015 [19]	Siontis 2015 [12]	Gao 2015 [23]	Goel 2015 [22]	Mamuti 2015 [13]	Alfonso 2014 [16]
In-segment diameter stenosis, MD (95 %CI)	NR	vs. PES: -0.07 (-0.24 to 0.11) ¹⁴ ; p=NR; 0 % vs. EES: 0.47 (0.15 to 0.79) ¹⁴ ; p=NR; 63.3 %	NR	NR	NR	DEB vs. DES [%]; p-value 29 vs. 34; n.s. 38 vs. 37; NR 24 vs. 13; NR 29 vs. 31; NR
In-segment minimum lumen diameter, mm MD (95 %CI)	NR	NR	NR	NR	NR	DEB vs. DES [%]; p-value 2.08 vs. 2.11; n.s. 1.79 vs. 1.82; NR 2.03 vs. 2.44; p<0.001 1.80 vs. 1.76; NR
Safety						
MACE, RR (95 %CI)	1.22 (0.73 to 2.04) ¹⁵ ; p=0.440; I ² =49.6 % [5 RCTs]	NR	0.97 (0.64 to 1.48); p=0.89; I ² =33 % [4 RCTs]	1.26 (0.70 to 2.27) ¹⁵ ; p=0.45; I ² =n.a. [1 RCT]	1.04 (0.78 to 1.39); p=0.80; I ² =47.5 % [4 RCTs]	DEB vs. DES [%]; p-value 8 vs. 17; NR 24 vs. 19; NR 8 vs. 6; NR 17 vs. 16; NR
Cardiac death, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Non-cardiac death, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Myocardial infarction, RR (95 %CI)	0.57 (0.28 to 1.17) ¹⁶ ; p=0.128; I ² =0 % [6 RCTs]	vs. PES: 0.63 (0.24 to 1.62) ¹⁶ ; p=NR; 0 % [3 RCTs] vs. EES: 1.32 (0.39 to 4.47) ¹⁶ ; p=NR; 15.9 % [2 RCTs]	0.66 (0.30 to 1.44); p=0.30; I ² =0 % [4 RCTs]	no difference	0.66 (0.31 to 1.42); p=0.29; I ² =0 % [4 RCTs]	DEB vs. DES [%]; p-value 0 vs. 2; NR 2 vs. 2; NR 3 vs. 4; NR 4 vs. 7; NR
Stroke, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stent thrombosis, RR (95 %CI)	1.28 (0.30 to 5.26) ¹⁶ ; p=0.980; I ² =0 % [6 RCTs]	NR	1.86 (0.32 to 10.66); p=0.49; I ² =0 % [4 RCTs]	0.93 (0.05 to 14.2) ¹⁶ ; p=0.05; I ² =n.a. [1 RCT]	NR	NR
Serious AE, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Significant results are in bold.

Abbreviations: AE, adverse events; AP, angina pectoris; BMI, body mass index; BMS, bare metal stent; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; DEB, drug eluting balloon; DES, drug eluting stent; C, control; CI, confidence interval; I, intervention; ISR, in-stent restenosis; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; LLL, late lumen loss; MA, meta analyses; MACE, major adverse cardiac events; MD, mean difference; mm, millimetre; mo, month; n, number; n.a., not applicable; NR, not reported; n.s., not significant; PCI, percutaneous coronary intervention; pts, patients; RCA, right coronary artery; RCT, randomised controlled trial; RR, risk ratio; SD, standard deviation; SR, systematic review; STEMI, ST Elevation Myocardial Infarction; TLR, target lesion revascularisation; TVR, target vessel revascularisation; UCB, uncoated balloon; vs., versus; yrs, years

¹⁴ standardized mean difference

¹⁵ odds ratio

¹⁶ odds ratio

Tabelle 2-6: Results from systematic Reviews/meta-analyses comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stent in in-stent restenosis (part 2)

Author, year, reference number	Mamuti 2014 [14]	Piccolo 2014 [15]	Navarese 2013 [18]	Indermühle 2013 [20]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
Titel	Drug-coated balloon angioplasty for drug-eluting stent restenosis	Meta-Analysis of Randomized Trials Comparing the Effectiveness of Different Strategies for the Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis	Drug-coated balloons in treatment of in-stent restenosis	Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis	Drug-eluting balloons for coronary artery disease
Sponsor	National Natural Science Foundation, Shanghai Outstanding Young Scientists Foundation, Shanghai Municipal Health Bureau	NR	NR	Research fellowship grant of the Swiss Science Foundation SNF, not commissioned	NR
Oxman & Guyatt score	2	6	4	6	2
relevant Intervention (I)/ Products	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please, Paccocath	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please, Paccocath	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent Please, Paccocath
relevant Comparators (C)/Products	Drug-eluting stent/NR	Drug-eluting stent/ Taxus liberte, Taxus Express	Drug-eluting stent/ Taxus liberte	Drug-eluting stent/ Taxus liberte	Drug-eluting stent/ Taxus liberte
Study design	SR, MA	SR, MA	SR, MA	SR, MA	SR, MA
Number of relevant RCTs/pts	2/483	2/483	1/131	2/NR	2/399
Search/search date	MEDLINE, PubMed, EMBASE, ISI Web of Science, conference proceedings, American College of Cardiology, the European Society of Cardiology, symposium on Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, the American heart Association, review articles, editorials, internet-based sources of information, no language restrictions/ January 2005 to April 2014	MEDLINE, Cochrane Library, Scopus, websites, reference lists of relevant studies, scientific session abstracts, no language restrictions/ April 20 th , 2014	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Databases, clinicaltrials.gov, Google Scholar/NR scientific meetings of American College of Cardiology, the European Society of Cardiology, symposium on Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, the American heart Association, EuroPCR/NR no language restrictions	PubMed, MEDLINE, EMBASE, BIOS, ISI Web of Science/ from 2005 to Nov. 7 th 2012, abstract lists, conference proceedings/from 2006 to 2011, scientific meetings of American College of Cardiology, the European Society of Cardiology, symposium on Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, the American heart Association, the World Congress of Cardiology, review articles, editorials, internet based sources of information no language restrictions	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Register of Controlled Trials/ December 2012
Inclusion criteria	DES restenosis, DEB versus UCB or DES, RCT	DES restenosis	DEB, RCT, follow-up at least 6 months, restenosis	DEB, RCTs	RCTs, adult patients (≥ 18 years) with CAD; intervention group allocated to DEB, control group allocated to usual care (UCB, BMS or DES)
Mean age of patients, yrs (SD)	NR	62 (NR) to 67 (NR)	NR	NR	65 (9) to 68 (10)

Author, year, reference number	Mamuti 2014 [14]	Piccolo 2014 [15]	Navarese 2013 [18]	Indermühle 2013 [20]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
Male, n (%)	NR	71 to 87 %	NR	NR	72 to 75 %
Cardiac risk factors, n studies (% patients)	NR		NR		NR
Diabetes mellitus		2 RCTs: 38 to 42 %		NR	
Arterial hypertension		NR		NR	
Family history CAD		NR		NR	
Hyper-/Dyslipidemia		NR		NR	
History of smoking		NR		NR	
BMI, kg/m ²		NR		NR	
Unstable angina, n (%)		NR		2 RCTs: NR	
Stable angina, n (%)		NR		2 RCTs: NR	
STEMI, n (%)		NR		NR	
Target lesion, n studies (% patients)	NR	NR	NR	NR	NR
LAD					
LCX					
RCA					
Single-vessel disease, n studies (% patients)	NR	2 RCTs: 63 to 67 %	NR	NR	NR
Multi-vessel disease, n studies (% patients)	NR	2 RCTs: 33 to 37 %	NR	NR	NR
Classification of ISR ¹⁷ , n studies (% patients)	NR		NR	NR	NR
Type I		2 RCTs: 63 to 67 %			
Type II		2 RCTs: 33 to 37 %			
Type III		NR			
Type IV		NR			
Primary endpoint SR	MACE	Diameter stenosis	All-cause mortality, myocardial infarction, TLR, binary restenosis, LLL	MACE, TLR, all-cause mortality, myocardial infarction, LLL, in-stent restenosis \geq 50 % diameter	TLR, MACE, mortality, myocardial infarction, stent thrombosis
Follow-up (months)	6 to 12 mo	NR	12 mo	6 to 12 mo	angiographic: 6 to 8 mo clinical: 12 mo

¹⁷ ISR classified as focal (type I, \leq 10mm in length), diffuse (type II, >10mm in length), proliferative (type III, >10mm in length and extending outside the stent), or totally occluded (type IV) according to the Mehran classification [15].

Author, year, reference number	Mamuti 2014 [14]	Piccolo 2014 [15]	Navarese 2013 [18]	Indermühle 2013 [20]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
Outcomes (I vs. C)					
Efficacy clinical endpoints					
AP symptom relief, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Avoidance of CABG, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Target lesion revascularization (TLR), RR (95 %CI)	1.51 (0.99 to 2.30) ¹⁸ ; p=0.057; I ² =NR [2 RCTs]	1.69 (1.01 to 2.81) ¹⁸ ; p=NR; I ² =NR [2 RCTs]	0.35 (0.11 to 1.20) ¹⁸ ; p=NR; I ² =n.a. [1 RCT]	0.89 (0.21 to 3.67); p=0.867; I ² =NR [2 RCTs]	0.89 (0.17 to 4.52) ¹⁸ ; p=n.s.; I ² =NR [2 RCTs]
Target vessel revascularization (TVR), RR (95 %CI)	NR	NR	NR	NR	NR
Quality of life	NR	NR	NR	NR	NR
Overall mortality, RR (95 %CI)	0.41 (0.12 to 1.42) ¹⁸ ; p=0.16; I ² =NR [2 RCTs]	NR	0.65 (0.10 to 4.00) ¹⁸ ; p=NR; I ² =n.a. [1 RCT]	NR ⁹	0.53 (0.17 to 1.60) ¹⁸ ; p=n.s.; I ² =NR [2 RCTs]
Efficacy angiographic endpoints					
Late lumen loss, [mm] MD (95 %CI)	NR	-0.01 (-0.12 to 0.09); p=NR; I ² =NR	-0.26 (-0.46 to -0.06); p=NR; I ² =n.a.	-0.11 (-0.39 to 0.18); p=NR; I ² =82 %	<i>In-stent:</i> -0.26 (-0.45 to -0.07); p<0.05; I ² =n.a. <i>In-segment:</i> -0.08 (-0.32 to 0.15); p=n.s.; I ² =NR [in -segment LLL]
Binary restenosis rate of target lesion, RR (95 %CI)	1.01 (0.72 to 1.40) ¹⁹ ; p=0.96; I ² =NR	1.01 (0.65 to 1.55) ¹⁹ ; p=NR; I ² =NR	0.37 (0.11 to 1.26) ¹⁹ ; p=NR; I ² =n.a.	0.69 (0.22 to 2.14); p=0.520; I ² =NR	<i>In-stent:</i> 0.35 (0.11 to 1.20) ¹⁹ ; p=n.s.; I ² =n.a. <i>In-segment:</i> 0.63 (0.17 to 2.42) ¹⁹ ; p=n.s.; I ² =NR
In-segment diameter stenosis, [mm] MD (95 %CI)	NR	-0.25 (-4.29 to 3.79); p=NR; I ² =NR	NR	NR	NR
In-segment minimum lumen diameter, [mm] MD (95 %CI)	NR	NR	NR	NR	0.01 (-0.14 to 0.15); p=n.s.; I ² =NR

¹⁸ odds ratio

¹⁹ odds ratio

Author, year, reference number	Mamuti 2014 [14]	Piccolo 2014 [15]	Navarese 2013 [18]	Indermühle 2013 [20]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
Safety					
MACE, RR (95 %CI)	1.12 (0.80 to 1.56) ¹⁹ ; p=0.52; I ² =NR [2 RCTs]	NR	NR	0.77 (0.27 to 2.18); p=0.624; I ² =NR [2 RCTs]	0.80 (0.26 to 2.46) ¹⁹ ; p=n.s.; I ² =NR [2 RCTs]
Cardiac death, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Non-cardiac death, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Myocardial infarction, RR (95 %CI)	0.68 (0.26 to 1.76) ²⁰ ; p=0.42; I ² =NR [2 RCTs]	NR	0.32 (0.01 to 8.08) ²⁰ ; p=NR; I ² =n.a.[1 RCT]	NR	0.77 (0.18 to 3.26) ²⁰ ; p=n.s.; I ² =NR [2 RCTs]
Stroke, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Stent thrombosis, RR (95 %CI)	NR	NR	NR	NR	0.96 (0.06 to 15.44) ²⁰ ; p=n.s.; I ² =NR
Serious AE, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR

Significant results are in bold.

Abbreviations: AE, adverse events; AP, angina pectoris; BMI, body mass index; BMS, bare metal stent; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; DEB, drug eluting balloon; DES, drug eluting stent; C, control; CI, confidence interval; I, intervention; ISR, in-stent restenosis; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; LLL, late lumen loss; MA, meta analyses; MACE, major adverse cardiac events; MD, mean difference; mm, millimetre; mo, month; n, number; n.a., not applicable; NR, not reported; n.s., not significant; PCI, percutaneous coronary intervention; pts, patients; RCA, right coronary artery; RCT, randomised controlled trial; RR, risk ratio; SD, standard deviation; SR, systematic review; STEMI, ST Elevation Myocardial Infarction; TLR, target lesion revascularisation; TVR, target vessel revascularisation; UCB, uncoated balloon; vs., versus; yrs, years

²⁰ odds ratio

Tabelle 2-7: Results from systematic Reviews/meta-analyses comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stents in de-novo lesions

Author, year, reference number	Fröhlich 2013 [24]	Zhang 2013 [25]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
Titel	Drug eluting balloons for de novo coronary lesions	Drug-Eluting Balloons for De Novo Coronary Artery Disease	Drug-eluting balloons for coronary artery disease
Sponsor	NR	NR	NR
Oxman & Guyatt score	5	5	2
relevant Intervention (I)/ Products	Drug-eluting balloon (Paclitaxel) ± BMS/ DIOR 1 st and 2 nd generation, Coroflex DEBlue, SeQuent Please + PERFECT Stent, IN.PACT Falcon, GENIE Acrostak	Drug-eluting balloon (Paclitaxel) ± BMS/ IN.PACT, DIOR 1 st and 2 nd generation, Elutax, SeQuent Please	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/ DIOR 1 st generation
relevant Comparators (C)/ Products	Drug-eluting stent/Taxus, Cypher	Drug-eluting stent/Taxus, Xience, Cypher	Drug-eluting stent/Taxus Liberte
Study design	SR, MA	SR, MA	SR, MA
Number of relevant included studies/pts	7/NR	7/1267	1/60
Search/search date	MEDLINE, EMBASE, BIOS, ISI Web of Science, abstract lists, conference proceedings, review articles, internet-based sources, reference lists, no language restrictions/December 28 th 2012	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, no language restrictions/December 2012	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Register of Controlled Trials/December 2012
Inclusion criteria	Drug eluting balloon vs. comparator treatment, RCT, studies published 2005 or later	De novo coronary artery lesions, DEB ± BMS, RCT, ITT-analysis, angiographic or clinical outcome data during 1-year follow-up	RCTs, adult patients (≥ 18 years) with CAD; intervention group allocated to DEB, control group allocated to usual care (UCB, BMS or DES)
Mean age of patients, yrs (SD)	NR	59 (10) to 68 (9)	68 (9)
Male, %	NR	NR	77 %
Cardiac risk factors, n studies (% patients)			NR
Diabetes mellitus	at least 1 RCT ²¹ : NR	6 RCTs: 5 to 100 %	
Arterial hypertension	NR	NR	
Family history CAD	NR	NR	
Hyper-/Dyslipidemia	NR	NR	
History of smoking	NR	NR	
BMI, kg/m ²	NR	NR	

²¹ Definite for 1 study, unclear for the other studies.

Author, year, reference number	Fröhlich 2013 [24]	Zhang 2013 [25]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
Unstable angina, n (%)	4 RCTs: NR	NR	
Stable angina, n (%)	7 RCTs: NR	NR	
STEMI, n (%)	1 RCT: 100 %	1 RCT: 100 %	
Target lesion, n studies (% patients)	NR	NR	NR
LAD			
LCX			
RCA			
Single-vessel disease, n studies (% patients)	NR	At least 5 RCTs: NR	NR
Multi-vessel disease, n studies (% patients)	NR	NR	NR
Primary endpoint SR	NR	In-segment diameter stenosis, MACE	TLR, MACE, mortality, myocardial infarction, stent thrombosis
Follow-up (months)	6 to 12 mo	angiographic: 6 to 9 mo clinical: 6 to 12 mo	angiographic: 6 mo clinical: 9 mo
Outcomes (I vs. C)			
Efficacy clinical endpoints			
AP symptom relief, n (%)	NR	NR	NR
Avoidance of CABG, n (%)	NR	NR	NR
Target lesion revascularization (TLR), RR (95 %CI)	1.53 (0.90 to 2.59); p=0.117; I ² =53 % [7 RCTs]	1.86 (1.25 to 2.75); p=0.002 ; I ² =50 % [7 RCTs]	4.11 (0.98 to 17.23) ²² ; p=NR; I ² =n.a. [1 RCT]
Quality of life	NR	NR	NR
Overall mortality, RR (95 %CI)	1.42 (0.41 to 4.85); p=0.579; I ² =0 % [6 RCTs]	1.77 (0.35 to 8.89); p=0.49; I ² =0 % [5 RCTs]	1.04 (0.06 to 17.43) ²² ; p=NR; I ² =n.a. [1 RCT]
Efficacy angiographic endpoints			
Late lumen loss, [mm] MD (95 %CI)	0.15 (-0.06 to 0.36); p=0.162; I ² =82 %	NR	NR
Binary restenosis rate of target lesion, RR (95 %CI)	1.61 (0.67 to 3.85); p=0.286; I ² =66 %	1.56 (0.78 to 3.13); p=0.21; I ² =54 %	NR

²² odds ratio

Author, year, reference number	Fröhlich 2013 [24]	Zhang 2013 [25]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
In-segment diameter stenosis, [mm] MD (95 %CI)	NR	10.64 (2.41 to 18.87); p=0.01; I²=77 % <i>simple de novo lesions:</i> 16.70 (9.49 to 23.91); p<0.0001; I²=n.a. <i>bifurcation lesions:</i> 8.70 (1.15 to 16.25), p=0.02; I²=n.a.	NR
In-segment minimum lumen diameter, [mm] MD (95 %CI)	NR	-0.36 (-0.66 to -0.06); p=0.02; I ² =83 %	NR
Safety			
MACE, RR (95 %CI)	1.23 (0.72 to 2.11); p=0.750; I ² =45 % [6 RCTs]	1.54 (0.91 to 2.61); p=0.11; I ² =54 % [6 RCTs] <i>simple de novo lesions:</i> 1.87 (1.33 to 2.63); p=0.0003; I²=38 % <i>bifurcation lesions:</i> 1.33 (0.51 to 3.49), p=0.56; I ² =n.a.	3.47 (0.94 to 12.85) ²² ; p=NR; I ² =n.a. [1 RCT]
Cardiac death, n (%)	NR	NR	NR
Non-cardiac death, n (%)	NR	NR	NR
Myocardial infarction, RR (95 %CI)	1.45 (0.35 to 6.06); p=0.579; I ² =56 % [6 RCTs]	NR	NR
Stroke, n (%)	NR	NR	NR
Stent thrombosis, RR (95 %CI)	1.22 (0.22 to 6.76); p=0.819; I ² =0 % [4 RCTs]	NR	NR
Serious AE, n (%)	NR	NR	NR

Significant results are in bold.

Abbreviations: AE, adverse events; AP, angina pectoris; BMI, body mass index; BMS, bare metal stent; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; DEB, drug eluting balloon; DES, drug eluting stent; C, control; CI, confidence interval; I, intervention; ISR, in-stent restenosis; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; LLL, late lumen loss; MA, meta analyses; MACE, major adverse cardiac events; MD, mean difference; mm, millimetre; mo, month; n, number; n.a., not applicable; NR, not reported; PCI, percutaneous coronary intervention; pts, patients; RCA, right coronary artery; RCT, randomised controlled trial; RR, risk ratio; SD, standard deviation; SR, systematic review; STEMI, ST Elevation Myocardial Infarction; TLR, target lesion revascularisation; TVR, target vessel revascularisation; UCB, uncoated balloon; vs., versus; yrs, years

Tabelle 2-8: Results from randomised controlled trials comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stent in de-novo lesions

Author, year, reference number	López Mínguez 2014 [26]
Country	Spain
Sponsor	Asociación Sociedad Extremeña de Cardiología and B. Braun Surgical S.A. Spain
Intervention (I)/Product	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/SeQuent® Please (B. Braun, Melsungen, Germany)
Comparator (C)/Product	Everolimus-eluting stent (EES)/XIENCE V® (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA)
Study design	multicenter, open-label RCT, 3 centers, 2 study arms (DEB vs. EES)
Number of pts	108 DEB (I) 52 pts EES (C) 56 pts
Inclusion criteria	pts with stable or unstable angina or silent ischaemia, scheduled to undergo PCI for de novo coronary artery lesions (stenosis >50 % and <100 %) located at the level of a bifurcation, with an MB diameter ≥2.5 mm and lesion length <32 mm and an SB diameter of ≥2.0 mm.
Mean age of patients (yrs)	I 63.9 (11.2) vs. C 65.6 (11.1), p=0.438
Male, n (%)	I 33 (63.5) vs. C 37 (66.1), p=0.882
Cardiac risk factors, n (%)	I vs. C
Diabetes mellitus	14 (26.9) vs. 20 (35.7), p=0.359
Arterial hypertension	32 (61.5) vs. 35 (62.5), p=0.979
Family history CAD	NR
Hyper-/Dyslipidemia	36 (69.2) vs. 33 (58.2), p=0.208
History of smoking	25 (48.1) vs. 29 (51.8), p=0.775
BMI, kg/m ²	NR
Unstable angina, n (%)	NR
Stable angina, n (%)	NR
Target lesion, n (%)	I vs. C, p=0.799
LAD	32 (61.5) vs. 37 (66.1)
LCX	15 (28.8) vs. 13 (23.2)
RCA	5 (9.6) vs. 6 (10.7)
Single-vessel disease, n (%)	NR
Multi-vessel disease, n (%)	NR
Primary endpoint	in-segment LLL in the main branch and side branch at angiographic follow-up at 9 months
Follow-up (months)	angiographic follow-up at 9 months clinical follow-up at 24 months
Loss to follow-up, n (%)	for angiographic outcomes at 9 mo: I 9 (17.3) vs. C 13 (23.2) for clinical outcomes at 24 mo: I 0 vs. C 0
Outcomes (I vs. C)	
Efficacy clinical endpoints	
AP symptom relief, n (%)	NR
Avoidance of CABG, n (%)	NR
Target lesion revascularization (TLR), n (%)	8 (15.4) vs. 2 (3.6), p=0.045
Target vessel revascularization (TVR), n (%)	9 (17.3) vs. 2 (3.6), p=0.018
Quality of life	NR
Overall mortality, n (%)	0 vs. 0, p=1.0

Author, year, reference number	López Mínguez 2014 [26]
Efficacy angiographic endpoints	
Late lumen loss, [mm] MD (SD)	<i>main branch</i> : 0.31 (0.48) vs. 0.16 (0.38), p=0.150 <i>side branch</i> : -0.04 (0.64) vs. -0.03 (0.51), p=0.983
Binary restenosis rate of target lesion, n (%)	9 (17.3) vs. 3 (5.4), p=0.048
Safety	
MACE, n (%)	9 (17.3) vs. 4 (7.1), p=0.105
Cardiac death, n (%)	NR
Non-cardiac death, n (%)	NR
Myocardial infarction, n (%)	<i>non-fatal</i> : 2 (3.8) vs. 2 (3.6), p=1.0
Stroke, n (%)	1 (0.9) vs. 1 (1.9), p=0.477
Stent thrombosis, n (%)	1 (1.9) vs. 1 (1.8), p=0.958
Serious AE, n (%)	NR

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

Abbreviations: AE, adverse events; AP, angina pectoris; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; DEB, drug eluting balloon; C, control; I, intervention; EES, Everolimus eluting stent; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; LLL, late lumen loss; MACE, major adverse cardiac events; MD, mean difference; mm, millimetre; mo, month; n, number; NR, not reported; PCI, percutaneous coronary intervention; RCA, right coronary artery; RCT, randomised controlled trial; SD, standard deviation; STEMI, ST Elevation Myocardial Infarction; TLR, target lesion revascularisation; TVR, target vessel revascularisation; vs., versus; yrs, years

Tabelle 2-9: Results from systematic reviews/meta-analyses comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stents in small coronary vessels

Author, year, reference number	Zhang 2013 [25] ²³
Titel	Drug-Eluting Balloons for De Novo Coronary Artery Disease
Sponsor	NR
Oxman & Guyatt score	5
relevant Intervention (I)/Products	Drug-eluting balloon (Paclitaxel) ± BMS/IN.PACT and DIOR 1 st
relevant Comparators (C)/Products	Drug-eluting stent/Taxus
Study design	SR, MA
Number of relevant included studies/pts	2/242
Search/search date	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, no language restrictions/December 2012
Inclusion criteria	De novo coronary artery lesions, DEB ± BMS, RCT, ITT-analysis, angiographic or clinical outcome data during 1-year follow-up
Mean age of patients, yrs (SD)	65 (9) to 68 (9)
Male, %	NR
Cardiac risk factors, n studies (% patients)	
Diabetes mellitus	2 RCTs: 41 to 42 %
Arterial hypertension	NR
Family history CAD	NR
Hyper-/Dyslipidemia	NR
History of smoking	NR
BMI, kg/m ²	NR
Unstable angina, n (%)	NR
Stable angina, n (%)	NR
STEMI, n (%)	0 RCTs (0 %)

²³ subgroup analysis for small coronary artery lesions

Author, year, reference number	Zhang 2013 [25] ²⁴
Target lesion, n studies (% patients)	NR
LAD	
LCX	
RCA	
Single-vessel disease, n studies (% patients)	NR
Multi-vessel disease, n studies (% patients)	NR
Primary endpoint SR	In-segment diameter stenosis, MACE
Follow-up (months)	angiographic: 6 mo clinical: 6 to 9 mo
Outcomes (I vs. C)	
Efficacy clinical endpoints	
AP symptom relief, n (%)	NR
Avoidance of CABG, n (%)	NR
Target lesion revascularization (TLR), RR (95 %CI)	NR
Quality of life	NR
Overall mortality, RR (95 %CI)	NR
Efficacy angiographic endpoints	
Late lumen loss, mm (95 %CI)	NR
Binary restenosis rate of target lesion, RR (95 %CI)	NR
In-segment diameter stenosis, [mm] MD (95 %CI)	9.33 (-7.81 to 26.47); p=0.29; I ² =82 %
In-segment minimum lumen diameter, [mm] MD (95 %CI)	
Safety	
MACE, RR (95 %CI)	1.21 (0.30 to 4.94); p=0.79; I ² =79 % [2 RCTs]
Cardiac death, n (%)	NR
Non-cardiac death, n (%)	NR
Myocardial infarction, RR (95 %CI)	NR
Stroke, n (%)	NR
Stent thrombosis, RR (95 %CI)	NR
Serious AE, n (%)	NR

Significant results are in bold.

Abbreviations: AE, adverse events; AP, angina pectoris; BMI, body mass index; BMS, bare metal stent; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; DEB, drug eluting balloon; DES, drug eluting stent; C, control; CI, confidence interval; I, intervention; ISR, in-stent restenosis; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; LLL, late lumen loss; MA, meta analyses; MACE, major adverse cardiac events; MD, mean difference; mm, millimetre; mo, month; n, number; NR, not reported; PCI, percutaneous coronary intervention; RCA, right coronary artery; RCT, randomised controlled trial; RR, risk ratio; SD, standard deviation; SR, systematic review; STEMI, ST Elevation Myocardial Infarction; TLR, target lesion revascularisation; TVR, target vessel revascularisation; UCB, uncoated balloon; vs., versus; yrs, years

²⁴ subgroup analysis for small coronary artery lesions

Tabelle 2-10: Results from randomised controlled trials comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stent in small coronary vessels

Author, year, reference number	Latib 2012 [27]/Naganuma 2015 [28]
Country	Italy
Sponsor	Deutsches Herzzentrum, Germany
Intervention (I)/Product	Drug-eluting balloon (Paclitaxel)/IN.PACT Falcon (Medtronic Inc., Santa Rosa, California)
Comparator (C)/Product	Paclitaxel-eluting stent/Taxus Liberte, Boston Scientific, Boston, Massachusetts
Study design	multicenter, open-label RCT, 15 centers, 3 study arms (DEB vs. DES)
Number of pts	182 DEB (I) 90 pts/94 lesions DES (C) 92 pts/98 lesions
Inclusion criteria	pts \geq 18 years of age, stable or unstable angina or documented silent ischemia, maximum of 2 angiographically significant de novo target lesions <25 mm in length, visually estimated RVD <2.8 mm, no acute myocardial infarction within 48 hours, no previous PCI within the last 3 months, no stroke within last 6 months, platelet count \geq 50000, \leq 3 epicardial vessels requiring revascularisation, no aorto-osteal lesions, no restenotic lesions, no lesions in bypass grafts, no thrombus in target lesion
Mean age of patients (yrs)	I 64.8 (8.5) vs. C 66.4 (9.0), p=0.23
Male, n (%)	I 72(80) vs. C 71 (77), p=0.64
Cardiac risk factors, n (%)	I vs. C
Diabetes mellitus	39 (43) vs. 35 (38), p=0.47
Arterial hypertension	72 (80) vs. 75 (82), p=0.79
Family history CAD	24 (27) vs. 23 (25), p=0.80
Hyper-/Dyslipidemia	71 (79) vs. 73 (79), p=0.94
History of smoking	15 (17) vs. 10 (11), p=0.17
BMI, kg/m ²	NR
Unstable angina, n (%)	22 (24) vs. 20 (22), p=0.66
Stable angina, n (%)	NR
Target lesion, n (%)	I vs. C, p=NR
LAD	10 (11) vs. 12 (12), p=0.71
LCX	10 (11) vs. 16 (17), 0.24
RCA	8 (9) vs. 9 (9), p=0.85
Single-vessel disease, n (%)	34 (38) vs. 36 (39), p=NR
Multi-vessel disease, n (%)	56 (62) vs. 56 (61), p=0.88
Primary endpoint	In-stent late lumen loss
Follow-up (months)	angiographic follow-up at 6 months clinical follow-up at 6 months [27] and 24 months [28]
Loss to follow-up, n (%)	for angiographic outcomes at 6 mo: I 13 (14) of 94 lesions vs. C 16 (16) of 98 lesions for clinical outcomes at 6 mo: I 0 (0) vs. C 0 (0) for clinical outcomes at 24 mo: I 2 (2.2) vs. C 1 (1.1)

Author, year, reference number	Latib 2012 [27]/Naganuma 2015 [28]
Outcomes (I vs. C)	
Efficacy clinical endpoints	
AP symptom relief, n (%)	NR
Avoidance of CABG, n (%)	NR
Target lesion revascularization (TLR), n (%)	<i>6 month</i> : 4 (4.4) vs. 7 (7.6), p=0.37 <i>24 month</i> : 6 (6.8) vs. 11 (12.1), p=0.23
Quality of life	NR
Overall mortality, n (%)	<i>6 month</i> : 1 (1.1) vs. 1 (1.1), p=0.99 <i>24 month</i> : 1 (1.1) vs. 2 (2.2), p=0.58
Efficacy angiographic endpoints	
Late lumen loss, [mm] MD (SD)	<i>In-stent/in-balloon</i> : 0.08 (0.38) vs. 0.29 (0.44) , p=0.001 <i>In-segment</i> : 0.05 (0.37) vs. 0.17 (0.45), p=0.06
Binary restenosis rate of target lesion, n (%)	<i>In-stent/in-balloon</i> : 8 (10) vs. 10 (12.4), p=0.64 <i>In-segment</i> : 8 (10) vs. 12 (14.6), p=0.35
Safety	
MACE, n (%)	<i>6 month</i> : 9 (10) vs. 15 (16.3), p=0.21 <i>24 month</i> : 13 (14.8) vs. 23 (25.3), p=0.08
Cardiac death, n (%)	<i>24 month</i> : 0 (0) vs. 0 (0)
Non-cardiac death, n (%)	NR
Myocardial infarction, n (%)	<i>6 month</i> : 1 (1.1) vs. 5 (5.5), p=0.10 <i>24 month</i> : 3 (3.4) vs. 8 (8.8), p=0.13
Stroke, n (%)	NR
Stent thrombosis, n (%)	NR
Serious AE, n (%)	NR

Significant results are in bold.

Abbreviations: AE, adverse events; AP, angina pectoris; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; DEB, drug eluting balloon; DES, drug eluting stent; C, control; I, intervention; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; LLL, late lumen loss; MACE, major adverse cardiac events; MD, mean difference; mm, millimetre; mo, month; n, number; NR, not reported; PCI, percutaneous coronary intervention; RCA, right coronary artery; RCT, randomised controlled trial; SD, standard deviation; STEMI, ST Elevation Myocardial Infarction; TLR, target lesion revascularisation; TVR, target vessel revascularisation; vs., versus; yrs, years

Beschreibung des PatientInnenkollektivs

In-Stent Restenose:

Insgesamt konnten 11 systematische Reviews (SRs) zur Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter bei In-Stent Restenosen eingeschlossen werden [12-23]. Der Publikationszeitpunkt der SRs lag zwischen 2013 und 2015.

in-stent Restenosen:
11 SR

DEB versus UCB

In 10 der 11 SRs [12, 14-23] wurden vergleichende Ergebnisse bzw. Ergebnisse aus Meta-Analysen zum Vergleich medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter versus unbeschichtetem Ballonkatheter berichtet. Die Ergebnisse basieren dabei großteils auf denselben eingeschlossenen RCTs (3 bis 5). Unterschiede in der Zahl der eingeschlossenen Studien begründen sich mit dem jeweiligen Zeitpunkt der Literaturrecherche sowie den Einschlusskriterien der einzelnen Reviews. Einen Überblick über die jeweils in den SRs eingeschlossenen RCTs zu DEB versus UCB bei In-Stent Restenosen gibt Tabelle 2-11.

DEB vs. UCB:
10 SRs mit 3 bis 5 RCTs

<p>268 bis 749 PatientInnen</p> <p>66 J. bis 66 J.</p> <p>68-86 % Männer</p> <p>primäre Endpunkte in SR: TLR, MACE, LLL</p>	<p>Die Anzahl der insgesamt in den systematischen Reviews ausgewerteten PatientInnen lag zwischen 268 [18] und 749 [12, 19, 23]. Angaben zum mittleren Alter der PatientInnen sowie zur geschlechtsspezifischen Verteilung in den eingeschlossenen RCTs fanden sich in 6 SRs [13, 15, 17, 19, 21-23], wobei das Alter in den eingeschlossenen RCTs im Bereich von 66 bis 69 Jahren lag. In den RCTs zu DEL versus UCB waren mehrheitlich Männer eingeschlossen (68 bis 86 %). Informationen zu kardiovaskulären Risikofaktoren der StudienteilnehmerInnen, zur Klassifikation der In-Stent Restenosen sowie der Art der Zielläsion fanden sich in den SRs nur unvollständig.</p> <p>Primäre Endpunkte waren Revaskularisationsrate der Zielläsion in 5 SRs [17-22], schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE) [14, 17, 20, 21, 23], sowie Late Lumen Loss (LLL) [18-20, 23] in jeweils 4 SRs, Gesamtmortalität und das Auftreten von Myokardinfarkten in 3 SRs [17, 18, 20, 21], Stenose-Durchmesser [12, 15] und Restenoseraten [18, 20] in jeweils 2 SRs sowie das Auftreten von In-Stent Thrombosen in einem SR [17, 21]. Zusammengefasst analysiert wurden die Ergebnisse der RCTs jeweils zu Ende des Follow-ups. Dieses lag für angiografische Endpunkte bei 6 bis 9 Monaten, bei klinischen Endpunkten bei 6 bis 60 Monaten.</p>
<p><i>DEB versus DES</i></p>	
<p>DEB vs. DES:</p> <p>11 SR mit 1 bis 6 RCTs</p>	<p>Aus allen 11 Reviews [12-23] lagen Ergebnisse zum Vergleich medikamentenfreisetzungender Ballonkatheter versus medikamentenfreisetzungender Stent vor. Bei den in den Reviews eingeschlossenen Studien handelt es sich größtenteils um dieselben RCTs. Die Unterschiede in der Anzahl der inkludierten Primärstudien (1 bis 6) begründen sich wiederum mit dem jeweiligen Zeitpunkt der Literaturrecherche sowie den Einschlusskriterien der einzelnen Reviews. In 3 der 6 eingeschlossenen RCTs wurde ein Paclitaxel beschichteter Stent (PES) in der Kontrollgruppe verwendet, in den übrigen 3 Studien ein Everolimus beschichteter Stent (EES). Einen Überblick über die jeweils in den SRs eingeschlossenen RCTs zu DEB versus DES bei In-Stent Restenosen gibt Tabelle 2-12.</p>
<p>131 bis 1.160 PatientInnen</p> <p>62 J. bis 68 J.</p> <p>72-78 % Männer</p> <p>primäre Endpunkte in SR: TLR, MACE, LLL</p>	<p>Die Anzahl der insgesamt in den systematischen Reviews ausgewerteten PatientInnen lag zwischen 131 [18] und 1.160 [19]. Angaben zum mittleren Alter der PatientInnen sowie zur geschlechtsspezifischen Verteilung in den eingeschlossenen RCTs fanden sich in 7 SRs [12, 13, 15, 17, 19, 21-23], wobei das Alter im Bereich von 62 bis 68 Jahren lag und mehrheitlich Männer eingeschlossen waren (72 bis 78 %). Informationen zu kardiovaskulären Risikofaktoren der StudienteilnehmerInnen, zur Klassifikation der In-Stent Restenosen sowie der Art der Zielläsion fanden sich in den SRs nur unvollständig.</p> <p>Primäre Endpunkte waren schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE) [13, 14, 17, 20, 21, 23] und die In-Segment-Revaskularisationsrate [17-22] in jeweils 5 SRs, Late Lumen Loss (LLL) in 4 SRs [18-20, 23], Gesamtmortalität und das Auftreten von Myokardinfarkten in 3 SRs [17, 18, 20, 21], Stenose-Durchmesser [12, 15] und Restenoseraten [18, 20] in jeweils 2 SRs sowie das Auftreten von In-Stent Thrombosen in einem SR [17, 21]. Zusammengefasst analysiert wurden die Ergebnisse der RCTs jeweils zu Ende des Follow-ups. Dieses lag für angiografische Endpunkte bei 6 bis 9 Monaten, bei klinischen Endpunkten bei 6 bis 12 Monaten.</p>

De-novo Läsionen

Insgesamt fanden sich 3 SRs [17, 21, 24, 25], welche alle im Jahr 2013 publiziert wurden, sowie ein zusätzlicher, rezenter RCT [26] aus dem Jahr 2014 zur Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter im Vergleich zu medikamentenfreisetzenden Stent bei de-novo Läsionen.

Insgesamt waren 8 RCTs in den 3 Reviews inkludiert. Zwei der 3 Reviews schlossen jeweils 7 RCTs in ihre Analysen ein [24, 25], wobei es sich dabei mehrheitlich um dieselben Studien handelte, der dritte Review [17, 21] berichtet lediglich Ergebnisse aus einem RCT. In 6 der 8 eingeschlossenen RCTs wurde ein Paclitaxel beschichteter Stent (PES) in der Kontrollgruppe verwendet, in einem RCT ein Everolimus beschichteter Stent (EES) und im letzten ein Serolimus beschichteter Stent (SES). Einen Überblick über die jeweils in den SRs eingeschlossenen RCTs zu DEB versus DES bei de-novo Läsionen gibt Tabelle 2-13.

Angaben zur Anzahl der in den systematischen Reviews ausgewerteten PatientInnen fanden sich nur in 2 Arbeiten. Dies waren 1267 Personen in einem SR mit 7 RCTs [25] bzw. 60 Personen im SR mit 1 RCT [17, 21]. Das mittlere Alter der PatientInnen in den eingeschlossenen RCTs wurde ebenfalls nur in den zuvor genannten 2 SRs berichtet. Das Alter der PatientInnen lag zwischen 59 bis 68 Jahren. Angaben zu Anteil an Männern lagen nur aus dem SR mit 1 RCT vor, dieser lag bei 77 %. In der zusätzlichen Primärstudie [26] wurden 108 PatientInnen mit einem mittleren Alter von etwa 64 Jahren eingeschlossen. Der Anteil an Männern lag bei etwa 65 %. Informationen zu kardiovaskulären Risikofaktoren der StudienteilnehmerInnen fanden sich in den SRs nur unvollständig (Anteil der DiabetikerInnen in den RCTs: 5-100 %, 1 RCT mit PatientInnen mit STEMI). Informationen zur Art der Zielläsion fehlten vollständig. In der BABILON Studie [26] waren 31 % DiabetikerInnen, 62 % der PatientInnen hatten eine Hypertonie und 64 % eine Hyperlipidämie.

Primäre Endpunkte der SRs waren schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE), die In-Segment-Revaskularisationsrate, Gesamtmortalität und das Auftreten von Myokardinfarkten, Stenose-Durchmesser sowie das Auftreten von In-Stent Thrombosen. In einen SR fanden sich keine Angaben zum primären Endpunkt [24]. Das maximale Follow-up lag bei den in SRs eingeschlossenen RCTs für angiografische Endpunkte bei 6 bis 9 Monaten, bei klinischen Endpunkten bei 6 bis 12 Monaten. In der BABILON Studie [26] war Late Lumen Loss nach 9 Monaten Follow-up der primäre Endpunkt. Die Follow-up Dauer für klinische Endpunkte lag in dieser Studie bei 24 Monaten.

Small vessel disease

In einem der zu de-novo Läsionen gefundenen SR [25] fanden sich Subgruppenauswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit medikamentenfreisetzendem Ballonkatheter im Vergleich zu medikamentenfreisetzendem Stent bei small coronary artery lesions. Darin wurden 2 RCTs mit insgesamt 242 PatientInnen eingeschlossen (Tabelle 2-14). Eine genaue Definition der Indikation wurde im Review nicht angeführt, in den beiden RCTs war diese jedoch mit einem Referenzgefäßdurchmesser von $\leq 2,75$ mm bzw. $< 2,8$ mm festgelegt. Das mittlere Alter der StudienteilnehmerInnen lag in den beiden Studien bei 65 und 69 Jahren. 41 bzw. 42 % der Studienteilnehmer hatten Diabetes mellitus. Angaben zu weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren fehlen. Zusätzlich zum SR lag aus der Ergänzungsrecherche nach Primär-

de-novo Läsionen:

- 3 SR mit 1 bis 7 RCTs
- 1 zusätzlicher RCT

1267 PatientInnen

59 J. bis 68 J.

77 % Männer

primäre Endpunkte in SR: TLR, MACE, Gesamtmortalität

primäre Studienendpunkte in RCT: LLL

small vessel disease: Subgruppe mit 2 RCTs in einem SR; zusätzliche 2 Jahres Ergebnisse zu einem der beiden RCTs; 65 J. bzw. 69.

Diabetes: 41 bzw. 42 %; 79 % Männer

literatur 2 aktuelle Publikationen einer der beiden RCTs vor [27, 28]. Darin wird der Anteil an Männern mit 79 % angegeben. Etwa 80 % der StudienteilnehmerInnen hatten Hypertonie bzw. Hyperlipidämie, etwa 23 % litten an einer instabilen AP-Symptomatik.

**Endpunkte in SR:
MACE und minimaler
Gefäßdurchmesser**

**primäre
Studienendpunkte
in RCT: LLL**

Aus dem SR liegen lediglich Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (MACE) nach 9 Monaten Follow-up und zum minimalen Durchmesser der Zielläsion nach 6 Monaten Follow-up vor. In den 2 zusätzlichen Publikationen zur BELLO Studie finden sich Ergebnisse zu Late Lumen Loss und Restenoserate nach 6 Monaten, sowie zu den klinischen Endpunkten Gesamtmortalität, TLR und Myokardinfarkt, nach 6 bzw. 24 Monaten. Primärer Endpunkt dieser Studie war Late Lumen Loss.

Tabelle 2-11: RCTs included in systematic reviews comparing drug-eluting balloon angioplasty with uncoated balloon angioplasty in in-stent restenosis

RCT	Gao 2015 [23]	Giacoppo 2015 [19]	Goel 2015 [22]	Siontis 2015 [12]	Alfonso 2014 [16]	Mamuti 2014 [14]	Piccolo 2014 [15]	Indermühle 2013 [20]	Navarese 2013 [18]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
Habara 2011 [11]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PACCOATH-ISR I 2012 [5]	x	x		x	x			x	x	x
PACCOATH-ISR II 2012 [5]	x	x		x				x	x	x
PEPCAD-DES 2012 [10]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Habara 2013 [29]	x	x		x	x	x				
ISAR-DESIRE III 2013 [9]	x	x	x	x	x	x	x	x		x

Tabelle 2-12: RCTs included in systematic reviews comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug eluting stents in in-stent restenosis

RCT	Type of DES used in controlgroup	Gao 2015 [23]	Giacoppo 2015 [19]	Goel 2015 [22]	Siontis 2015 [12]	Mamuti 2015 [13]	Alfonso 2014 [16]	Mamuti 2014 [14]	Piccolo 2014 [15]	Indermühle 2013 [20]	Navarese 2013 [18]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]
ISAR-DESIRE III 2013 [9]	PES	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
PEPCAD II 2009 [8]	PES	x	x		x	x	x			x	x	x
PEPCAD-China ISR 2014 [30]	PES	x	x		x	x	x	x	x			
RIBS V 2014 [31]	EES	x	x		x	x	x					
SEDUCE 2014 [32]	EES		x									
RIBS IV 2015 [33]	EES		x		x							

Tabelle 2-13: RCTs included in systematic reviews comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stents in de-novo lesions

RCT	Type of DES used in control-group	Fröhlich 2013 [24]	Kwong 2013 [21]/ Yu 2013 [17]	Zhang 2013 [25]
PEPCAD III 2009 [34]	SES	x		x
Herdeg 2009 [35]	PES	x		
PICCOLETO 2010 [6]	PES	x	x	x
PEPCAD IV 2011 [7]	PES	x		x
Liistro 2011 [36]	EES			x
BELLO 2012 [27]	PES	x		x
DEB-AMI 2012 [37]	PES	x		x
Stella 2012 (DEBIUT) [38]	PES	x		x

Tabelle 2-14: RCTs included in systematic reviews comparing drug-eluting balloon angioplasty with drug-eluting stents in small vessel disease

RCT	Type of DES used in control-group	Zhang 2013 [25]
PICCOLETO 2010 [6]	PES	x
BELLO 2012 [27,28]	PES	x

2.3 Wirksamkeit

In-Stent Restenose:

DEB versus UCB

Zur Linderung der AP-Symptomatik liegt keine Evidenz vor.

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

Neun SRs berichteten Ergebnisse aus Meta-Analysen zur Revaskularisationsrate der Zielläsion [12, 14, 15, 17-23], aus dem zehnten Review [16] lagen Ergebnisse aus den einzelnen RCTs vor. In allen Meta-Analysen (3 bis 5 RCTs) zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Vorteil für den medikamentenfreisetzen Ballonkatheter gegenüber den unbeschichteten Ballonkathetern, bei großteils hoher statistischer Heterogenität ($I^2 > 60\%$). Da alle in den Meta-Analysen enthaltenen RCTs geringere Revaskularisationsraten in den DEB Gruppen berichteten, ergibt sich diese Heterogenität aus den unterschiedlichen Effektgrößen in den Studien. Auch jener Review [16] aus dem lediglich die Ergebnisse der inkludierten 5 RCTs getrennt vorlagen, berichtete geringere Ereignisraten in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Angaben zur statistischen Signifikanz fehlen hier.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

Zur Gesamtmortalität fanden sich Ergebnisse aus 7 Meta-Analysen (2 bis 5 RCTs) [12, 14, 17-19, 21-23] und Einzelergebnisse der 5 RCTs aus einem SR [16]. Insgesamt zeigte sich hier ein heterogenes Bild. Zwar berichteten alle SR einen Vorteil der medikamentenfreisetzen Ballonkatheter gegenüber den unbeschichteten Ballonkathetern, allerdings war dieser nur in 4 Meta-Analysen statistisch signifikant [14, 17, 19, 21, 23]. Darunter auch die 2 aktuellsten SR [19, 23], welche die alle relevanten RCTs in ihre Meta-Analyse zur Mortalität einschlossen (jeweils 5 RCTs). Statistische Heterogenität lag in keiner der 7 Meta-Analysen vor.

keine Evidenz zu AP-Symptomatik

keine Evidenz zu CABG

signifikanter Vorteil für DEB vs. UCB bei TLR

keine Evidenz zu HRQoL

heterogene Ergebnisse bei DEB vs. UCB hinsichtlich Gesamtmortalität

DEB versus DES

keine Evidenz zu
AP-Symptomatik

keine Evidenz zu CABG

kein signifikanter
Unterschied zwischen
DEB und DES bei TLR

Zur Linderung der AP-Symptomatik liegt keine Evidenz vor.

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

In allen 11 SRs fanden sich Ergebnisse zur Revaskularisationsrate der Zielläsion, wobei in 8 SRs Ergebnisse aus Meta-Analysen vorlagen. In 7 Analysen mit 2 bis 6 RCTs zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe [13, 14, 17, 19-21, 23], während ein SR mit 2 RCTs eine signifikant höhere Revaskularisationsrate in der DEB-Gruppe berichtete [15]. Das Ausmaß der statistischen Heterogenität in den Meta-Analysen war, soweit angegeben, bedeutend ($I^2=55$ bis 65%). Diese beruhte im Wesentlichen auf der unterschiedlichen Effektgröße in den einzelnen eingeschlossenen RCTs, und nicht auf unterschiedlich gerichteten Effekten, da die Mehrzahl der eingeschlossenen RCTs eine höhere Rate an Revaskularisationen in den DEB Gruppen berichteten. Ein SR [12] berichtete getrennte Meta-Analyse Ergebnisse für die Vergleiche der medikamentenfreisetzen Ballonkatheter versus Paclitaxel freisetzen Stents (3 RCTs) bzw. versus Everolimus freisetzen Stents (2 RCTs). Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DEB und PES, während beim Vergleich DEB versus EES ein signifikanter Vorteil zu Gunsten des Everolimus freisetzen Stents bei fehlender statistischer Heterogenität vorlag: OR 0,29 (95 % CI 0,13; 0,65), $I^2=0\%$). 2 SR [18, 22] berichteten Ergebnisse eines einzelnen RCTs, jeweils ohne signifikanten Gruppenunterschied. In verbleibenden Review [16] waren lediglich die Ergebnisse der inkludierten 4 RCTs getrennt berichtet. Auch hier wurde kein Unterschied zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen berichtet. Angaben zur statistischen Signifikanz fehlen in diesem Review.

keine Evidenz zu HRQoL

kein signifikanter
Unterschied zwischen
DEB und DES
hinsichtlich
Gesamtmortalität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

Zur Gesamtmortalität fanden sich Angaben in 9 SRs, wobei aus 6 Arbeiten Ergebnisse aus Meta-Analysen mit 2 bis 6 RCTs vorlagen [12-14, 17, 19, 21, 23], 1 Review [16] berichtete die Einzelergebnisse der inkludierten 4 RCTs und in 2 SRs [18, 22] beruhen die Ergebnisse lediglich auf einem einzigen RCT. Insgesamt zeigte sich auch bei diesem Endpunkt ein einheitliches Bild mit keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, bei geringer statistischer Heterogenität (0 bis 27%). Auch die getrennten Analysen zu DEB vs. PES bzw. DEB vs. EES zeigten hier jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied [12].

De-novo Läsionen:

DEB versus DES

keine Evidenz zu
AP-Symptomatik

keine Evidenz zu CABG

höhere TLR mit DEB

Zur Linderung der AP-Symptomatik liegt keine Evidenz vor.

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

Zur Revaskularisationsrate der Zielläsion liegen Ergebnisse aus 2 Meta-Analysen vor [24, 25]. In beiden Analysen zeigte sich eine höhere Revaskularisationsrate bei medikamentenfreisetzen Ballonkathetern im Vergleich zu den medikamentenfreisetzen Stents, in einem Fall war dies statistisch signifikant. In beiden Meta-Analysen waren jeweils 7 RCTs eingeschlossen, wobei der Unterschied in der Signifikanz des Gesamteffekts auf einer Abweichung hinsichtlich der eingeschlossenen RCTs beruhen könnte (siehe Tabelle 2-13). Die statistische Heterogenität war in beiden Meta-Analysen hoch

($I^2 > 50\%$), und beruht in diesem Fall auf den unterschiedlich gerichteten Effekten in den eingeschlossenen RCTs. Der dritte SR [17, 21] berichtete lediglich das Ergebnis eines einzelnen RCTs ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe. Das Ergebnis aus dem zusätzlichen, rezenten RCT (BABILON) [26] zeigte einen statistisch signifikanten Nachteil der PTCA mit DEB versus DES.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität berichteten alle 3 SR [17, 21, 24, 25] mit 1, 5 bzw. 6 RCTs bzw. der zusätzliche RCT keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Intervention mit DEB und der Kontrollintervention mit DES.

Small vessel disease:

DEB versus DES

Zur Linderung der AP-Symptomatik liegt keine Evidenz vor.

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

Zur Revaskularisationsrate der Zielläsion liegen lediglich Ergebnisse nach 6 bzw. 24 Monaten Follow-up aus einem einzelnen RCT (BELLO) [27, 28] vor, wobei sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DEB und DES zeigte (6 Monate: 4,4 % versus 7,6 % der PatientInnen, $p=0,37$; 24 Monate: 6,8 % versus 12,1 %, $p=0,23$).

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt keine Evidenz vor.

Auch zur Gesamtmortalität liegt nur ein Ergebnis aus einem einzelnen RCT vor (BELLO) [27, 28]. Darin verstarben im Zeitraum von 6 Monaten jeweils ein/e PatientIn in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe ($p=0,99$). Nach 24 Monaten lag die Mortalitätsrate bei 1 Person in der DEB Gruppe bzw. 2 Personen in der DES Gruppe ($p=0,58$).

keine Evidenz zu HRQoL

kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Gesamtmortalität

keine Evidenz zu AP-Symptomatik

keine Evidenz zu CABG

TLR: nur 1 RCT – kein Unterschied nach 6 und 24 Mo

keine Evidenz zu HRQoL

Gesamtmortalität: nur 1 RCT – kein Unterschied nach 6 und 24 Mo

2.4 Sicherheit

In-Stent Restenose:

DEB versus UCB

Zu schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE) fanden sich Angaben in 7 SR. Dabei berichteten 6 Arbeiten Ergebnisse aus Meta-Analysen [14, 17, 19-23] und 1 Review [16] lediglich die Einzelergebnisse der inkludierten RCTs. Insgesamt zeigte sich in allen Meta-Analysen (3 bis 5 RCTs) ein statistisch signifikanter Vorteil einer PTCA mit medikamentenfreisetzenen Ballonkathetern im Vergleich zu unbeschichteten Ballonkathetern. Die Heterogenität in den Meta-Analysen war, soweit angegeben, erhöht ($I^2=32\%$ bis 38%).

Zum Tod kardialer Ursache liegt keine Evidenz vor.

Ergebnisse zu Auftreten von Myokardinfarkten fanden sich in 8 SR, wobei in 7 SRs Ergebnisse aus Meta-Analysen (3 bis 5 RCTs) vorlagen [12, 14, 17-19, 21-23]. In keinem Fall zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe, bei fehlender bzw.

signifikanter Vorteil für DEB vs. UCB hinsichtlich MACE

keine Evidenz zu kardialen Tod

kein signifikanter Unterschied hinsichtlich MI

geringer statistischer Heterogenität ($I^2=0\%$ bis 20%). In verbleibenden Review [16] waren lediglich Ergebnisse der 5 inkludierten RCTs getrennt berichtet. Auch hier lag kein Unterschied zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen vor. Angaben zur statistischen Signifikanz fehlen in diesem Review.

kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Stent-Thrombosen

Vier SR [17, 19, 21-23] berichteten Ergebnisse aus Meta-Analysen zu Stent-Thrombosen basierend auf 3 bis 5 RCTs. In allen Analysen zeigte sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen medikamentenfreisetzen- den Ballonkathetern und unbeschichteten Ballonkathetern. Die statistische Heterogenität war dabei hoch ($I^2=59\%$ bis 62%), beruhend auf unterschiedlich gerichteten Effekten in den eingeschlossenen RCTs.

keine Evidenz zu SAE

Zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen liegt keine Evidenz vor.

DEB versus DES

kein signifikanter Unterschied zwischen DEB und DES hinsichtlich MACE

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) liegen Angaben aus 8 SRs vor, wobei 6 Arbeiten Ergebnisse aus Meta-Analysen (2 bis 5 RCTs) berichteten [13, 14, 17, 19-21,2 3], 1 Review berichtete Einzelergebnisse der inkludierten 4 RCTs [16] und in einem SR [22] beruhen die Ergebnisse lediglich auf einem einzigen RCT. Insgesamt zeigte sich auch bei diesem Endpunkt ein einheitliches Bild mit keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, bei erhöhter statistischer Heterogenität ($I^2=33$ bis 50%).

keine Evidenz zu kardialen Tod

Zum Tod kardialer Ursache liegt keine Evidenz vor.

kein signifikanter Unterschied zwischen DEB und DES hinsichtlich MI

In 8 SRs fanden sich Ergebnisse zu Auftreten von Myokardinfarkten, wobei in 5 SRs Ergebnisse aus Meta-Analysen (2 bis 6 RCTs) vorlagen [13, 14, 17, 19, 21, 23]. In keinem Fall zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe, bei fehlender statistischer Heterogenität ($I^2=0\%$). Ein SR [12] berichtete getrennte Meta-Analyse Ergebnisse für die Vergleiche der medikamentenfreisetzen- den Ballonkatheter versus Paclitaxel freisetzen- de Stents (3 RCTs) bzw. versus Everolimus freisetzen- de Stents (2 RCTs). Auch hier zeigte sich in beiden Vergleichen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DEB und PES bzw. DEB und EES. Zwei SRs [18, 22] berichteten jeweils das Ergebnis eines einzelnen RCTs, ohne signifikanten Gruppenunterschied. In verbleibenden Review [16] waren lediglich die Ergebnisse der 4 inkludierten RCTs getrennt berichtet. Auch hier wurde kein Unterschied zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen berichtet. Angaben zur statistischen Signifikanz fehlen in diesem Review.

kein signifikanter Unterschied zwischen DEB und DES hinsichtlich Stent-Thrombosen

Vier SR berichteten Ergebnisse zu Stent-Thrombosen, davon 3 Meta-Analysen mit 2 bis 6 RCTs [17, 19, 21, 23] und einmal [22] das Ergebnis einer Einzelstudie. Insgesamt ergab sich auch für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen medikamentenfreisetzen- den Ballonkatheter und medikamentenfreisetzen- den Stents.

keine Evidenz zu SAE

Zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen liegt keine Evidenz vor.

De-novo Läsionen:

DEB versus DES

kein signifikanter Unterschied hinsichtlich MACE

In allen 3 SR zu den de-novo Läsionen wurden Ergebnisse zu schwerwiegen- den unerwünschter kardialen Ereignissen (MACE) berichtet, wobei in 2 Ar- beiten Ergebnisse aus Meta-Analysen (jeweils 6 RCTs) vorlagen [24, 25] und in einem SR [17, 21] das Ergebnis eines einzelnen RCTs berichtet wurde. Ins-

gesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe. Die statistische Heterogenität in den Meta-Analysen war erhöht. ($I^2=45$ bis 54%). Im eingeschlossenen rezenten RCT (BABILON) [26] wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen DEB und DES berichtet. Ein SR [25] berichtete getrennte Analysen zu einfachen de-novo Läsionen bzw. Bifurkationsläsionen. Dabei zeigte sich bei Bifurkationsläsionen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern und medikamentenfreisetzenden Stents, bei den einfachen de-novo Läsionen lag jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil für PatientInnen in der Interventionsgruppe mit den medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern vor.

Zum Tod kardialer Ursache liegt keine Evidenz vor.

Zum Auftreten von Myokardinfarkten liegt das Ergebnis einer Meta-Analyse mit 6 RCTs vor [24]. Diese zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe, bei hoher statistischer Heterogenität ($I^2=56\%$) aufgrund unterschiedlich gerichteter Effekte in den RCTs. In der BABILON Studie [26] wurden Ergebnisse zum nicht-tödlichen Myokardinfarkt berichtet, wobei gleich viele Ereignisse in der Interventions- und Kontrollgruppe auftraten.

Zu Stent-Thrombosen fanden sich ebenfalls lediglich Ergebnisse aus einem SR [24] mit 4 RCTs und der BABILON Studie [26]. In beiden Fällen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DEB und DES vor.

Zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz
zu kardialen Tod**

**kein signifikanter
Unterschied
hinsichtlich MI**

**kein signifikanter
Unterschied hinsichtlich
Stent-Thrombosen**

keine Evidenz zu SAE

Small vessel disease:

DEB versus DES

Ein SR zu de-novo Läsionen [25] berichtete Ergebnisse einer Subgruppenauswertung mit 2 RCTs für small vessel disease hinsichtlich des Endpunkts der schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignisse (MACE), wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe vorlag. Die statistische Heterogenität war mit 79% angegeben. Im 2-Jahres Follow-up der BELLO Studie [28] wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied berichtet, allerdings zeigte sich darin tendenziell eine geringere Rate an MACE in der DEB Gruppe ($14,8\%$ vs. $25,3\%$ der PatientInnen, $p=0,08$).

Zum Tod kardialer Ursache liegen lediglich Ergebnisse nach 24 Monaten Follow-up aus einem RCT vor [28]. Darin wurde berichtet, dass weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe ein/e StudienteilnehmerIn aufgrund eines kardialen Ereignisses verstarb.

Zu Myokardinfarkten liegen lediglich Ergebnisse eines einzelnen RCTs (BELLO [27, 28]) vor, wobei sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DEB und DES nach 6 bzw. 24 Monaten zeigte (6 Monate: $1,1\%$ versus $5,5\%$ der PatientInnen, $p=0,10$; 24 Monate: $3,4\%$ versus $8,8\%$, $p=0,13$).

Zu Stent Thrombosen liegt keine Evidenz vor.

Zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen liegt keine Evidenz vor.

**kein signifikanter
Unterschied hinsichtlich
MACE**

**kardialen Tod: nur
1 RCT – 0 vs.
0 nach 24 Mo**

**MI: nur 1 RCT –
kein Unterschied nach
6 und 24 Mo**

**keine Evidenz zu
Stent-Thrombosen**

keine Evidenz zu SAE

2.5 Qualität der Evidenz

Qualität der SR nach Oxman & Guyatt Index

Die Beurteilung der internen Validität der systematischen Reviews bzw. der Studien erfolgte durch zwei Wissenschaftler (TS, KH) unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsensus oder durch die Einbindung einer dritten Person gelöst. Die Beurteilung der internen Validität der systematischen Reviews erfolgte anhand des validierten Qualitätsindex von Oxman & Guyatt [39-41]. Die Ergebnisse der Beurteilung der methodischen Qualität für die inkludierten systematischen Reviews finden sich in Tabelle 2-15.

Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [42], bzw. den Empfehlungen der GRADE Working Group [43] zu entnehmen. Die Ergebnisse der Qualitätsprüfung sind im Evidenzprofil zusammengefasst (Tabelle 2-16 bis Tabelle 2-19) ein.

Tabelle 2-15: Oxman & Guyatt Index for included systematic reviews

Systematic review	Oxman-Guyatt-Index	
	Reviewer A	Reviewer B
Indermühle 2013 [20]	6	6
Siontis 2015 [12]	6	6
Picollo 2014 [15]	6	5
Giacoppo 2015 [19]	5	5
Gao 2015 [23]	5	5
Fröhlich 2013 [24]	5	5
Zhang 2013 [25]	5	4
Navarese 2013 [18]	4	4
Goel 2015 [22]	2	2
Mamuti 2015 [13]	2	3
Mamuti 2014 [14]	2	3
Kwong 2013 [21]/Yu 2013 [17]	2	3
Alfonso 2014 [16]	2	1

Qualität der Evidenz nach GRADE

Die Gesamtbeurteilung der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [43] mit folgenden Kategorien:

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

Gesamtbeurteilung:**In-Stent Restenosen**

Insgesamt ist die Qualität der systematischen Reviews für In-Stent Restenosen mehrheitlich als moderat bis hoch anzusehen, da 6 der 11 eingeschlossenen SRs nur minimale (Oxman & Guyatt Score > 5) bis kleine (Oxman & Guyatt Score 5-4) methodische Einschränkungen aufweisen. Die übrigen 5 Arbeiten weisen schwere methodische Mängel auf (Oxman & Guyatt Score ≤ 3).

Das Verzerrungspotenzial der in den SR eingeschlossenen RCTs für die Intervention PTCA mit DEB im Vergleich zur PTCA mit UCB sowie im Vergleich zu DES-Implantation wird von den jeweiligen Autoren der SR, soweit angegeben, sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit als auch auf Sicherheit als niedrig bis moderat eingeschätzt (siehe Tabelle 2-16 und Tabelle 2-17).

Qualität der SR:
moderat – hoch

Wirksamkeit und Sicherheit:
moderat – hoch

De-novo Läsionen

Insgesamt ist die Qualität der systematischen Reviews für die Intervention PTCA mit DEB im Vergleich zu DES-Implantation bei de-novo Läsionen als moderat anzusehen. Zwei der 3 eingeschlossenen SRs weisen kleine methodische Einschränkungen auf, die dritte Arbeit schwere methodische Mängel. Das Verzerrungspotenzial der in den SR eingeschlossenen RCTs wird von den jeweiligen Autoren, soweit angegeben, sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit als auch auf Sicherheit als niedrig bis moderat eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial des zusätzlichen RCTs aus der Ergänzungsrecherche sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit als auch auf Sicherheit als moderat eingeschätzt (siehe Tabelle 2-18).

Qualität der SR:
moderat

Wirksamkeit und Sicherheit:
niedrig – moderat

Small vessel disease

Die Qualität des systematischen Reviews in dem Subgruppenergebnis für die Intervention PTCA mit DEB im Vergleich zu DES-Implantation bei small vessel disease vorliegen, ist als moderat mit kleinen methodischen Einschränkungen anzusehen. Das Verzerrungspotenzial der in den SR eingeschlossenen RCTs wird von den Autoren sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit als auch auf Sicherheit als moderat bis niedrig eingeschätzt (siehe Tabelle 2-19).

Qualität der SR:
moderat

Wirksamkeit und Sicherheit: niedrig

Ostiumstenose

Für die Wirksamkeit und Sicherheit der PTCA mit DEB zur Behandlung der Ostiumstenose konnten weder ein systematischer Review noch ein RCT identifiziert werden.

keine Evidenz

Tabelle 2-16: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty in in-stent restenosis

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect ²⁵	Overall study quality	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Quality of evidence
Efficacy (I vs.C)							
AP symptom relief							
No evidence							
Avoidance of CABG							
No evidence							
Target lesion revascularization at 6 to 60 months							
10/NR	SR including 3 to 5 RCTs	significant lower TLR rate with DEB in all SR	high to moderate	no important inconsistency ²⁶	direct	no	high
Overall mortality at 6 to 60 months							
8/NR	SR including 2 to 5 RCTs	significant lower mortality rate with DEB in 4 SR; no significant difference in 4 SR	high to moderate	no important inconsistency ²⁷	direct	no	high
Quality of life							
No evidence							
Safety							
MACE²⁸ at 6 to 60 months							
7/NR	SR including 3 to 5 RCTs	significant lower MACE rate with DEB in all SR	high to moderate	no important inconsistency	direct	no	high
Cardiac death							
No evidence							
Myocardial infarction at 6 to 60 months							
8/NR	SR including 3 to 5 RCTs	no significant difference in all SR	high to moderate	no important inconsistency	direct	no	high
Stent thrombosis at 6 to 60 months							
4/NR	SR including 3 to 5 RCTs	no significant difference in all SR	high to moderate	no important inconsistency	direct	no	high
Serious adverse events							
No evidence							

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

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

²⁵ detailed effect estimates in systematic reviews and RCTs see Tabelle 2-3 and Tabelle 2-4

²⁶ high statistical heterogeneity in meta-analysis, but all included RCTs showed lower TLR rates with DEB

²⁷ inconsistent results from meta-analyses, but most recent SRs including all relevant RCTs in their meta-analysis reported significant results

²⁸ including cardiac death, all-cause death, myocardial infarction, and target lesion revascularization

Tabelle 2-17: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus drug-eluting stent in in-stent restenosis

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect ²⁹	Overall study quality	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Quality of evidence
Efficacy (I vs.C)							
AP symptom relief							
No evidence							
Avoidance of CABG							
No evidence							
Target lesion revascularization at 6 to 12 months							
11/NR	SR including 1 to 6 RCTs	no significant difference in 10 SR; significant higher TLR rate with DEB in 1 SR	high to moderate	no important inconsistency ³⁰	direct	no	high
Overall mortality at 6 to 12 months							
9/NR	SR including 1 to 6 RCTs	no significant difference in all SR	high to moderate	no important inconsistency	direct	no	high
Quality of life							
No evidence							
Safety							
MACE³¹ at 6 to 12 months							
8/NR	SR including 1 to 5 RCTs	no significant difference in all SR	high to moderate	no important inconsistency	direct	no	high
Cardiac death							
No evidence							
Myocardial infarction at 6 to 12 months							
9/NR	SR including 1 to 6 RCTs	no significant difference in all SR	high to moderate	no important inconsistency	direct	no	high
Stent thrombosis at 6 to 12 months							
4/NR	SR including 1 to 6 RCTs	no significant difference in all SR	high to moderate	no important inconsistency	direct	no	high
Serious adverse events							
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: AP, angina pectoris; C, control; CABG, coronary artery bypass graft; CI, confidence interval; DEB, drug eluting balloon; I, intervention; MACE, major adverse cardiac event; NR, not reported; n.s., not statistically significant; OR, odds ratio; RCT, randomised controlled trial; SR, systematic review; TLR, target lesion revascularization

²⁹ detailed effect estimates in systematic reviews and RCTs see Tabelle 2-5 and Tabelle 2-6

³⁰ high statistical heterogeneity in meta-analysis, but all included RCTs showed lower TLR rates with DEB

³¹ including cardiac death, all-cause death, myocardial infarction, and target lesion revascularization

Tabelle 2-18: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus drug-eluting stent in de-novo lesions

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect ³²	Overall study quality	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Quality of evidence
Efficacy (I vs.C)							
AP symptom relief							
No evidence							
Avoidance of CABG							
No evidence							
Target lesion revascularization at 6 to 12 months							
3/NR 1/108	SR including 1 to 7 RCTs RCT	significant higher TLR rate with DEB in 1 SR and 1 RCT; no significant difference in 2 SR	moderate	important inconsistency ³³	direct	no	low
Overall mortality at 6 to 12 months							
3/NR 1/108	SR including 1 to 7 RCTs RCT	no significant difference in all SR and in the RCT	moderate	no important inconsistency	direct	no	moderate
Quality of life							
No evidence							
Safety							
MACE³⁴ at 6 to 12 months							
3/NR 1/108	SR including 1 to 6 RCTs RCT	no significant difference in all SR and in the RCT	moderate	no important inconsistency	direct	no	moderate
Cardiac death							
No evidence							
Myocardial infarction at 6 to 12 months							
1/NR 1/108	SR including 6 RCTs RCT	no significant difference in SR and in RCT	moderate	no important inconsistency	direct	no	moderate
Stent thrombosis at 6 to 12 months							
1/NR 1/108	SR including 4 RCTs RCT	no significant difference in SR and in RCT	moderate	no important inconsistency	direct	no	moderate
Serious adverse events							
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: AP, angina pectoris; C, control; CABG, coronary artery bypass graft; CI, confidence interval; DEB, drug eluting balloon; I, intervention; MACE, major adverse cardiac event; NR, not reported; n.s., not statistically significant; OR, odds ratio; RCT, randomised controlled trial; SR, systematic review; TLR, target lesion revascularization

³² detailed effect estimates in systematic reviews and RCTs see Tabelle 2-7 and Tabelle 2-8

³³ inconsistent effects from meta-analyses based on the inclusion of different RCTs and high heterogeneity resulting from conflicting effects in RCTs

³⁴ including cardiac death, all-cause death, myocardial infarction, and target lesion revascularization

Tabelle 2-19: Evidence profile: efficacy and safety of drug-eluting balloon angioplasty versus drug-eluting stent in small coronary vessels

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect ³⁵	Overall study quality	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Quality of evidence
Efficacy (I vs. C)							
AP symptom relief							
No evidence							
Avoidance of CABG							
No evidence							
Target lesion revascularization at 6 months							
1/182	RCT	no significant difference	moderate	only 1 RCT	direct	sparse data	low
Target lesion revascularization at 24 months							
1/182	RCT	no significant difference	moderate	only 1 RCT	direct	sparse data	low
Overall mortality at 6 months							
1/182	RCT	no significant difference	moderate	only 1 RCT	direct	sparse data	low
Overall mortality at 24 months							
1/182	RCT	no significant difference	moderate	only 1 RCT	direct	sparse data	low
Quality of life							
No evidence							

³⁵ detailed effect estimates in systematic reviews and RCTs see Tabelle 2-9 and Tabelle 2-10

Safety							
MACE³⁶ at 6 to 12 months							
1/220	SR including 2 RCTs	no significant difference in all SR and in the RCT	moderate	subgroup analysis with only 2 RCTs	direct	sparse data	low
MACE³⁷ at 24 months							
1/182	RCT	no significant difference	moderate	only 1 RCT	direct	sparse data	low
Cardiac death at 24 months							
1/182	RCT	no significant difference	moderate	only 1 RCT	direct	sparse data	low
Myocardial infarction at 6 to 12 months							
1/182	RCT	no significant difference	moderate	only 1 RCT	direct	sparse data	low
Myocardial infarction at 24 months							
1/182	RCT	no significant difference	moderate	only 1 RCT	direct	sparse data	low
Stent thrombosis at 6 to 12 months							
No evidence							
Serious adverse events							
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: AP, angina pectoris; C, control; CABG, coronary artery bypass graft; CI, confidence interval; DEB, drug eluting balloon; I, intervention; MACE, major adverse cardiac event; NR, not reported; n.s., not statistically significant; OR, odds ratio; RCT, randomised controlled trial; SR, systematic review; TLR, target lesion revascularization

³⁶ including cardiac death, all-cause death, myocardial infarction, and target lesion revascularization

³⁷ including cardiac death, all-cause death, myocardial infarction, and target lesion revascularization

2.6 Diskussion

Seit dem ersten Update 2013 zur perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) mit medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern (drug-eluting balloon/DEB) im Vergleich zu einer mit PTCA mittels unbeschichteten Ballonkathetern (uncoated balloon/UCB) bzw. der Implantation von medikamentenfreisetzenden Gefäßstützen (drug-eluting stents/DES) [2], wurden zahlreiche systematische Übersichtsarbeiten auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu diesem Thema publiziert. Das vorliegende zweite Update 2016 erfolgte daher als sogenannter Overview of Reviews und präsentiert zu den Indikationen In-stent Restenosen, de-novo Läsionen und Stenosen kleiner Koronargefäße (small vessel disease/SVD) Ergebnisse aus systematischen Übersichten und Meta-Analysen sowie, im Falle eines Vorliegens von nur einem oder keinem Review, zusätzlich aus RCTs. Wie schon im Update 2013, konnten keine Studien identifiziert werden, die die Wirksamkeit und Sicherheit von DEB bei Ostiumstenose untersuchten. Daher kann auch im vorliegenden Update 2016 hierzu auch keine Aussage dazu gemacht werden.

Im vorliegenden Overview of Reviews wurden insgesamt 13 systematische Reviews eingeschlossen. Zehn Arbeiten untersuchten die Effektivität und Sicherheit von DEB bei In-sent Restenosen, wobei ein Review nur Ergebnisse auf Basis von RCTs zum Vergleich DEB versus DES berichteten, während aus 9 SRs sowohl Ergebnisse zum Vergleich DEB versus DES als auch zum Vergleich DEB versus UCB vorlagen. Ein Review untersuchte neben den In-sent Restenosen auch die Effektivität und Sicherheit von DEB im Vergleich zu DES bei de-novo Läsionen. Die übrigen 2 SRs berichteten wiederum ausschließlich Ergebnisse zur Indikation de-novo Läsionen. In den 3 Reviews zu letzterer Indikation wurden Ergebnisse aus RCTs zu de-novo Läsionen bei großen und kleinen Koronargefäßen gemeinsam ausgewertet. Im Rahmen der Sichtung der Studienregister wurde die Publikation eines zusätzlichen, in den SR noch nicht berücksichtigten RCTs identifiziert, der ebenso in die Evidenzanalyse miteinbezogen wurde. In einem der SR zu de-novo Läsionen wurden zusätzlich bei einzelnen Endpunkten auch Subgruppenergebnisse auf Basis von 2 RCTs zu Stenosen kleiner Koronargefäße berichtet. Die Ergänzungsrecherche nach RCTs zu dieser Indikation sowie weitere Quellen lieferten zwei zusätzliche, rezente Publikation mit Ergebnissen zu weiteren Endpunkten und einem längeren Follow-up zu einer der beiden im SR inkludierten Studien. Insgesamt ist festzuhalten, dass die SRs bei den einzelnen Indikationen großteils dieselben RCTs einschlossen. Geringere Zahlen an eingeschlossenen RCTs ergaben sich bei einzelnen SRs aufgrund der spezifischen Fragestellung (nur In-stent Restenosen nach DES) bzw. aufgrund des Recherchezeitpunkts.

Primäre Endpunkte der SRs waren zumeist die patientenrelevanten Parameter Gesamtmortalität, Auftreten von schweren unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE), Revaskularisationsraten der Zielläsionen, sowie der Surrogatparameter Late Lumen Loss (LLL), welcher wiederum der primäre Endpunkt der meisten zugrundeliegenden RCTs war. Für die Analysen in den SR wurden stets die Ergebnisse der Studien am Ende des jeweiligen Follow-ups berücksichtigt. Getrennte Ergebnisse für bestimmte Follow-up Zeitpunkte lagen aus den SRs nicht vor.

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

**Update 2016:
Overview of Reviews
bei 4 Indikationen:
ISR, de-novo Läsionen,
SVD, Ostiumstenosen**

13 SR und 2 RCTs:

11 SR ISR

3 SR + 1 RCT de-novo

1 SR + 1 RCT SVD

**primäre Endpunkte
in SR: TLR, MACE,
Mortalität und LLL**

In-stent-Restenosen:
 11 SR – DEB besser
 als UCB,
 aber DEB tendenziell
 schlechter als EES,
 kein Unterschied zu PES

Bei In-stent Restenosen zeigten alle eingeschlossenen SRs basierend auf den Ergebnissen von maximal 5 RCTs mit insgesamt 749 PatientInnen eine Überlegenheit der DEB gegenüber der PTCA mit UCB. Dies beruhte vor allem auf einheitlich signifikant geringeren Raten an Revaskularisationen der Zielläsion sowie an schweren unerwünschten kardialen Ereignissen. Hinsichtlich der Revaskularisationsraten zeigten zwar alle darin eingeschlossenen RCTs ebenfalls einen einheitlich gerichteten Effekt zu Gunsten der DEB, allerdings lag aufgrund der unterschiedlichen Effektgrößen eine hohe statistische Heterogenität in den Meta-Analysen vor. Daher bleiben Größe und statistische Signifikanz des Gesamteffekts fraglich. Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigten sich inkonsistente Ergebnisse in den Meta-Analysen. Allerdings berichteten die 2 aktuellsten Reviews welche Ergebnisse aus allen relevanten RCTs in ihre Meta-Analysen einschlossen, ebenfalls einen (gerade noch) signifikanten Vorteil von DEB versus UCB. Myokardinfarkte und Stent Thrombosen traten tendenziell ebenfalls seltener nach PTCA mit DEB auf, diese Ergebnisse waren jedoch in keinem der eingeschlossenen Reviews statistisch signifikant.

Im Vergleich DEB versus DES, welche in aktuellen Leitlinien als Therapie erster Wahl für In-stent Restenosen empfohlen wird [44], zeigte sich hingegen in den SRs auf Basis von bis zu 6 RCTs mit insgesamt 1.160 PatientInnen für keinen der untersuchten Endpunkte ein signifikanter Unterschied. Die Revaskularisationsraten der Zielläsionen, die Raten der schweren unerwünschten kardialen Ereignisse sowie der Stent Thrombosen waren bei PatientInnen in den DEB Gruppen tendenziell sogar höher. Bei der Kontrollintervention handelte es sich in 3 der in die Reviews eingeschlossenen RCTs um einen Everolimus beschichteten Stent (EES), sowie in den übrigen 3 Studien um einen Paclitaxel beschichteten Stent (PES). Zur Beurteilung von Substanzklasseneffekten erfolgten in einem SR getrennte Meta-Analysen für diese beiden Kontrollinterventionen. Dabei zeigte sich vor allem im Vergleich zu EES ein Nachteil für die DEB, beim den Revaskularisationsraten der Zielläsionen war dieser sogar statistisch signifikant. Sowohl die Subgruppenanalysen aus diesem Review zu DEB vs. PES als auch jene Reviews in denen ausschließlich RCTs mit PES als Vergleichsintervention inkludiert waren berichteten kein Nachteil, allerdings auch keinen Vorteil einer DEB.

de-novo Läsionen:
 3 SR – DEB tendenziell
 schlechter als DES

Für de-novo Läsionen bei großen und kleinen Koronargefäßen lagen Ergebnisse aus 3 SR vor. In jenen 2 SR mit Meta-Analysen zeigte sich auf Basis von maximal 7 RCTs (4-7 eingeschlossene RCTs je nach Endpunkt) und insgesamt bis zu 1.267 PatientInnen keinen Unterschied zwischen PTCA mit DEB und der Implantation eines DES. Tendenziell ist jedoch festzustellen, dass für alle untersuchten patientenrelevanten Endpunkte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit eine höhere Ereignisrate und damit eher ein Nachteil für DEB gegenüber DES vorlag. Hinsichtlich der Revaskularisationsrate der Zielläsionen war dieser Nachteil in einem SR sogar statistisch signifikant. Ein rezenter RCT mit 108 PatientInnen zeigte ebenfalls eine signifikant höhere Revaskularisationsrate der Zielläsionen in der DEB Gruppe.

SVD: nur Subgruppe in
 1 SR – kein Unterschied
 zwischen DEB und DES

Eine Subgruppenanalyse zu small vessel disease in einem SR ergab auf Basis von 2 RCTs und insgesamt 242 PatientInnen für die schweren unerwünschten kardialen Ereignisse (MACE) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DEB und DES. Ergebnisse aus systematischen Reviews zu anderen patientenrelevanten Endpunkten lagen für diese Indikation nicht vor. Zu einem der beiden RCTs fand sich jedoch zwei Publikation mit Ergebnissen zu weiteren Endpunkten nach 6 bzw. 24 Monaten, wobei auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag. Tendenziell wurden in dieser Studie nach 24 Monaten jedoch weniger MACE mit DEB im Vergleich zu DES berichtet.

Charakteristika der StudienteilnehmerInnen wurden, abgesehen von Alter und Geschlecht, in den SRs nur unvollständig berichtet. So fanden sich zu kardiovaskulären Risikofaktoren vereinzelt Informationen zum Anteil an PatientInnen mit Diabetes mellitus, Hypertonie oder Dyslipidämie in den eingeschlossenen RCTs. Hier ist festzustellen, dass diese Anteile in den RCTs sehr heterogen waren. So reichte z. B. der Anteil an DiabetikerInnen in den Studien von unter 20 % bis über 60 %. Subgruppenanalysen zu unterschiedlichen kardiovaskulären Risikogruppen lagen aus den SRs jedoch nicht vor. Vor allem vor dem Hintergrund, dass PatientInnen mit Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen und daher auch häufig schlechtere Outcomes nach PCI im Vergleich zu Nicht-DiabetikerInnen aufweisen [7], wäre dies im Hinblick auf eine Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf diese Risikogruppen von Bedeutung.

Die methodische Qualität der eingeschlossenen systematischen Reviews für In-stent Restenosen ist, vor allem mit Augenmerk auf die rezentesten und umfassendsten Reviews, als moderat bis gut einzustufen. Kleinere Einschränkungen liegen vor allem beim adäquaten Umgang mit erhöhter Heterogenität in Meta-Analysen vor. Für de-novo Läsionen bzw. small vessel disease wurde die Qualität der Reviews als moderat bewertet. Einschränkungen fanden sich auch hier bei der Beschreibung des Umgangs mit heterogenen Meta-Analyse Ergebnissen und unvollständigen Angaben zum Prozess der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien. Für die Indikation small vessel disease kam noch einschränkend hinzu, dass lediglich Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten aus einer Subgruppen-Analyse vorlagen.

Die Beurteilung der Qualität der eingeschlossenen RCTs durch die Autoren der einzelnen Reviews ist konsistent. Dabei wird das Verzerrungspotenzial durchgehend als gering bis moderat eingestuft. Auch das Verzerrungspotenzial des zusätzlich in das vorliegende Update 2016 eingeschlossenen rezenten RCTs zu de-novo Läsionen wurde als moderat eingestuft. Fehlende Angaben hinsichtlich eines adäquaten allocation concealments bei gleichzeitig für den Behandler offenem Studiendesign stellen hierbei den Grund für diese Beurteilung dar.

Bei der Sichtung der Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EUdraCT) und WHO-ICTRP konnten insgesamt 14 zusätzliche RCTs zu den untersuchten Indikationen bzw. Interventionen identifiziert werden, deren Ergebnisse bis dato nicht publiziert sind (siehe Kapitel 3). Dies sind einerseits 9 derzeit laufende Studien mit zum Teil großen PatientInnenzahlen (bis zu 1.000), andererseits allerdings auch 5 Studien, die bereits abgeschlossen bzw. vorzeitig abgebrochen wurden oder deren Status unbekannt ist. Darüber hinaus zeigten sich im Rahmen der Sichtung der Studienregister mehrere laufende bzw. noch nicht publizierte Studien zu DEB bei weiteren koronaren Indikationen wie z. B. chronischem Verschluss einer Herzkranzarterie (Chronic total occlusion (CTO)), koronaren Gefäß-Bifurkationen oder akutem Myokardinfarkt.

Charakteristika der PatientInnen unvollständig berichtet

20-60 % DiabetikerInnen

Qualität der SR für ISR: moderat – hoch

Qualität der SR für de-novo Läsionen und SVD: moderat

Verzerrungspotenzial der RCTs: niedrig – moderat

Studienregister: 14 zusätzliche RCTs ohne Publikation

3 Empfehlung

In Tabelle 3-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	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 deutet darauf hin, dass die untersuchte Intervention PTCA mit DEB zur Behandlung von

- ✧ In-stent Restenosen

zwar tendenziell wirksamer und sicherer ist als die Vergleichsintervention einer PTCA mit UCB, jedoch nicht wirksamer oder sicherer als die von Leitlinien als Therapie 1. Wahl empfohlene Implantation eines DES.

Die vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass die untersuchte Intervention PTCA mit DEB zur Behandlung von

- ✧ de-novo Läsionen

nicht wirksamer und sicherer ist als die Vergleichsintervention der Implantation eines DES.

Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um zu belegen, dass die untersuchte Intervention PTCA mit DEB zur Behandlung von

- ✧ Stenosen kleiner Koronargefäße (small vessel disease)

wirksamer und sicherer hinsichtlich ist als die Vergleichsintervention der Implantation eines DES.

Zu PTCA mit DEB bei Ostiumstenose konnten keine systematischen Reviews oder RCTs eingeschlossen werden und daher kann die Wirksamkeit und Sicherheit auch nicht beurteilt werden.

Zur Indikation small vessels disease liegt aus systematischen Reviews nur ein Ergebnis zur MACE vor, wobei hier kein Unterschied zwischen DEB und DES berichtet wurde. Ergebnisse zu weiteren Endpunkten aus einem einzelnen RCT zeigten ebenfalls keinen Unterschied in Wirksamkeit und Sicherheit.

Zur Indikation In-stent Restenosen zeigt die vorhandene Evidenz, dass hinsichtlich TLR, Mortalität und MACE ein Vorteil von PTCA mit DEB im Vergleich zu PTCA mit UCB vorliegt. Ergebnisse zu weiteren Endpunkten zeigten keinen Unterschied. Für den Vergleich DEB vs. DES zeigte sich für alle berichteten Endpunkte kein signifikanter Unterschied, tendenziell lagen aber eher schlechtere Ergebnisse in den DEB-Gruppen vor.

Zur Indikation de-novo Läsionen von großen oder kleinen Koronargefäßen zeigt die vorhandene Evidenz keinen Unterschied, tendenziell sogar einen Nachteil hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei DEB gegenüber DES.

Aufnahme in den Leistungskatalog dzt. nicht empfohlen

SVD: wenig Evidenz, kein Unterschied fehlende Evidenz zu wichtigen Endpunkten

ISR: DEB besser als UCB aber tendenziell schlechter als DES

de-novo Läsionen: DEB tendenziell schlechter als DES

Für weitere patientenrelevante Endpunkte wie CABG, Linderung der AP-Symptomatik oder Lebensqualität liegen aus der derzeit verfügbaren Evidenz generell keine Ergebnisse vor.

In den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-draCT) und WHO-ICTRP konnten insgesamt folgende 14 relevante abgebrochene, abgeschlossene aber nicht publizierte bzw. derzeit laufende RCT identifiziert werden:

Abgeschlossene oder abgebrochene Studien, ohne Publikation:

3 abgeschlossene oder abgebrochene Studien ohne Publikation

- ✦ **NCT01539603:** AT; RCT, Phase II; DEB + BMS vs. DES bei de-novo Läsionen; 180 PatientInnen; geplante Fertigstellung Dezember 2014; Abgeschlossen, derzeit nur Publikation des Studienprotokolls.
Primärer Studienendpunkt: LLL nach 9 Monaten
Wesentliche sekundäre Studienendpunkte: MACE, Stent Thrombosen nach 9 Monaten
- ✦ **NCT01204320:** IT; RCT, Phase IV; PEB vs. PES bei de-novo Läsionen; 154 PatientInnen; geplante Fertigstellung Jänner 2010; Abgebrochen, bisher keine Publikation
Primärer Studienendpunkt: LLL nach 6 Monaten
Wesentliche sekundäre Studienendpunkte: MACE, TLR nach 6 und 12 Monaten
- ✦ **NCT01899235:** DK; RCT, Phase IV; DEB vs. DES bei de-novo Läsionen; Anzahl der PatientInnen unbekannt; geplante Fertigstellung März 2014; Abgebrochen, bisher keine Publikation
Primärer Studienendpunkt: MACE nach 3 Monaten

Studien mit unbekanntem Status ohne Publikation:

2 RCT mit unbekanntem Status ohne Publikation

- ✦ **NCT00870038:** IT; RCT, Phase IV; PEB + genous Stent vs. UCB + genous Stent vs. DES bei de-novo Läsionen; 75 PatientInnen; geplante Fertigstellung August 2011; Status dzt. unbekannt, bisher keine Publikation
Primärer Studienendpunkt: LLL nach 6 Monaten
Wesentliche sekundäre Studienendpunkte: Restenosen und klinische unerwünschte Ereignisse (Tod, MI, TLR, Blutungen) nach 6 Monaten
- ✦ **NCT01399463:** AT; RCT, Phase unbekannt; PEB vs. DES bei small vessel disease; Anzahl der PatientInnen unbekannt; geplante Fertigstellung nicht bekannt; Status dzt. unbekannt, bisher keine Publikation
Primärer Studienendpunkt: Loss in fractional flow reserve (FFR) nach 6 Monaten
Wesentliche sekundäre Studienendpunkte: Akute, subakute und späte Stent Thrombosen; klinische unerwünschte Ereignisse (Tod, MI, TLR, Blutungen) nach 1, 6 und 12 Monaten

Derzeit laufende Studien:

ISR:

**9 laufende Studien
- 3 ISR
- 3 de-novo Läsionen
- 3 SVD**

- ✦ **NCT01651390:** DE; RCT, Phase IV; DEB vs. DES bei In-Stent Restenosen; 231 PatientInnen; geplante Fertigstellung Februar 2015; derzeit laufend
Primärer Studienendpunkt: LLL nach 6 Monaten
Wesentliche sekundäre Studienendpunkte: Target lesion failure (TLF), Stent Thrombosen nach 6 und 18 Monaten

- ❖ **NCT01735825:** CZ; RCT, Phase IV; PEB vs. EES bei In-Stent Restenosen; 120 PatientInnen; geplante Fertigstellung Juli 2015; derzeit laufend
Primärer Studienendpunkt: LLL nach 12 Monaten
Sekundärer Studienendpunkt: MACE nach 12 Monaten
- ❖ **NCT01967199:** ROK; RCT, Phase IV; PEB vs. EES bei In-Stent Restenosen; 260 PatientInnen; geplante Fertigstellung August 2016; derzeit laufend
Primärer Studienendpunkt: LLL nach 9 Monaten
Wesentliche sekundäre Studienendpunkte: Mortalität, TLR, Stent Thrombosen nach 12 Monaten

de-novo Läsionen:

- ❖ **NCT01084408:** DE; RCT, Phase III; PEB vs. PES bei de-novo Läsionen; 90 PatientInnen; geplante Fertigstellung März 2018; derzeit laufend
Primärer Studienendpunkt: LLL nach 6 Monaten
Wesentliche sekundäre Studienendpunkte: Mortalität, TLR, MI nach 6, 12, 24 und 60 Monaten
- ❖ **NCT01166711:** PL; RCT, Phase III; DEB vs. DES bei de-novo Läsionen; 1.000 PatientInnen; geplante Fertigstellung Februar 2013; derzeit laufend
Primärer Studienendpunkt: MACE und TVF nach 9 Monaten
Wesentlicher sekundärer Studienendpunkt: MACE nach 12 Monaten
- ❖ **NCT02325817:** CHN; RCT Phase III; DEB vs. UCB bei de-novo Läsionen; Anzahl PatientInnen unbekannt; geplante Fertigstellung Dezember 2015; derzeit laufend
Primärer Studienendpunkt: Stenose der Zielläsion nach 9 Monaten

Small vessel disease:

- ❖ **NCT01690572:** DE; RCT, Phase unbekannt; PEB vs. UCB bei small vessel disease; 30 PatientInnen; geplante Fertigstellung April 2017; derzeit laufend
Primärer Studienendpunkt: MACE nach 12 Monaten
Wesentlicher sekundärer Studienendpunkt: optical coherence tomography (OCT) nach 9 Monaten
- ❖ **NCT01722799:** MEX; RCT Phase 4; DEB vs. DES bei small vessel disease; 290 PatientInnen; geplante Fertigstellung März 2017; derzeit laufend
Primärer Studienendpunkt: TVF nach 12 Monaten
Wesentlicher sekundärer Studienendpunkt: Kosteneffektivität nach 6 und 12 Monaten
- ❖ **NCT01574534:** CH; RCT Phase unbekannt; DEB vs. DES bei small vessel disease; 785 PatientInnen; geplante Fertigstellung Oktober 2019; derzeit laufend
Primärer Studienendpunkt: MACE nach 12 Monaten
Wesentliche sekundäre Studienendpunkte: MACE, TLR, Stent Thrombosen, Kosteneffektivität nach 24 und 36 Monaten

**keine Re-Evaluierung
für ISR,
de-novo Läsionen und
Ostiumstenosen**

Da aus den laufenden Studien zu In-sent Restenosen und de-novo Läsionen keine Ergebnisse zu derzeit nicht berichteten Endpunkten zu erwarten sind, sollte eine Berücksichtigung dieser Studien keinen wesentlichen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer PTCA mit DEB haben. Zu Ostiumstenosen konnten keine derzeit laufenden Studien identifiziert werden. Eine neuerliche Evaluierung für die Indikationen In-sent Restenosen, de-novo Läsionen und Ostiumstenosen wird daher derzeit nicht empfohlen.

**neuerliche Evaluierung
für SVD: 2020**

Aufgrund der derzeit unzureichenden Evidenz zu PTCA mit DEB bei small vessel disease könnte eine Berücksichtigung der Ergebnisse der Studien zu dieser Indikation einen wesentlichen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit haben. Eine neuerliche Evaluierung für die Indikation small vessel disease im Jahr 2020 wird empfohlen. Auf Grund der bei der Sichtung der Studienregister gefundenen Studien zu DEB bei weiteren Indikationen, sollte ggf. eine Erweiterung der für den Bericht relevanten Indikationen im Rahmen der Re-Evaluierung geprüft werden.

4 Literaturverzeichnis

- [1] Adlbrecht C. Drug coated balloon catheter. Systematic Review. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2009.
- [2] Hintringer K, Warmuth M. [Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with paclitaxel-coated drug-eluting balloon (DEB). Update 2013]. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2013. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32013000923>.
- [3] Statistik Austria. STATcube – Statistische Datenbank von Statistik Austria/Jahrbuch der Gesundheitsstatistik [online]. [Zugriff: 04.03.2013]. Available from: http://statcube.at/superwebguest/login.do?guest=guest&db=degestorbene_ext.
- [4] Mühlberger V, Kaltenbach L, Ulmer H, Pachinger O. Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2013 (mit Audit 2014). *Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology* 2015; 22(1-2): 22-26.
- [5] Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(3): 323-330.
- [6] Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart* 2010; 96(16): 1291-1296.
- [7] Ali RM, Degenhardt R, Zambahari R, Tresukosol D, Ahmad WA, Kamar H et al. Paclitaxel-eluting balloon angioplasty and cobalt-chromium stents versus conventional angioplasty and paclitaxel-eluting stents in the treatment of native coronary artery stenoses in patients with diabetes mellitus. *EuroIntervention* 2011; 7 Suppl K: K83-92.
- [8] Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009; 119(23): 2986-2994.
- [9] Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 381(9865): 461-467.
- [10] Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(15): 1377-1382.
- [11] Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(2): 149-154.
- [12] Siontis GCM, Stefanini GG, Mavridis D, Siontis KC, Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *Lancet* 2015; 386(9994): 655-664.
- [13] Mamuti W, Ablimit A, Kelimu W, Rao F, Jiamali A, Zhang W et al. Comparison of drug-eluting balloon versus drug-eluting stent in patients with in-stent restenosis: insight from randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology* 2015; 179: 424-429.
- [14] Mamuti W, Jiamali A, Rao F, Zhang W, Pei X, Ablimit A et al. Drug-coated balloon angioplasty for drug-eluting stent restenosis: insight from randomized controlled trials. *Annals of Medicine* 2014; 46(8): 679-683.
- [15] Piccolo R, Galasso G, Piscione F, Esposito G, Trimarco B, Dangas GD et al. Meta-analysis of randomized trials comparing the effectiveness of different strategies for the treatment of drug-eluting stent restenosis. *American Journal of Cardiology* 2014; 114(9): 1339-1346.

- [16] Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63(24): 2659-2673.
- [17] Yu C-M, Kwong JSW, Sanderson JE. Drug-eluting balloons for coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology* 2013; 168(1): 197-206.
- [18] Navarese EP, Austin D, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, James S et al. Drug-coated balloons in treatment of in-stent restenosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Research in Cardiology* 2013; 102(4): 279-287.
- [19] Giacoppo D, Gargiulo G, Aruta P, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients. *BMJ* 2015; 351: h5392.
- [20] Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2013; 99(5): 327-333.
- [21] Kwong JS, Yu CM. Drug-eluting balloons for coronary artery disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology* 2013; 168(3): 2930-2932.
- [22] Goel SS, Dilip Gajulapalli R, Athappan G, Philip F, Gupta S, Murat Tuzcu E et al. Management of drug eluting stent in-stent restenosis: A systematic review and meta-analysis. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 2015.
- [23] Gao S, Shen J, Mukku VK, Wang MJ, Akhtar M, Liu W. Efficacy of Drug-Eluting Balloons for Patients With In-Stent Restenosis: A Meta-Analysis of 8 Randomized Controlled Trials. *Angiology* 2015.
- [24] Frohlich GM, Lansky AJ, Ko DT, Archangelidi O, De Palma R, Timmis A et al. Drug eluting balloons for de novo coronary lesions – a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2013; 11: 123.
- [25] Zhang T, Sun S, Shen L, He B. Drug-eluting balloons for de novo coronary artery disease: a meta-analysis of angiographic and clinical data. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 2013; 82(7): 1021-1030.
- [26] Lopez Minguez JR, Nogales Asensio JM, Doncel Vecino LJ, Sandoval J, Romany S, Martinez Romero P et al. A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary lesions (BABILON trial): 24-month clinical and angiographic results. *EuroIntervention* 2014; 10(1): 50-57.
- [27] Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: The bello (balloon elution and late loss optimization) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60(24): 2473-2480.
- [28] Naganuma T, Latib A, Sgueglia GA, Menozzi A, Castriota F, Micari A et al. A 2-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels the BELLO study. *Int J Cardiol* 2015; 184: 17-21.
- [29] Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, Nakamura S, Asano R, Nanto S et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J* 2013; 166(3): 527-533.
- [30] Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7(2): 204-211.
- [31] Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, Garcia Del Blanco B, Seidelberger B, Iniguez A et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(14): 1378-1386.
- [32] Adriaenssens T, Dens J, Ughi G, Bennett J, Dubois C, Sinnaeve P et al. Optical coherence tomography study of healing characteristics of paclitaxel-eluting balloons vs. everolimus-eluting stents for in-stent restenosis: the SEDUCE (Safety and Efficacy of a Drug eLuting balloon in Coronary artery rEstenosis) randomised clinical trial. *EuroIntervention* 2014; 10(4): 439-448.

- [33] Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, Garcia del Blanco B, Garcia-Touchard A, Lopez-Minguez JR et al. A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(1): 23-33.
- [34] Hamm C, Cremers B, Moellmann H, Mobius-Winkler S, Zeymer U, Vrolix M et al. PEPCAD III: A randomised trial comparing a paclitaxel-coated balloon/stent system with a sirolimus eluting stent. *Circulation* 2009; 120: 2157.
- [35] Herdeg C, Gohring-Frischholz K, Haase KK, Geisler T, Zurn C, Hartmann U et al. Catheter-based delivery of fluid paclitaxel for prevention of restenosis in native coronary artery lesions after stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2(4): 294-301.
- [36] Liistro F, Porto I, Angioli P, Grotti S, Ducci K, Falsini G et al. Elutax paclitaxel-eluting balloon followed by bare-metal stent compared with Xience V drug-eluting stent in the treatment of de novo coronary stenosis: a randomized trial. *Am Heart J* 2013; 166(5): 920-926.
- [37] Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, Voskuil M, Shao C, Van Belle E et al. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(25): 2327-2337.
- [38] Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, Nathoe H, Dens J, Naber C et al. A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 80(7): 1138-1146.
- [39] Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Malden: BMJ Books; 2007.
- [40] Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
- [41] Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
- [42] Gartlehner G. *Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.)*. Wien: Ludwig Boltzmann Insitut für Health Technology Assessment; 2009.
- [43] 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. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 383-394.
- [44] Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35(37): 2541-2619.
- [45] Biondi-Zoccai G, Sangiorgi G, D'Ascenzo F, Zuffi A, Lotrionte M, Romagnoli E et al. Drug-eluting balloons for peripheral artery disease: A meta-analysis of 7 randomized clinical trials and 643 patients. *International Journal of Cardiology* 2013; 168(1): 570-571.
- [46] Dibra A, Dibra L, Pavli E. Meta-analysis of randomized trials comparing drug-coated balloon with drug-eluting stent for treatment of coronary in-stent restenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(11): B82.
- [47] Dorenkamp M, Boldt J, Leber AW, Sohns C, Roser M, Boldt LH et al. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty in patients with drug-eluting stent restenosis. *Clinical Cardiology* 2013; 36(7): 407-413.
- [48] Gaddam S, Pandya B, Meghani M, Agarwal V, Soomro A, Duvvuri S et al. Drug eluting balloon angioplasty is a safe treatment option for in-stent restenosis: Meta-analysis of current evidence. *Circulation* 2014; 130((Gaddam S.; Pandya B.; Meghani M.; Agarwal V.; Duvvuri S.; Lafferty J.; Royzman R.; Kandov R.) *Cardiology, Staten Island Univ Hosp, Staten Island, United States*).

- [49] Giacoppo D, Aruta P, Capranzano P, Capodanno D, Tamburino C. Searching for the best treatment for coronary in-stent restenosis: Results from a network meta-analysis. *EuroIntervention* 2015; ((Giacoppo D.; Aruta P.; Capranzano P.; Capodanno D.; Tamburino C.) Ferrarotto, Catania, Italy).
- [50] Giacoppo D, Gargiulo G, Aruta P, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Drug-eluting stent and drug-coated balloon for coronary in-stent restenosis: A pair-wise meta-analysis of randomized trials implemented with trial sequential analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 66(15): B202-B203.
- [51] Giacoppo D, Gargiulo G, Aruta P, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Interventional strategies for coronary in-stent restenosis: A hierarchical bayesian network meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 66(15): B202.
- [52] Goel SS, Gajulapalli RD, Athappan G, Gupta S, Ellis S, Tuzcu EM et al. Management of drug eluting stent in-stent restenosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(18): B253.
- [53] Kwong JSW, Yu CM. Drug-eluting balloons for coronary artery disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology* 2013; 164(2): S19.
- [54] Lee JM, Park J, Kang J, Jeon K-H, Jung J-H, Lee SE et al. Comparison among drug-eluting balloon, drug-eluting stent, and plain balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis of 11 randomized, controlled trials. *Jacc: Cardiovascular Interventions* 2015; 8(3): 382-394.
- [55] Lee JM, Park J, Jeon KH, Jung JH, Lee SE, Han JK et al. Comparison among drug-eluting balloon, drug-eluting stent, and plain balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis: A network meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(11): B79.
- [56] Li J, Liu WL, Yi X, Feng GK, Lu Z, Jiang XJ et al. Paclitaxel-coated balloons for the treatment of patients with in-stent restenosis: A meta-analysis of angiographic and clinical data. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2015; 9(6): 2285-2292.
- [57] Liang P, Zhanying H, Wenjie L, Xiaojie C, Chunguang Q. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent in the treatment of patients with in-stent restenosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(16): C141.
- [58] Liu W, Gao GS, Zhou ZYJ. Efficacy of drug eluting balloons for patients with in-stent restenosis: A meta-analysis of 8 randomized controlled trails. *European Heart Journal* 2015; 36((Liu W.; Gao G.S.; Zhou Z.Y.J.) Beijing Anzhen Hospital, Cardiology, Beijing, China): 1164.
- [59] Lupi A, Rognoni A, Porto I, Secco GG, Lazzeri M, Stella PR et al. Drug eluting balloon vs drug eluting stent in PCI: Insights from a meta-analysis of 1462 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(18): B254.
- [60] Lupi A, Rognoni A, Secco GG, Porto I, Nardi F, Lazzeri M et al. Drug eluting balloon versus drug eluting stent in percutaneous coronary interventions: insights from a meta-analysis of 1462 patients. *International Journal of Cardiology* 2013; 168(5): 4608-4616.
- [61] Lupi A, Secco GG, Rognoni A, Porto I, Rossi L, Cristallini J et al. Drug eluting balloon vs drug eluting stent in PCI: Insights from a meta-analysis of 1462 patients. *European Heart Journal* 2013; 34((Lupi A.; Rognoni A.; Rossi L.; Bongo A.S.) AOU Maggiore dela Carità, Cardiologia Ospedaliera, Novara, Italy): 543.
- [62] Mamuti W, Rao F, Kelimu W, Jiamali A, Pei X, Ablimit A et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty for drug-eluting stent restenosis: Insight from randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(11): B79.
- [63] Park J, Lee JM, Kang J, Jeon KH, Jung JH, Lee SE et al. Comparison among drug-eluting balloon, drug-eluting stent, and plain balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis: A network meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Circulation* 2014; 130((Park J.; Lee J.M.; Kang J.; Jeon K.-H.; Jung J.-H.; Lee S.E.; Han J.-K.; Kim H.-L.; Yang H.-M.; Park K.W.; Kang H.-J.; Koo B.-K.; Kim H.-S.) Dept of Internal Medicine and Cardiovascular Cntr, Seoul National Univ Hosp, Seoul, South Korea).

- [64] Perversi J, D'Ascenzo F, Moretti C, Omedè P, Colombo F, Cerrato E et al. Safety and efficacy of treatments for in-stent restenosis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2014; 15(4): e7.
- [65] Perversi J, D'Ascenzo F, Moretti C, Omedè P, Colombo F, Cerrato E et al. Safety and efficacy of treatments for in-stent restenosis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2014; 15((Perversi J.; D'Ascenzo F.; Moretti C.; Omedè P.; Colombo F.; Cerrato E.; Quadri G.; Gaita F.) Divisione di Cardiologia, Città della Salute E della Scienza, Università di Torino, Torino, Italy): e14.
- [66] Perversi J, Moretti C, Omede P, D'Ascenzo F, Gasparini M, Rebagliati M et al. Safety and efficacy of treatments for in stent restenosis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal* 2014; 35((Perversi J.; Moretti C.; Omede' P.; D'ascenzo F.; Colombo F.; Cerrato E.; Gaita F.) Hospital Molinette, University Hospital S. Giovanni Battista, Division of Cardiology, Turin, Italy): 800-801.
- [67] Puñal Riobóo J, Sánchez González MC, Atienza Merino G. [Safety and efficacy of drug eluting balloon angioplasty for coronary artery stenosis: in-stent restenosis and de novo lesions]. Santiago de ComPostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T); 2015. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32015000954>.
- [68] Sethi A, Singh S, Malhotra G, Singh P, Khosla S. Efficacy of various percutaneous interventions for in-stent restenosis-a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2015; 85((Sethi A.; Malhotra G.; Singh P.; Khosla S.) Rosalind Franklin University of Medicine and Sciences, United States): S34.
- [69] Zhang T, Shen L, Jin S, He B. Drug-eluting balloons for de novo coronary artery disease: Pooled angiographic and clinical data. *Heart* 2013; 99((Zhang T.; Shen L.; Jin S.; He B.) Department of Cardiology, RenJi Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, China): A117.
- [70] Giannini F, Colombo A, Costopoulos C, De Felice F, Figini F, Latib A et al. A study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in diabetic patients with small coronary vessels disease: A sub-study of the the bello (balloon elution and late loss optimization) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(18): B105-B106.
- [71] Latib A, Ruparelia N, Menozzi A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A et al. Long-term (3-year) follow-up of the balloon elution and late loss optimisation (BELLO) study. *EuroIntervention* 2015; ((Latib A.; Ruparelia N.; Colombo A.) San Raffele Scientific Institute, Milano, Italy).
- [72] Latib A, Menozzi A, Sgueglia G, Castriota F, Micari A, Cremonesi A et al. Randomised comparison a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxeleluting stent in small coronary vessels 12 month results of the BELLO study. *EuroIntervention* 2013; 9((Latib A.; Colombo A.) EMO-GVM Centro Cuore Columbus, Milan, Italy): 278.

Appendix

Appendix 1: Suchstrategie

Medline

Zu Teil 1 (syst. Reviews & Meta-Analysen):

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2015>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <November 30, 2015>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 18, 2015>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	exp Coronary Restenosis/(6723)
2	restenos*.mp. (21380)
3	re-stenos*.mp. (545)
4	((ostium or ostial) adj5 stenos*).mp. (1083)
5	(de-novo adj5 (lesion* or stenos*)).mp. (1603)
6	((stenos* or occlusion*) adj2 coronary).ti,ab. (20487)
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (42722)
8	exp Angioplasty, Balloon, Coronary/(33772)
9	Percutaneous transluminal coronary angioplast*.mp. (6602)
10	PTCA*.mp. (6329)
11	balloon*.mp. (96781)
12	8 or 9 or 10 or 11 (98722)
13	drug eluting balloon*.mp. (243)
14	DEB*.ti,ab. (161311)
15	drug coated balloon*.mp. (193)
16	coated balloon catheter*.mp. (46)
17	exp Paclitaxel/(21386)
18	(paclitaxel adj5 (eluting or coated)).mp. (1728)
19	DIOR.mp. (25)
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 (182876)
21	12 and 20 (2759)
22	7 and 21 (1262)
23	limit 22 to ed=20121213-20151201 (270)
24	limit 22 to yr=„2013 – 2016“ (282)
25	23 or 24 (330)
26	((((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) 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“ or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt. (258073)
27	25 and 26 (38)
28	remove duplicates from 27 (36)
Date of Search: 01.12.2015	

Zu Teil 2 (klin. Studien):

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2015>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 21, 2015>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 18, 2015>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	exp Angioplasty, Balloon, Coronary/(33825)
2	Percutaneous transluminal coronary angioplast*.mp. (6608)
3	PTCA*.mp. (6335)
4	balloon*.mp. (97068)
5	1 or 2 or 3 or 4 (99013)
6	drug eluting balloon*.mp. (247)
7	DEB*.ti,ab. (162611)
8	drug coated balloon*.mp. (199)
9	coated balloon catheter*.mp. (46)
10	exp Paclitaxel/(21601)
11	(paclitaxel adj5 (eluting or coated)).mp. (1735)
12	DIOR.mp. (25)
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 (184392)
14	5 and 13 (2776)
15	((ostium or ostial) adj10 (stenos* or occlusion*)).mp. (1509)
16	((stenos* or occlusion*) adj10 small-vessel*).mp. (455)
17	15 or 16 (1958)
18	14 and 17 (39)
19	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi#ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (exp animals/not humans.sh.) (3230549)
20	18 and 19 (16)
21	limit 20 to ed=20121213-20151222 (0)
22	limit 20 to yr=„2013 – 2016“ (0)
23	21 or 22 (0)
Date of Search: 22.12.2015	

Embase

Zu Teil 1:

Session Results

No.	Query Results	Results: 90/Date: 2 Dec 2015
#1	restenos* OR 're-stenosis' OR 're-stenoses' OR (ostium OR ostial) NEAR/4 stenos* OR 'in-stent restenosis'/exp OR 'de-novo' NEAR/4 (lesion* OR stenos*) OR ((stenos* OR occlusion*) NEAR/2 coronary):ab,ti AND ('transluminal coronary angioplasty'/exp OR ptca* OR balloon* OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasty' OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasties') AND ('drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb*:ab,ti OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('balloon catheter'/exp AND (eluting OR coated)) OR 'paclitaxel'/exp OR ('paclitaxel eluting coronary stent'/exp AND balloon*:ab,ti) OR paclitaxel NEAR/1 (eluting OR coated) OR dior:dn) AND [14-12-2012]/sd NOT [2-12-2015]/sd OR (restenos* OR 're-stenosis' OR 're-stenoses' OR (ostium OR ostial) NEAR/4 stenos* OR 'in-stent restenosis'/exp OR 'de-novo' NEAR/4 (lesion* OR stenos*) OR ((stenos* OR occlusion*) NEAR/2 coronary):ab,ti AND ('transluminal coronary angioplasty'/exp OR ptca* OR balloon* OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasty' OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasties') AND ('drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb*:ab,ti OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('balloon catheter'/exp AND (eluting OR coated)) OR 'paclitaxel'/exp OR ('paclitaxel eluting coronary stent'/exp AND balloon*:ab,ti) OR paclitaxel NEAR/1 (eluting OR coated) OR dior:dn) AND [2013-2016]/py) AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de) OR (restenos* OR 're-stenosis' OR 're-stenoses' OR (ostium OR ostial) NEAR/4 stenos* OR 'in-stent restenosis'/exp OR 'de-novo' NEAR/4 (lesion* OR stenos*) OR ((stenos* OR occlusion*) NEAR/2 coronary):ab,ti AND ('transluminal coronary angioplasty'/exp OR ptca* OR balloon* OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasty' OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasties') AND ('drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb*:ab,ti OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('balloon catheter'/exp AND (eluting OR coated)) OR 'paclitaxel'/exp OR ('paclitaxel eluting coronary stent'/exp AND balloon*:ab,ti) OR paclitaxel NEAR/1 (eluting OR coated) OR dior:dn) AND [14-12-2012]/sd NOT [2-12-2015]/sd OR (restenos* OR 're-stenosis' OR 're-stenoses' OR (ostium OR ostial) NEAR/4 stenos* OR 'in-stent restenosis'/exp OR 'de-novo' NEAR/4 (lesion* OR stenos*) OR ((stenos* OR occlusion*) NEAR/2 coronary):ab,ti AND ('transluminal coronary angioplasty'/exp OR ptca* OR balloon* OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasty' OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasties') AND ('drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb*:ab,ti OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('balloon catheter'/exp AND (eluting OR coated)) OR 'paclitaxel'/exp OR ('paclitaxel eluting coronary stent'/exp AND balloon*:ab,ti) OR paclitaxel NEAR/1 (eluting OR coated) OR dior:dn) AND [2013-2016]/py) AND ((cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim))	

Zu Teil 2:

Session Results

No.	Query Results	Results: 21/Date: 22 Dec 2015
#1.	(ostium OR ostial) NEAR/10 (stenos* OR occlusion* OR obstruction*) OR 'coronary artery obstruction'/expdm_dt/ OR (stenos* OR occlusion* OR obstruction*) NEAR/10 'small-vessel' OR 'small vessels' AND ('transluminal coronary angioplasty'/exp OR ptca* OR balloon* OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasty' OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasties') AND ('drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb*:ab,ti OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('balloon catheter'/exp AND (eluting OR coated)) OR 'paclitaxel'/exp OR ('paclitaxel eluting coronary stent'/exp AND balloon*:ab,ti) OR paclitaxel NEAR/1 (eluting OR coated) OR dior:dn) AND [14-12-2012]/sd NOT [22-12-2015]/sd OR ((ostium OR ostial) NEAR/10 (stenos* OR occlusion* OR obstruction*) OR 'coronary artery obstruction'/expdm_dt OR (stenos* OR occlusion* OR obstruction*) NEAR/10 'small-vessel' OR 'small vessels' AND ('transluminal coronary angioplasty'/exp OR ptca* OR balloon* OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasty' OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasties') AND ('drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb*:ab,ti OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('balloon catheter'/exp AND (eluting OR coated)) OR 'paclitaxel'/exp OR ('paclitaxel eluting coronary stent'/exp AND balloon*:ab,ti) OR paclitaxel NEAR/1 (eluting OR coated) OR dior:dn) AND [2013-2016]/py) AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) OR ((ostium OR ostial) NEAR/10 (stenos* OR occlusion* OR obstruction*) OR 'coronary artery obstruction'/expdm_dt OR (stenos* OR occlusion* OR obstruction*) NEAR/10 'small-vessel' OR 'small vessels' AND ('transluminal coronary angioplasty'/exp OR ptca* OR balloon* OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasty' OR 'percutaneous transluminal coronary angioplasties') AND ('drug eluting balloon' OR 'drug eluting balloons' OR deb*:ab,ti OR 'drug coated balloon' OR 'drug coated balloons' OR ('balloon catheter'/exp AND (eluting OR coated)) OR 'paclitaxel'/exp OR ('paclitaxel eluting coronary stent'/exp AND balloon*:ab,ti) OR paclitaxel NEAR/1 (eluting OR coated) OR dior:dn) AND [14-12-2012]/sd NOT [22-12-2015]/sd AND ((controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))	

CRD

Zu Teil 1:

#### PTCA mit DEBs (DIOR Update 2016)	
1	drug eluting balloon*
2	drug coated balloon*
3	coated balloon catheter*
4	DIOR
5	MeSH DESCRIPTOR Paclitaxel EXPLODE ALL TREES
6	(coated)
7	(eluting)
8	(releasing)
9	#6 OR #7 OR #8
10	#5 AND #9
11	(paclitaxel NEAR (eluting OR coated))
12	#1 OR #2 OR #3 OR #10 OR #11
13	MeSH DESCRIPTOR Coronary Restenosis EXPLODE ALL TREES
14	((stenos* OR restenos* OR re-stenos* OR occlusion*) NEAR (coronary OR ostium OR ostial))
15	(de-novo NEAR (lesion* OR stenos*))
16	#13 OR #14 OR #15
17	#12 AND #16
18	* WHERE LPD FROM 03/02/2013 TO 02/12/2015
19	#17 AND #18
20	* FROM 2013 TO 2015
21	#17 AND #20
22	#19 OR #21
9 Hits	
Date of Search: 02.12.2015	

Zu Teil 2 wurde keine Suche in den CRD Datenbanken durchgeführt (N/A)

The Cochrane Library

Zu Teil 1:

Search Name: PTCA with DEBs_SRs	
Last Saved: 04/12/2015 15:59:34.190	
Description: MEL-Update 2015	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Coronary Restenosis] explode all trees
#2	stenos* near corona*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	„in-stent restenos*" (Word variations have been searched)
#4	„instent restenos*" (Word variations have been searched)
#5	„in-stent re-stenos*" (Word variations have been searched)
#6	(ostium or ostial) near stenosis* (Word variations have been searched)
#7	„de-novo" near (lesion* or stenosis*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon, Coronary] explode all trees
#10	„Percutaneous transluminal coronary angioplasty":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#11	PTCA*
#12	balloon* (Word variations have been searched)
#13	#9 or #10 or #11 or #12
#14	„drug eluting balloon" (Word variations have been searched)
#15	DEB*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#16	„drug coated balloon" (Word variations have been searched)
#17	„coated balloon catheter" (Word variations have been searched)
#18	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees
#19	paclitaxel near (eluting or coated or releasing) (Word variations have been searched)
#20	DIOR (Word variations have been searched)
#21	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
#22	#13 and #21
#23	#8 and #22 Publication Year from 2013 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
11 Hits	

Zu Teil 2:

Search Name: PTCA mit DEBs_Trials (MEL-Update 2015 TS/CW)	
Last Saved: 22/12/2015 17:55:43.441	
Description: MEL-Update 2015	
ID	Search
#1	(stenosis* or occlusion* or obstruction*) near „small-vessel*" (Word variations have been searched)
#2	(ostium or ostial) near (stenosis* or occlusion* or obstruction*) (Word variations have been searched)
#3	#1 or #2
#4	MeSH descriptor: [Angioplasty, Balloon, Coronary] explode all trees
#5	„Percutaneous transluminal coronary angioplasty":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	PTCA*
#7	balloon* (Word variations have been searched)
#8	#4 or #5 or #6 or #7
#9	„drug eluting balloon" (Word variations have been searched)

#10	DEB*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#11	„drug coated balloon“ (Word variations have been searched)
#12	„coated balloon catheter“ (Word variations have been searched)
#13	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees
#14	paclitaxel near (eluting or coated or releasing) (Word variations have been searched)
#15	DIOR (Word variations have been searched)
#16	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
#17	#8 and #16
#18	#3 and #17 Publication Year from 2013 to 2015, in Trials
o Hits	

PubMed

Zu Teil 1:

(((((((((„Coronary Restenosis“[Mesh]) OR coronary stenosis*[TIAB]) OR restenosis*) OR re-stenosis*) OR ostium stenosis*) OR ostial stenosis*) OR de-novo lesion*) OR de-novo stenosis*) OR coronary occlusion*[TIAB])) AND (((((((„Angioplasty, Balloon, Coronary“[Mesh]) OR Percutaneous transluminal coronary angioplast*) OR PTCA*) OR balloon*)) AND ((((((((((drug eluting balloon*) OR DEB*[TIAB]) OR drug coated balloon*) OR coated balloon catheter*) OR „Paclitaxel“[Mesh]) OR paclitaxel eluting balloon) OR paclitaxel coated balloon) OR paclitaxel releasing) OR DIOR[TIAB]))
Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, From 2012/12/13 to 2015/12/04
43 Hits
Suchdatum: 04.12.2015

Zu Teil 2:

((ostium stenosis*) OR ostial stenosis*) OR (small-vessel*)) AND ((drug coated balloon*) OR (drug eluting balloon*) OR (drug releasing balloon*) OR (Paclitaxel coated balloon*) OR (Paclitaxel eluting balloon*) OR (Paclitaxel releasing balloon*) OR (DEB*))
Filters: Clinical Trials, From 2012/12/13 to 2015/12/22
3 Hits
Suchdatum: 22.12.2015

Appendix 2: Im Volltext ausgeschlossene Studien

Sekundärliteratur

Author, year, reference number	Reason for exclusion
Biondi-Zoccai 2013 [45]	Other population (peripheral artery disease)
Dibra 2014 [46]	Conference abstract
Dorenkamp 2013 [47]	Study design (economic evaluation)
Gaddam 2014 [48]	Conference abstract
Giacoppo 2015 [49]	Conference abstract
Giacoppo 2015a [50]	Conference abstract
Giacoppo 2015b [51]	Conference abstract
Goel 2013 [52]	Conference abstract
Hintringer 2013 [2]	Previous version of this review
Kwong 2013 [53]	Conference abstract
Lee 2015 [54]	Study design (only network metaanalysis)
Lee 2014 [55]	Conference abstract
Li 2015 [56]	Study design (review nor based on RCTs)
Liang 2014 [57]	Conference abstract
Liu 2015 [58]	Conference abstract
Lupi 2013 [59]	Conference abstract
Lupi 2013a [60]	Conference abstract
Lupi 2013b [61]	Conference abstract
Mamuti 2014 [62]	Conference abstract
Park 2014 [63]	Conference abstract
Perversi 2014 [64]	Conference abstract
Perversi 2014a [65]	Conference abstract
Perversi 2014b [66]	Conference abstract
Puñal Riobóo 2015 [67]	Language (Spanish)
Sethi 2015 [68]	Study design (only network metaanalysis)
Zhang 2013 [69]	Conference abstract

Primärliteratur

Author, year, reference number	Reason for exclusion
Giannini 2013 [70]	Conference abstract
Latib 2015 [71]	Conference abstract
Latib 2013 [72]	Conference abstract

Appendix 3: Oxman & Guyatt Bewertungsbogen

Oxman and Guyatt's index

1. Were the search methods used to find evidence (original research) on the primary question(s) stated?

yes partially no

2. Was the search for evidence reasonably comprehensive?

yes can't tell no

3. Were the criteria used for deciding which studies to include in the overview reported?

yes partially no

4. Was bias in the selection of studies avoided?

yes can't tell no

5. Were the criteria used for assessing the validity of the included studies reported?

yes partially no

6. Was the validity of all studies referred to in the text assessed using appropriate criteria (either in selecting studies for inclusion or in analyzing the studies that are cited)?

yes can't tell no

7. Were the methods used to combine the findings of the relevant studies (to reach a conclusion) reported?

yes partially no

8. Were the findings of the relevant studies combined appropriately relative to the primary question the overview addresses?

yes can't tell no

9. Were the conclusions made by the author(s) supported by the data and/or analysis reported in the overview?

yes partially no

10. How would you rate the scientific quality of the overview?

extensive flaws		major flaws		minor flaws		minimal flaws
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	2	3	4	5	6	7