

GUTACHTEN

Drug Eluting Balloons (DEB) bei pAVK – Nutzenbewertung und Indikationskriterien

Stand: 22.10.2020

Autorinnen und Autoren *

Stephan Rieks, M.Sc, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Lina Chittka, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Dipl.-Stat. Ulrich Gehrman, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Dr. Kerstin Lipperheide, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Dr. Sandra Janatzek, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Klinisches Review

Dr. med. Kristina Pavaday, Fachärztin für Allgemein- und Gefäßchirurgie, MDK Berlin-Brandenburg

Internes Review

PD Dr. Annegret Herrmann-Frank, Leiterin der Sozialmedizinischen Expertengruppe „Methoden- und Produktbewertung“ (SEG 7), MDS Essen

* Das Kapitel Hintergrund wurde aus dem ursprünglichen Gutachten aus dem Jahr 2017 übernommen und in Teilen aktualisiert. Autor des Kapitels Hintergrund im Gutachten aus dem Jahr 2017 war Dr. Olaf Weingart, Leiter Medizinischer Fachbereich Methodik, MDK Nordrhein, Köln.

Herausgeber

Medizinischer Dienst
des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e. V. (MDS)
Theodor-Althoff-Straße 47
D-45133 Essen
Telefon: 0201 8327-0
Telefax: 0201 8327-100
E-Mail: office@mds-ev.de
Internet: <http://www.mds-ev.de>

Gliederung

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	10
Zusammenfassung	12
1 Auftrag/Fragestellung	15
2 Hintergrund.....	16
2.1 Krankheitsbild	16
2.2 Diagnostik	17
2.3 Therapie	18
2.3.1 Einsatz von Drug Eluting Balloons (DEB)	20
3 Methode / Vorgehen.....	22
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	22
3.1.1 Endpunkte	23
3.1.2 Studiendesign.....	24
3.2 Recherche	24
3.3 Selektion des Studienpools.....	25
3.4 Datenextraktion	25
3.5 Bewertung des Verzerrungspotentials	26
3.6 Meta-Analysen.....	28
3.7 Sensitivitätsanalysen.....	29
3.8 Ableitung der Nutzenaussagen	29
4 Ergebnisse.....	30
4.1 Ergebnis der Literaturrecherche	30
4.2 Recherche in Studienregistern.....	32
4.3 Studienpool.....	35
4.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien	38
4.5 Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene	67
4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	71
4.6.1 Jegliche Revaskularisation.....	71
4.6.2 Revaskularisation im Bereich der Zielläsion (TLR).....	71

4.6.2.1	Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene	71
4.6.2.2	Ergebnisse.....	73
4.6.3	Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes (TVR).....	83
4.6.3.1	Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene	83
4.6.3.2	Ergebnisse.....	84
4.6.4	Thrombosen	90
4.6.4.1	Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene	90
4.6.4.2	Ergebnisse.....	91
4.6.5	Amputationen	96
4.6.5.1	Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene	96
4.6.5.2	Ergebnisse.....	98
4.6.6	Mortalität	107
4.6.6.1	Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene	107
4.6.6.2	Ergebnisse.....	109
4.6.7	Major Adverse Events (MAE)	119
4.6.7.1	Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene	121
4.6.7.2	Ergebnisse.....	122
4.6.8	Rutherford-Klassifikation	128
4.6.8.1	Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene	128
4.6.8.2	Ergebnisse.....	130
4.6.9	Lebensqualität.....	140
4.6.9.1	Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene	140
4.6.9.2	Ergebnisse.....	141
4.6.10	Gehbehinderung und Gehstrecke	146
4.6.10.1	Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene	146
4.6.10.2	Ergebnisse.....	148
5	Zusammenfassende Bewertung der Datenlage	153
5.1	De novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea	163
5.1.1	Schadenendpunkte	163
5.1.2	Nutzenendpunkte	165
5.1.3	Gesamtbetrachtung	166
5.2	In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea	166

5.2.1	Schadenendpunkte	166
5.2.2	Nutzenendpunkte	167
5.2.3	Gesamtbetrachtung	167
5.3	De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien	168
5.3.1	Schadenendpunkte	168
5.3.2	Nutzenendpunkte	168
5.3.3	Gesamtbetrachtung	169
6	Diskussion	170
6.1	Publication Bias	170
6.2	Ergebnissicherheit der Studien	170
6.3	Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und mögliche Implikationen für die Ergebnisse	171
6.4	In den Studien berichtete Endpunkte	172
6.5	Abhängigkeit der Endpunkte voneinander	173
6.6	Indikation	173
6.7	Produkte	174
6.8	Mortalitätsdebatte über DEB	175
7	Fazit/Empfehlungen	179
8	Literaturverzeichnis	182
9	Anhang	191
9.1	Dokumentation der Recherchen	191
9.2	Ausschlussgründe der ausgeschlossenen Volltexte	197

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses	31
Abbildung 2:	TLR-Gesamtrate nach 12 Monaten	79
Abbildung 3:	TLR-Gesamtrate nach 24 Monaten	79
Abbildung 4:	CD-TLR-Rate nach 12 Monaten	80
Abbildung 5:	CD-TLR-Rate nach 12 Monaten, Studien mit niedrigem Verzerrungspotential	80
Abbildung 6:	CD-TLR-Rate nach 24 Monaten	80
Abbildung 7:	TLR-Gesamtrate nach 12 Monaten	81
Abbildung 8:	TLR-Gesamtrate nach 24 Monaten	81
Abbildung 9:	CD-TLR-Rate nach 12 Monaten	81
Abbildung 10:	CD-TLR-Rate nach 24 Monaten	81
Abbildung 11:	TLR-Gesamtrate nach 12 Monaten	82
Abbildung 12:	CD-TLR-Rate nach 12 Monaten	82
Abbildung 13:	TVR-Gesamtrate nach 12 Monaten	88
Abbildung 14:	TVR-Gesamtrate nach 24 Monaten	88
Abbildung 15:	CD-TVR-Rate nach 12 Monaten	88
Abbildung 16:	CD-TVR-Rate nach 24 Monaten	89
Abbildung 17:	TVR-Gesamtrate nach 12 Monaten	89
Abbildung 18:	Thrombose-Rate nach 12 Monaten	94
Abbildung 19:	Thrombose-Rate nach 24 Monaten	94
Abbildung 20:	Thrombose-Rate nach 12 Monaten	95
Abbildung 21:	Thrombose-Rate nach 24 Monaten	95
Abbildung 22:	Thrombose-Rate nach 12 Monaten	95
Abbildung 23:	Minor-Amputationsrate nach 12 Monaten	104
Abbildung 24:	Minor-Amputationsrate nach 24 Monaten	104
Abbildung 25:	Major-Amputationsrate nach 12 Monaten.....	105
Abbildung 26:	Amputations-Gesamtrate nach 12 Monaten	105
Abbildung 27:	Amputations-Gesamtrate nach 24 Monaten	105
Abbildung 28:	Major-Amputationsrate nach 12 Monaten.....	106
Abbildung 29:	Amputations-Gesamtrate nach 12 Monaten	106
Abbildung 30:	Mortalitätsrate nach 12 Monaten	115
Abbildung 31:	Mortalitätsrate nach 12 Monaten; niedrig verzerrte Studien	115

Abbildung 32:	Mortalitätsrate nach 24 Monaten	116
Abbildung 33:	Mortalitätsrate nach 36 Monaten	116
Abbildung 34:	Mortalitätsrate nach 48 Monaten	116
Abbildung 35:	Mortalitätsrate nach 60 Monaten	117
Abbildung 36:	Mortalitätsrate nach 12 Monaten	117
Abbildung 37:	Mortalitätsrate nach 24 Monaten	117
Abbildung 38:	Mortalitätsrate nach 12 Monaten	118
Abbildung 39:	MAE-Rate nach 12 Monaten	126
Abbildung 40:	MAE-Rate nach 24 Monaten	126
Abbildung 41:	MAE-Rate nach 24 Monaten; Studie mit niedrigem Verzerrungspotential	126
Abbildung 42:	MAE-Rate nach 12 Monaten	127
Abbildung 43:	Rutherford-Klassifikation nach 12 Monaten (stetige Variable)	138
Abbildung 44:	Verbesserung um mindestens 1 Rutherford-Kategorie nach 12 Monaten	138
Abbildung 45:	Verbesserung um mindestens 1 Rutherford-Kategorie; Sensitivitätsanalyse ohne die Freeway-Studie	139
Abbildung 46:	Rutherford-Klassifikation nach 24 Monaten (stetige Variable)	139
Abbildung 47:	Verbesserung um mindestens 1 Rutherford-Kategorie nach 24 Monaten	139
Abbildung 48:	EQ-5D-Index nach 12 Monaten	145
Abbildung 49:	EQ-5D-Index nach 24 Monaten	145
Abbildung 50:	EQ-5D-Index nach 12 Monaten	145
Abbildung 51:	Gehbehinderung nach 12 Monaten	152
Abbildung 52:	Gehbehinderung nach 24 Monaten	152

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Einteilung der pAVK der unteren Extremität.....	17
Tabelle 2:	TASC-Klassifikation [73]	19
Tabelle 3:	Auswahlkriterien.....	23
Tabelle 4:	Laufende und geplante Studien.....	32
Tabelle 5:	Studien mit geplanter oder tatsächlicher Fertigstellung in der Vergangenheit	33
Tabelle 6:	Studienpool zum Vergleich DEB vs. Standardballon bei pAVK	35
Tabelle 7:	Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien zum Vergleich DEB vs. Standardballon bei pAVK.....	44
Tabelle 8:	Charakteristika der Studienpopulationen.....	62
Tabelle 9:	Beschreibung der in den eingeschlossenen Studien verwendeten DEB	66
Tabelle 10:	Verzerrungspotential auf Studienebene.....	69
Tabelle 11:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt TLR	71
Tabelle 12:	Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TLR	76
Tabelle 13:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt TVR.....	83
Tabelle 14:	Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TVR.....	86
Tabelle 15:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Thrombose.....	90
Tabelle 16:	Ergebnisse der Einzelstudien zu Thrombosen	93
Tabelle 17:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Amputation.....	96
Tabelle 18:	Ergebnisse der Einzelstudien zu Amputationen	101
Tabelle 19:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Mortalität.....	107
Tabelle 20:	Ergebnisse der Einzelstudien zur Mortalität.....	113
Tabelle 21:	Definitionen des Endpunktes MAE in den eingeschlossenen Studien.....	119
Tabelle 22:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt MAE.....	121
Tabelle 23:	Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt MAE	124
Tabelle 24:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Rutherford- Klassifikation	128
Tabelle 25:	Ergebnisse der Einzelstudien zur Rutherford-Klassifikation	132
Tabelle 26:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Lebensqualität	140
Tabelle 27:	Ergebnisse der Einzelstudien zur Lebensqualität	143
Tabelle 28:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Gehstrecke/ Geh-Behinderung.....	146
Tabelle 29:	Ergebnisse der Einzelstudien zur Gehstrecke/Gehbehinderung	150

Tabelle 30: Überblick über die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea	154
Tabelle 31: Überblick über die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea.....	158
Tabelle 32: Überblick über die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien.....	160
Tabelle 33: Landkarte der Nutzennachweise	162

Abkürzungsverzeichnis

ABI	Knöchel-Arm-Index
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality (US)
ASS	Acetylsalicylsäure
BL	Baseline → Basisdaten
BMS	Bare Metal Stent
BTK	Below the Knee → unterhalb des Knies, gemeint sind infrapopliteale Arterien
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CD	Clinically-driven → klinisch indiziert
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CLI	Critical Limb Ischemia → kritische Extremitätenischämie
DEB	Drug Eluting Balloon
DES	Drug Eluting Stent
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
ESC	European Society of Cardiology
FDA	United States Food And Drug Administration
ITT	Intention-to-treat Analyse
LLL	Late Lumen Loss
MAE	Major Adverse Event
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V.
NCT	zu Beginn von Registernummerierungen des (US) National Clinical Trials Registry
NHS CRD	The National Health Services' Centre for Reviews and Dissemination (UK)
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence (UK)
NS	Nitinol Stent(ing)

OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
RCT	Randomized Controlled Trial → randomisierte kontrollierte Studie
resp.	respektive
RR	relatives Risiko
SEG	Sozialmedizinische Expertengruppe
SFA	Superficial Femoral Artery → Arteria femoralis superficialis, die oberflächliche Oberschenkelarterie
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TASC	Trans-Atlantic Inter-Society Consensus
TLR	Target Lesion Revascularization
TVR	Target Vessel Revascularization
VP	Verzerrungspotential
WHO ICTRP	World Health Organisation International Clinical Trials Registry Platform
WIQ	Walking Impairment Questionnaire

Zusammenfassung

Thema/ Fragestellung	Ziel dieses Gutachtens war es, den Nutzen und Schaden der Drug Eluting Balloons (DEB) bei einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) im Vergleich zu anderen Therapiealternativen ohne Einsatz eines DEB zu bewerten.
Erstellt durch	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V., Bereich Evidenzbasierte Medizin
Auftraggeber	Sozialmedizinische Expertengruppe „Methoden- und Produktbewertung“ (SEG 7) der MDK-Gemeinschaft
Indikationen	Patientinnen und Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und Indikation zur perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA)
Maßnahme	PTA mit einem medikamentenbeschichteten Ballonkatheter (Drug Eluting Balloon, DEB)
Ziel der Maßnahme	Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Reduktion der Reinterventionen sowie unerwünschter Ereignisse
Methodik	Systematische Bewertung der Evidenzlage (im Sinne eines systematischen Reviews) auf der Basis von Primärstudien bestehend aus folgenden Arbeitsschritten: • Durchführung einer systematischen Literaturrecherche • Entscheidung über Ein- und Ausschluss der Publikationen anhand der Einschlusskriterien (Abstract- und Volltextscreening) • Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotentials für die eingeschlossenen Studien • Zusammenfassende Darstellung, Bewertung und Diskussion der Ergebnisse pro Endpunkt • Endpunkübergreifende Bilanzierung und Diskussion der Ergebnisse
Einschlusskriterien	(a) Studiendesign: RCT (b) Verfahren: Angioplastie mit einem DEB (c) Kontrolle: Gängige Therapieverfahren ohne Einsatz eines DEB (d) Indikation: Patientinnen und Patienten mit pAVK und Indikation zur PTA (e) Verfügbare Informationen: Gehbehinderung/Veränderung des pAVK-Stadiums anhand der Rutherford- bzw. Fontaine-Klassifikation/gesundheitsbezogene Lebensqualität/unerwünschte Ereignisse (f) Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (g) Publikationstyp: verfügbare Volltextpublikation
Studienpool	Es konnten 28 Publikationen zu 20 relevanten Studien identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten: • 15 Studien zur Indikation „De-novo-Stenosen und Restenosen (nicht In-Stent Restenosen) der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“ • 3 Studie zur Indikation „In-Stent Restenosen der Arteria femoralis“ • 2 Studie zur Indikation „De-novo-Stenosen und Restenosen der infrapoplitealen Arterien“ In allen 20 Studien wurde die PTA mit einem DEB verglichen mit der PTA mit einem unbeschichteten Ballonkatheter. Zudem konnten einem FDA-Bericht weitere Informationen zu 4 Studien entnommen werden, die über die Informationen in den Studienpublikationen hinausgingen.
Ergebnisse	<u>Indikation „De-novo-Stenosen und Restenosen (nicht In-Stent Restenosen) der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“:</u> Hinsichtlich der Durchführung von Revaskularisationen im Bereich der Zielläsion (TLR) wurde ein Nachweis eines Vorteils der PTA mit DEB gegenüber der PTA mit Standardballons festgestellt. Hinsichtlich der Durchführung von Revaskularisationen im Bereich des Zielgefäßes (TVR)

	wurden Hinweise auf einen Vorteil der PTA mit DEB gegenüber der PTA mit Standardballons festgestellt. Hingegen liegen zur Durchführung von Revaskularisationen jeglicher Lokalisation keine Daten vor. Für das Auftreten von Thrombosen und die Durchführung von Majoramputationen ebenso wie für die Durchführung von Minoramputationen konnte anhand der vorliegenden Daten weder ein Vorteil noch ein Nachteil der PTA mit zusätzlichem Einsatz eines DEB gegenüber der PTA mit Standardballons ohne Einsatz eines DEB festgestellt werden. Für die Mortalität wurden erste Hinweise auf einen Nachteil einer DEB-Behandlung im Vergleich mit einer Standardbehandlung ohne Einsatz eines DEB festgestellt. Diese ersten Hinweise basieren auf Nachteilen in der Langzeit-Mortalität. In den ersten 12, 24 und 36 Monaten konnte aus den vorliegenden Daten weder ein Vorteil noch ein Nachteil der PTA mit zusätzlichem Einsatz eines DEB gegenüber der PTA ohne Einsatz eines DEB abgeleitet werden. Jedoch zeigte sich nach 48 und 60 Monaten in den Meta-Analysen jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil der DEB-Behandlung. Dabei ist zu beachten, dass die 48- und 60-Monats-Ergebnisse auf den Daten von nur 2 Studien basieren, die bereits zu Monat 36 einen (numerischen) Nachteil einer DEB-Behandlung zeigten. 3 weitere Studien, deren 36-Monats-Ergebnisse jeweils keinen Gruppenunterschied aufzeigen, können in Ermangelung von Daten zu noch längeren Nachbeobachtungszeitpunkten nicht in die Meta-Analysen zu Monat 48 und zu Monat 60 eingeschlossen werden. Daher ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei den beiden Studien mit Daten zu den Nachbeobachtungszeitpunkten von 48 und 60 Monaten um eine Negativ-Selektion handelt. Möglicherweise würde sich der Nachteil zu den Monaten 48 und 60 nicht feststellen lassen, lägen zu den anderen Studien ebenfalls Ergebnisse vor. Hinsichtlich des Auftretens von „Major Adverse Events“ – dies ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus Tod, Amputation und Revaskularisation (in einigen Studien auch Thrombose) – zeigten sich Hinweise auf einen Vorteil der DEB-Behandlung im Vergleich zur Behandlung mit unbeschichteten Ballonkathetern. Erste Hinweise auf Vorteile der DEB wurden ebenfalls für die Schwere der pAVK (gemessen anhand der Rutherford-Klassifikation) festgestellt. Diese ersten Hinweise beruhen auf den 12-Monats-Ergebnissen, die einen statistisch signifikanten Vorteil der DEB-Behandlung zeigen. Da die Analyse aber mit Unsicherheiten behaftet ist und sich dieser Vorteil nach 24 Monaten nicht bestätigt (für diesen Nachbeobachtungszeitpunkt konnten allerdings auch nur die Ergebnisse von 3 Studien berücksichtigt werden) konnten nur erste Hinweise auf einen Vorteil abgeleitet werden. Hinsichtlich der Gehstrecke konnte aus den vorliegenden Daten weder ein Vorteil noch ein Nachteil einer Behandlung mit einem DEB gegenüber der Standardbehandlung ohne Einsatz eines DEB abgeleitet werden. Für das Ausmaß der Gehbehinderung wurden erste Hinweise auf eine Nichtunterlegenheit der DEB abgeleitet. Ebenso liefern die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erste Hinweise auf eine Nichtunterlegenheit der DEB gegenüber den Standardballonkathetern. <u>Indikation „In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“:</u> Hinsichtlich der Durchführung von Revaskularisationen im Bereich der Zielläsion (TLR) ergaben sich Hinweise auf einen Vorteil der PTA mit einem Drug Eluting Balloon (DEB) gegenüber der PTA mit einem unbeschichteten Ballonkatheter. Hingegen liegen zur Durchführung von Revaskularisationen im Bereich des Zielgefäßes (TVR) sowie zur Durchführung von Revaskularisationen jeglicher Lokalisation keine Daten vor. Für das Auftreten von Thrombosen, die Durchführung von Majoramputationen und die Amputationsgesamtrate konnte anhand der vorliegenden Daten weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Hinsichtlich der Durchführung von Minoramputationen liegen keine Daten vor. Für die Mortalität konnte anhand der vorliegenden Daten weder ein Vorteil noch ein Nachteil einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Standardbehandlung ohne Einsatz eines DEB festgestellt werden. Zum Auftreten von „Major Adverse Events“ liegen keine Daten vor. Erste Hinweise auf Vorteile des DEB wurden für die Schwere der pAVK (gemessen anhand der Rutherford-Klassifikation) festgestellt. Hingegen liegen zum Ausmaß der Gehbehinderung, der Gehstrecke sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Daten vor.
--	---

	<u>Indikation „De-novo-Stenosen und Restenosen der infrapoplitealen Arterien“:</u> Hinsichtlich der Durchführung von Revaskularisationen im Bereich der Zielläsion (TLR) sowie hinsichtlich der Durchführung von Revaskularisationen im Bereich des Zielgefäßes (TVR) konnte anhand der vorliegenden Daten weder ein Vorteil noch ein Nachteil noch eine Nichtunterlegenheit der PTA mit einem DEB gegenüber der PTA ohne Einsatz eines DEB festgestellt werden. Zur Durchführung von Revaskularisationen jeglicher Lokalisation liegen keine Daten vor. Für das Auftreten von Thrombosen, die Durchführung von Majoramputationen, die Amputationsgesamtrate, die Mortalität sowie das Auftreten von „Major Adverse Events“ (zusammengesetzter Endpunkt aus Tod, Amputation, Revaskularisation und Thrombose) konnte ebenfalls anhand der vorliegenden Daten weder ein Vorteil noch ein Nachteil noch eine Nichtunterlegenheit der PTA mit einem DEB gegenüber der PTA mit einem Standardballon festgestellt werden. Zur Durchführung von Minoramputationen liegen keine Daten vor. Auch zur Schwere der pAVK (gemessen anhand der Rutherford-Klassifikation), zum Ausmaß der Gehbehinderung sowie zur Gehstrecke liegen keine Daten vor. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Daten weder ein Vorteil noch ein Nachteil noch eine Nichtunterlegenheit der PTA mit einem DEB gegenüber der PTA ohne Einsatz eines DEB festgestellt werden
Fazit/ Empfehlungen	<u>Indikation „De-novo-Stenosen und Restenosen (nicht In-Stent Restenosen) der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“:</u> In der Bilanzierung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich erste Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit DEB gegenüber der Standardbehandlung ohne Einsatz eines DEB im Indikationsgebiet der De-novo-Stenosen und Restenosen (nicht In-Stent Restenosen) in der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea. Dieser Vorteil basiert wesentlich auf dem Nachweis der geringeren Anzahl an Revaskularisationen der Zielläsion bei Patientinnen und Patienten, die mit einem DEB behandelt wurden im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit einer Standardbehandlung ohne Einsatz eines DEB behandelt wurden. Die ersten Hinweise auf einen Nachteil hinsichtlich der Mortalität, die auf den Langzeitergebnissen von nur 2 Studien beruhen und so möglicherweise Folge einer Negativ-Selektion sind, stellen diesen Vorteil nicht gänzlich in Frage, sodass in der Bilanzierung erste Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Sollten allerdings weitere Studien den Nachteil einer DEB-Behandlung verglichen mit einer Standardbehandlung ohne Einsatz eines DEB hinsichtlich der Langzeit-Mortalität bestätigen, wäre eine andere Gewichtung der Vor- und Nachteile möglich. Die Feststellung erster Hinweise auf einen Zusatznutzen bezieht sich auf diejenigen Produkte, die in den hier als relevant identifizierten Studien verwendet wurden: IN.PACT Admiral, IN.PACT Pacific, Lutonix, Passeo-18 Lux, Ranger DCB, SeQuent Please OTW, Stellarex, Luminor 35 DCB, Freeway und Legflow. <u>Indikation „In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“:</u> In der Bilanzierung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit DEB gegenüber der Behandlung mit unbeschichteten Ballons im Indikationsgebiet der In-Stent Restenosen in der Arteria femoralis oder Arteria poplitea. <u>Indikation „De-novo-Stenosen und Restenosen der infrapoplitealen Arterien“:</u> In der Bilanzierung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit DEB gegenüber der Behandlung mit unbeschichteten Ballons im Indikationsgebiet der De-novo-Stenosen und Restenosen in infrapoplitealen Arterien.
Datum des Gutachtens	Oktober 2020

1 Auftrag/Fragestellung

Mit Datum vom 07.01.2020 wurde der MDS von der Sozialmedizinischen Expertengruppe „Methoden- und Produktbewertung“ (SEG 7) der MDK-Gemeinschaft beauftragt, eine Aktualisierung des Grundsatzgutachtens des MDS vom 28. April 2017 zum Nutzen und Schaden der Drug Eluting Balloons (DEB) bei einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) durchzuführen.

Am 16.10.2014 war der MDS vom GKV-Spitzenverband beauftragt worden, den Nutzen und Schaden der Drug Eluting Balloons (DEB) bei einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) zu bewerten. Es wurde ein G3 Gutachten erstellt.

Aufgrund der Schlussfolgerungen dieses Gutachtens, die ein enges Monitoring der Langzeitbehandlungsergebnisse der DEB – insbesondere hinsichtlich der Mortalität – nahelegten, sowie der Publikation zahlreicher, weiterer randomisierter, kontrollierter Studien zu der Thematik, wurde der MDS am 07.01.2020 durch die Sozialmedizinische Expertengruppe 7 mit einem Update dieses Gutachtens beauftragt.

2 Hintergrund

2.1 Krankheitsbild

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bezeichnet eine Einschränkung der Durchblutung der extremitätenversorgenden Arterien bzw. seltener der Aorta. In 95 % der Fälle wird die *chronische* pAVK durch Arteriosklerose bedingt. Sie stellt einen langwierigen, komplexen Krankheitsprozess dar, der alle arteriellen Gefäßregionen des Körpers betreffen kann. *Akute* periphere Durchblutungsstörungen sind selten; sie treten bei akuten embolischen oder atherothrombotischen Verschlüssen auf dem Boden von bestehenden Gefäßläsionen auf [29].

In weniger als 10 % betrifft die pAVK die obere Extremität und in über 90 % die untere Extremität. Bei der oberen Extremität sind die Schulterarterien (A. subclavia und A. axillaris) zu etwa 30 % und die Fingerarterien zu etwa 70 % betroffen. Bei der unteren Extremität sind zu ca. 35 % Arterien im Bereich des Beckens (Aorta abdominalis, Aa. Iliacae), zu ca. 50 % Arterien im Bereich des Oberschenkels (A. femoralis und A. poplitea) und zu ca. 15 % Arterien im Bereich des Unterschenkels distal der A. poplitea betroffen. Häufig ist eine Kombination als Mehretagentyp, seltener sind Syndrome der Aortenbifurkation oder der rein akrale Typ der Zehenarterien [78].

Die folgenden Teile/Abschnitte zum medizinischen Hintergrund beziehen sich nur auf die pAVK der unteren Extremität, da nach den Auswahlkriterien der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Studien, die in den Studienpool eingingen, auch nur zur pAVK der unteren Extremität identifiziert werden konnten.

Die klinische Einteilung der pAVK der unteren Extremität erfolgt üblicherweise nach der Stadieneinteilung von Fontaine. Im angelsächsischen Raum ist auch die Einteilung nach Rutherford, die auch Dopplerdruckwerte als reproduzierbare quantitative Parameter einbezieht, gebräuchlich [29].

Tabelle 1: Klinische Einteilung der pAVK der unteren Extremität

Klassifikation nach Fontaine		Klassifikation nach Rutherford	
Stadium	Symptome	Kategorie	Symptome
I	asymptomatische AVK	0	asymptomatische AVK
II	Claudicatio intermittens - bei Gehstrecke > 200 Meter (Stadium IIa) - bei Gehstrecke < 200 Meter (Stadium IIb)	1	geringe Claudicatio intermittens, Doppler > 50 mmHg
		2	mäßige Claudicatio intermittens
		3	schwere Claudicatio intermittens, Doppler < 50 mmHg
III	Ruheschmerzen	4	Ruheschmerzen
IV	Nekrose, Gangrän	5	distale atrophische Läsion mit akralem Gewebsuntergang
		6	nach proximal ausgehende Läsion, (über das Niveau der Mittelfußknochen hinausgehend)

Beim Vorliegen einer pAVK ist von einer Erkrankung des gesamten Gefäßsystems auszugehen. Oft handelt es sich um (Hoch-)Risikopatientinnen und -patienten mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko insbesondere für Herzinfarkt oder ischämischen Schlaganfall.

2.2 Diagnostik

Die Diagnostik umfasst eine gezielte Anamnese und klinische Untersuchung unter Berücksichtigung der relevanten Begleiterkrankungen. Neben Inspektion, Palpation und Auskultation gehört die dopplersonographische Messung der arteriellen Verschlussdrücke der Arteria dorsalis pedis, der Arteria tibialis posterior und ggf. der Arteria fibularis an der liegenden Person und die Bildung des Knöchel-Arm-Index (ABI) zur orientierenden Basisuntersuchung des Gefäßstatus.

Neben weiteren Verfahren, wie z. B. Oszillographie, Dopplerfrequenzspektrum und Zehendruckmessung, können mit Belastungsuntersuchungen (Laufbanduntersuchung) die Claudicatio-Beschwerden objektiviert werden [29]. Diese Untersuchungen können auch zur Verlaufskontrolle kurzfristig wiederholt werden.

Die duplexsonographische Untersuchung der Gefäße ist das bildgebende Verfahren für die weitere Therapieplanung und wird daher in der Stufendiagnostik der pAVK vor invasiven Maßnahmen eingesetzt, während Computertomographie- und Magnetresonanztomographische Untersuchungen in der Regel speziellen Fragestellungen vorbehalten bleiben. Die digitale Subtraktionsangiographie wird als invasives Verfahren bei (absehbar) therapeutischer Konsequenz und ausreichenden Vorbefunden oft

selektiv in so genannter PTA-Bereitschaft durchgeführt, um unmittelbar eine Intervention durchzuführen und Strahlenbelastung/Kontrastmitteleinsatz möglichst gering zu halten.

2.3 Therapie

In Abhängigkeit vom klinischen Stadium der Erkrankungen steht die Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen (Stadium I nach Fontaine), die symptomatische Besserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke mit Erhalt der Mobilität (Stadium II nach Fontaine) oder Erhalt der Gliedmaßen (Stadium III und IV nach Fontaine: kritische Extremitätenischämie) im Vordergrund [29, 94].

Im Stadium I und II ist neben der konsequenten Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren (Nikotinkarenz, Optimierung des Blutdrucks und Fett- bzw. Zuckerstoffwechsels) ein strukturiertes Gehtraining die wichtigste therapeutische Maßnahme [94].

Im Stadium der stabilen Claudicatio (pAVK Stadium IIa nach Fontaine/Rutherford 1-2) ist bei den meisten peripheren Läsionen primär eine alleinige konservative Therapie mit Gehtraining und Risikofaktorminimierung zu empfehlen. Insbesondere durch die Bildung von Kollateralgefäßen wird eine Amputation oft vermieden. Problematisch sind insbesondere in diesem Stadium der akute Verschluss (Thrombosierung) aber auch der Einriss der Gefäßinnenwand bei Dilatationsversuchen sowie in späteren Stadien sekundäre Komplikationen bei diabetischem Fußsyndrom und Infektion, welche mit hohen Amputationsraten und Morbidität verbunden sind.

Nur bei Läsionen der Beckenarterie und Stenosen bzw. Verschlüssen der Arteria profunda femoris sollte bei Patientinnen und Patienten mit Claudicatio-Beschwerden zunächst eine Gefäßrekanalisation angestrebt werden, während bei isolierter Unterschenkelstenosierung die Claudicatio in der Regel keine Indikation für eine invasive Therapie darstellt [29, 94]. Die Planung weiterer gefäßchirurgischer als auch endovaskulärer arterieller Rekonstruktionen bei pAVK bedarf einer interdisziplinären, stadiengerechten Abwägung zwischen Aufwand, Risiko und zu erwartendem Ergebnis. Mortalität und Beinerhalt bzw. Durchgängigkeit der Beinarterien werden in der Langzeitbeobachtung im Stadium der Claudicatio durch invasive Verfahren nicht positiv beeinflusst.

Die kritische Extremitätenischämie erfordert hingegen oft eine schnellstmögliche interdisziplinäre Entscheidung. Nicht zuletzt auch vor dem Hintergrund der Komorbiditäten (inkl. eingeschränkter OP-Fähigkeit) wird hier die Versorgung in einem Zentrum, welches die Therapie mit allen „relevanten Methoden der Revaskularisation“ gewährleisten kann, für erforderlich gehalten [29].

Bis auf die Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und einer Therapie der Risikofaktoren ist die medikamentöse Therapie der pAVK generell von untergeordneter Bedeutung. Sie wird allgemein nur bei Patientinnen und Patienten mit kritischer Extremitätenischämie empfohlen, die für eine revaskularisierende Maßnahme nicht geeignet sind.

Im klinischen Alltag werden zur Hemmung der Thrombozytenaggregation häufig Kombinationstherapien mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Thienopyridinen (Ticlopidin, Clopidogrel) nach Ballonangioplastien mit Stentanlage durchgeführt.

Unabhängig von der Ursache gelten Vermeidung der Majoramputation, Abheilen von Fußläsionen oder Amputationswunden und Wiederherstellung der Gehfähigkeit als primäre Ziele der Therapie, während der technische Erfolg und Offenheit einer rekonstruktiven/revaskularisierenden Maßnahme nur sekundäre Ziele darstellen.

Therapeutische Maßnahmen der Revaskularisation

Als offen operativer Eingriff steht neben der Thrombendarteriektomie und ggf. anschließender lumen-erweiternder Rekonstruktion der Arterie mit Hilfe einer sog. Patchplastik die Anlage eines Bypasses zur Verfügung. Abgesehen von der körpereigenen Vena saphena magna werden oft Kunststoffprothesen aus Dacron und PTFE in der peripheren arteriellen Bypasschirurgie eingesetzt.

Neben diesen offen operativen Maßnahmen haben sich in den letzten Jahren auch interventionelle endovaskuläre Methoden (PTA mit und ohne Stents, Katheteratherektomie, Laser-Angioplastie unter Kombination der verschiedenen Verfahren) durchgesetzt.

Um in einer Sitzung Mehretagenläsionen zu rekonstruieren, werden in gefäßmedizinischen Zentren die verschiedenen Verfahren zur arteriellen Rekonstruktion (endovaskuläre Verfahren, gefäßchirurgische Operationen) oft kombiniert als sog. „Hybrideingriffe“ eingesetzt.

Die grundsätzliche Entscheidung zwischen primär operativen Verfahren und endovaskulären Methoden erfolgt unter Nutzung der TASC-Klassifikation der Gefäßläsion [25, 73] bzw. unter Berücksichtigung relevanter angiomorphologischer und klinischer Kriterien (Komplexität des angiomorphologischen Befundes; Vorliegen einer schwerwiegenden chronischen Nierenfunktionsstörung, die im Falle einer endovaskulären Behandlung mit großer Kontrastmittelmenge ein hohes Risiko einer permanenten Nierenschädigung birgt; Kontraindikationen gegen eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung bei Vorliegen eines angiomorphologischen Befundes, der eine Stentimplantation erwarten lässt; Risiken, welche die Morbidität und Mortalität einer offen chirurgischen Behandlung signifikant erhöhen; fehlende Verfügbarkeit von Spendervenvenen) [29].

Tabelle 2: TASC-Klassifikation [73]

Nach TASC wird allgemein unterschieden in:	
A-Läsionen:	Gefäßläsionen, die endovaskulär sehr gut behandelt werden können.
B-Läsionen:	Gefäßläsionen, die endovaskulär gut behandelt werden können.
C-Läsionen:	Ausreichende Langzeitergebnisse bei operativen Verfahren, nur bei hohem Risiko für operative Therapie endovaskulärer Behandlung empfohlen.
D-Läsionen:	Keine befriedigenden Ergebnisse durch endovaskuläre Verfahren.

Während die allgemeinen Prinzipien der TASC-Klassifikation (s. Tabelle 2) bestehen blieben, wurden im Update der TASC-Klassifikation aus dem Jahr 2007 (TASC II) die spezifischen Klassifikationskriterien, den technologischen Fortschritt widerspiegelnd, angepasst [73]. So zählen in der TASC II-Klassifikation beispielsweise singuläre Stenosen bis 10 cm oder eine singuläre Okklusion bis 5 cm im Bereich der Femoropoplitealarterien zu Typ-A-Läsionen. Singuläre Läsionen der infragenikulären Abschnitte der Arteria poplitea bis zu 15 cm ohne Einbezug stark verkalkter Okklusionen oder eine singuläre Poplitealstenose gehören zu Typ-B-Läsionen. Multiple Stenosen von insgesamt mehr als 15 cm werden – unabhängig vom Grad der Verkalkung – ebenso wie Rezidiv-Läsionen nach mehr als zwei endovasku-

lären Interventionen als Typ-C-Läsionen bezeichnet. Bei chronischen Okklusionen der kompletten Arteria femoralis communis, der Arteria femoralis superficialis sowie der kompletten Arteria poplitea und proximalen Trifurkationsgefäße sind interventionelle endovaskuläre Maßnahmen nur eingeschränkt möglich (Typ-D-Läsion).

Grundlegendes Verfahren der endovaskulären Intervention ist die Angioplastie, auch PTA genannt. Hierbei wird über einen perkutan eingeführten Katheter, meist mit Hilfe der Ballondilatation (seltener Laser, Thrombektomiekatheter usw.), die Erweiterung oder Wiedereröffnung der verengten Arterie angestrebt.

Durch Weiterentwicklung des endovaskulären Instrumentariums wie auch die nachfolgende Einlage von Stents verschiedenster Bauarten in den betroffenen Gefäßabschnitt konnte das Indikationsgebiet insbesondere im Bereich der Arteria femoralis superficialis zunehmend erweitert werden [29].

2.3.1 Einsatz von Drug Eluting Balloons (DEB)

Medikamentenfreisetzende Ballonkatheter (auch DEB/Drug Eluting Balloon genannt) sind PTA-Katheter, die zur Dilatation arteriosklerotisch verengter oder verschlossener koronarer bzw. peripherer Gefäße eingesetzt werden. Wie bei Drug Eluting Stents (DES) sind die Ballons der DEB mit einem proliferationshemmenden Wirkstoff beschichtet, der während der Dilatationsphase in die Gefäßwand abgegeben wird. Diese Dilatationsphase sollte i. d. R. mindestens 30 bis ca. 60 Sekunden dauern, um somit einen ausreichenden Übergang des Wirkstoffs in die Gefäßwand zu gewährleisten. Neben dem proliferationshemmenden Wirkstoff spielen auch die Trägersubstanzen eine wesentliche Rolle, indem sie das pharmakokinetische Profil des DEB beeinflussen [83, 107].

Mit DEBs wird die Vorstellung verbunden, dass sie im Gegensatz zu unbeschichteten Stents bzw. DES nicht als Fremdkörper im Gefäß verbleiben, und somit Restenosen im Falle von unbeschichteten Stents bzw. einer verzögerten Reendothelialisierung im Falle von DES vorgebeugt werden kann. DEBs sollen sich insbesondere zur Behandlung von In-Stent Stenosen eignen, aber auch zur Behandlung von De-novo Stenosen, bei denen eine Stenteinlage nicht möglich oder nicht erwünscht ist [83] und wo ein reduziertes Risiko einer Restenose und einer Reintervention nach Angioplastie im klinisch-angiologischen Kontext als wesentlich erachtet wird [29]. Vorteile können DEBs gegenüber DES besonders beim Zugang zu kleinen Gefäßen, Bifurkationen und schwer erreichbaren Läsionen haben [107].

Bezüglich der Frage, ob es einen „Klasseneffekt“ der DEBs gibt, bei dem möglicherweise die Art des verwendeten antiproliferativ wirkenden Medikamentes als auch die hierbei genutzten Trägersubstanzen eine bedeutsame Rolle spielen, differieren die Aussagen [29, 83].

In den 2015 aktualisierten Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Angiologie/Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA) [67] sind DEBs berücksichtigt, ebenso werden in Leitlinien der ESC (European Society of Cardiology) von 2018 DEB im femoropoplitealen Bereich berücksichtigt [2], während 2011 in dieser Leitlinie [94] noch keine entsprechenden Empfehlungen zum Routineeinsatz des DEB (wie auch zu den DES) enthalten waren.

Der Einsatz eines proliferationshemmenden Wirkstoffes erfordert zur Vermeidung von Frühverschlüssen in der Regel eine komplexe duale Hemmung der Thrombozytenfunktion (z. B. ASS und Clopidogrel),

welche das Blutungsrisiko erhöht. In der Regel wird derzeit von den Herstellern nach einer DEB-Behandlung eine duale Hemmung der Thrombozytenfunktion für einen Zeitraum von 1 - 3 Monaten empfohlen. In Studien divergieren jedoch die bei einzelnen DEB-Produkten eingesetzten antithrombotischen Wirkstoffe, deren Kombination und die Dauer der Thrombozytenaggregationshemmung [56].

3 Methode/Vorgehen

Es wurde eine systematische Bewertung der Evidenzlage auf der Basis von Primärstudien vorgenommen. Systematische Übersichtsarbeiten wurden genutzt, um weitere relevante Primärstudien zu identifizieren. Insgesamt wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- Auftragsclearing (Konkretisierung der Fragestellung, Festlegung der Auswahlkriterien, orientierende Recherche)
- Durchführung einer systematischen Literaturrecherche
- Entscheidung über Ein- und Ausschluss der Publikationen anhand der Auswahlkriterien (Abstract- und Volltextscreening)
- Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotentials für die eingeschlossenen Studien
- Zusammenfassende Darstellung, Bewertung und Diskussion der Ergebnisse pro Endpunkt
- Endpunktübergreifende Bilanzierung und Diskussion der Ergebnisse

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studiaauswahl wurden die in Tabelle 3 verwendeten Auswahlkriterien verwendet:

Tabelle 3: Auswahlkriterien

Population	Patientinnen und Patienten mit pAVK und Indikation einer PTA
Intervention	PTA mit DEB
Kontrollintervention	Gängige Therapieverfahren ohne Einsatz von DEB
Zielkriterien	• Mortalität • Amputationen • Thrombosen • Gehbehinderung/Gehstrecke • Veränderung des pAVK-Stadiums anhand der Rutherford- bzw. Fontaine-Klassifikation • gesundheitsbezogene Lebensqualität • unerwünschte Ereignisse (MAE) • Revaskularisationsrate (Gesamtrate, TLR, TVR)
Mindest-Nachbeobachtungszeit	• 12 Monate
Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studien
Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
Publikationstyp	Verfügbare Volltextpublikation

3.1.1 Endpunkte

Wesentliche Ziele in der Therapie der pAVK sind die Hemmung der Progression der Erkrankung, die Verbesserung der Gehleistung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Verhinderung von Amputationen (Verringerung der Amputationsrate). Grundsätzlich geht es auch um die Verminderung der Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen, etwa eines Myokardinfarktes oder ischämischen Insults, sowie um die positive Beeinflussung der Gesamtmortalität.

In Studien zu interventionellen Verfahren gilt neben der Amputationsrate (je nach Stadium der behandelten Patientinnen und Patienten) auch die Durchführung einer erneuten Revaskularisation als (patienten)relevanter Parameter. Die „target vessel revascularisation“ (TVR) beschreibt eine erneute Revaskularisation in Bezug auf das gesamte behandelte Gefäß, die TLR (target lesion revascularisation) beschreibt die erneute Revaskularisation der behandelten Läsion.

Als angiographisch ermittelter Surrogatparameter wird der Gefäßdurchmesser respektive die Veränderung des Gefäßdurchmessers (Late Lumen Loss) verwendet. Die Messergebnisse zu Late Lumen Loss (LLL) sind vom jeweiligen Computerprogramm abhängig und variieren von Einrichtung zu Einrichtung. Nachteil dieser Untersuchungen ist, dass eine erneute Angiographie notwendig ist. Üblicherweise wird zur Ermittlung des LLL eine geplante Kontrollangiographie nach ca. 6 Monaten durchgeführt, daher ist

es oft schwierig zu unterscheiden, ob eine Reintervention, deren Indikation auf diesem Wege gestellt wurde, tatsächlich klinisch indiziert war oder die Reintervention nur durchgeführt wurde, weil in der Kontrollangiographie eine nicht symptomatische Stenose erkannt wurde (Kontrollangiographie-Effekt). Somit werden möglicherweise Restenosen erfasst und behandelt, welche klinisch nicht relevant sind. Deshalb wurden im vorliegenden Gutachten primär solche TLR- bzw. TVR-Ereignisse berücksichtigt, die als klinisch indiziert („clinically driven“) gekennzeichnet sind. Sofern der Anteil klinisch indizierter Revaskularisationen nicht separat ausgewiesen wurde, wurden für dieses Gutachten die Gesamtraten jeglicher TLR und TVR berücksichtigt.

Grundsätzlich wurden nur Endpunkte berücksichtigt, die als patientenrelevant eingestuft wurden, da nur auf dieser Basis eine verlässliche Beurteilung von Nutzen und Schaden einer Intervention möglich erscheint. Die Endpunkte „Late Lumen Loss“ und „Restenose“ werden mittels Angiogramm erhoben und sind für die Patientin/den Patienten nicht unmittelbar wahrnehmbar. Daher wurden sie als nicht patientenrelevant eingeschätzt und deshalb im vorliegenden Gutachten nicht untersucht. Mögliche spürbare Konsequenzen eines Late Lumen Loss oder einer Restenose wie z. B. TLR, TVR, oder eine Beeinträchtigung der Lebensqualität wurden aufgrund ihrer Spürbarkeit für die Patientin/den Patienten als patientenrelevant eingestuft.

Mit Ausnahme der Major Adverse Events (MAE) werden in den Studien berichtete zusammengesetzte Endpunkte nicht berücksichtigt. Etwaige patientenrelevante Einzelkomponenten dieser zusammengesetzten Endpunkte werden extrahiert und im Gutachten berücksichtigt.

Im vorliegenden Gutachten wurden nur Ergebnisse mit einem Nachverfolgungszeitraum von mindestens 12 Monaten berücksichtigt. Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten wird als zu kurz bewertet. Daher wurden Studien, die lediglich 6-Monats-Ergebnisse berichten, ausgeschlossen.

3.1.2 Studiendesign

Es wurde die Entscheidung getroffen, nur RCTs in die Analyse aufzunehmen. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da sowohl im G3-Gutachten vom 28. April 2017, als auch in einer orientierenden Vorrecherche zu diesem Update-Gutachten mehrere relevante RCTs identifiziert werden konnten, weshalb es als nicht notwendig und nicht zielführend erachtet wurde, Studien mit einer niedrigeren Ergebnissicherheit einzubeziehen.

3.2 Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche als Update-Recherche ab 04/2016 durchgeführt. Die Recherche des Primärgutachtens deckt den Zeitraum bis 04/2016 ab. Die Recherchen erfolgten in folgenden Datenbanken:

- Medline via PubMed,
- Embase via OVID,
- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews,
- Health Technology Assessment Database (NHS CRD, AHRQ und NICE).

Die Literaturverzeichnisse relevanter Arbeiten und systematischer Übersichtsarbeiten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen gesichtet.

Die Recherche nach relevanten laufenden Studien sowie noch nicht publizierten Studien erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und WHO ICTRP.

Die Dokumentation der Recherchen inklusive der verwendeten Suchstrategien ist im Anhang des Gutachtens protokolliert.

Im Falle fehlender Daten zu besonders relevanten Aspekten sind Autorenanfragen bei den entsprechenden Autorinnen und Autoren der Studien durchgeführt worden.

3.3 Selektion des Studienpools

Das Abstract-Screening wurde unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Potentiell relevante Studien wurden im Volltext bestellt. Studien, die sicher nicht die Auswahlkriterien erfüllten, wurden unter Angabe der Gründe ausgeschlossen. Diskrepanzen in der Beurteilung wurden durch Diskussion gelöst. Im Zweifelsfall wurde der Volltext bestellt. Auch die Volltextpublikationen wurden unabhängig von zwei Personen dahingehend geprüft, ob sie den Auswahlkriterien entsprachen. Wurden die Publikationen unterschiedlich bewertet, wurden diese Differenzen in einer Diskussion geklärt. Relevante Publikationen wurden in die Auswertung aufgenommen, nicht relevante Publikationen unter der Angabe von Gründen ausgeschlossen.

Insgesamt setzt sich der Studienpool für dieses Gutachten aus den so ermittelten neuen Studien und zugehörigen Publikationen und zusätzlich den im Primärgutachten von 2017 eingeschlossenen Studien und zugehörigen Publikationen zusammen.

Eine Aufstellung aller Abstracts, die in der systematischen Recherche identifiziert wurden, ist beim MDS archiviert und kann bei Bedarf angefragt werden. Die Ausschlussgründe der als nicht relevant eingeschätzten Volltextpublikationen sind im Anhang des Gutachtens aufgelistet.

3.4 Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die extrahierten Studienergebnisse wurden von einem zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Falls die verfügbaren Ergebnisse einer Studie zu einem Endpunkt auf **weniger als 70 %** der in die einzelnen Therapiearme randomisierten Patientinnen und Patienten basierten, gingen diese Ergebnisse nicht in die Gesamtbewertung des Gutachtens ein. Bei Anteilen nicht in die Analyse eingehender Patientinnen und Patienten (Nichtberücksichtigungsanteile) von 30 % oder mehr ist davon auszugehen, dass die resultierenden Ergebnisse nicht mehr aussagekräftig sind. Die Ergebnisse gingen auch dann nicht in die Gesamtbewertung des Gutachtens ein, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen der DEB- und der Kontrollgruppe größer als 15 Prozentpunkte betrug. Von dieser 70%- bzw. 15%-Regel wurde dann (mit Begründung) abgewichen, wenn der berichtete Effekt (DEB vs. unbeschichteter Ballon) sehr groß erschien.

3.5 Bewertung des Verzerrungspotentials

Um die Ergebnissicherheit der Studien einschätzen zu können, wurde das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien bewertet. Dabei wurde die Bewertung zunächst auf Studienebene und anschließend auf Endpunktebene vorgenommen.

Das Verzerrungspotential wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotential liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Kriterien, die bei der Bewertung des **Verzerrungspotentials auf Studienebene** berücksichtigt wurden, sind „Erzeugung der Randomisierungssequenz“, „verdeckte Gruppenzuteilung (Concealment)“, „Verblindung der Patientinnen und Patienten“, „Verblindung der behandelnden Personen“ sowie „ergebnisunabhängige Berichterstattung“.

Die „Erzeugung der Randomisierungssequenz“ wurde dann als adäquat gewertet, wenn Informationen vorlagen, aus denen hervorging, dass die Sequenz zufällig generiert wurde. Falls keine Informationen vorlagen, wurde das Kriterium mit „unklar“ bewertet, was zu einem hohen VP führte.

Da sich DEB und Standardballons optisch unterscheiden, ist eine Verblindung derjenigen behandelnden Ärztinnen oder Ärzte, die die Intervention durchführen, nicht möglich. Insofern ist für keine Studie eine vollständige Verblindung möglich. Diese unvollständige Verblindung führte nicht zu einem hohen Verzerrungspotential.

Da eine Verblindung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte nicht möglich ist, kommt der verdeckten Gruppenzuteilung (Concealment) eine besondere Relevanz zu. In diesem Gutachten wurde das Concealment als gewährleistet eingestuft, wenn eine Briefrandomisationen unter Einsatz von blickdichten, versiegelten und nummerierten Briefumschlägen durchgeführt wurden oder wenn es durch den zeitlichen und organisatorischen Ablauf, etwa die Bekanntgabe der Gruppenzuteilung durch ein Computersystem erst nach Einschluss der Patientinnen und Patienten, sehr unwahrscheinlich erschien, dass beteiligte Personen die Gruppenzuteilung vor Einschluss bereits erahnen konnten. Wenn nicht sichergestellt werden konnte, dass alle genannten Kriterien erfüllt waren, wurde das Concealment mit „unklar“ bewertet. Ein „unklares“ oder „nicht gewährleistet“ Concealment führte dazu, dass das Verzerrungspotential als „hoch“ eingeschätzt wurde.

Im vorliegenden Fall wurde die **Verblindung** der Patientinnen und Patienten und der behandelnden Personen bei der Bewertung, ob das Verzerrungspotential auf Studienebene hoch oder niedrig ist, *nicht* berücksichtigt. Vielmehr erfolgte die Bewertung, ob die fehlende Verblindung die Ergebnisse verzerrt haben könnte, auf Endpunktebene. Grund hierfür ist zum einen, dass eine Verblindung *aller* behandelnder Personen unmöglich ist, da die Ärztin oder der Arzt, der die Intervention durchführt, nicht verblindet werden kann (s. o.). Zum anderen wurde eine fehlende Verblindung der Untersuchten hier als weniger problematisch eingeschätzt als bei vielen anderen Fragestellungen, so dass es vom Endpunkt abhängt, ob die fehlende Verblindung der Patientinnen und Patienten zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben kann.

Von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung wurde dann ausgegangen, wenn keine Hinweise dazu vorlagen, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden. Wurden in der Publikation Ergebnisse zu Endpunkten berichtet, die nicht im Studienregister gelistet waren, wurde die ergebnisunabhängige

Berichterstattung nicht zwingend in Frage gestellt. Sollten gemäß Studienregistereintrag oder anderer Informationsquellen jedoch Ergebnisse zu Endpunkten berichtet werden, die in der Publikation nicht dargestellt waren, wurde das Kriterium „ergebnisunabhängigen Berichterstattung“ als nicht gewährleistet bewertet.

Das Kriterium „sonstiges Verzerrungspotential“ wurde für jede Studie und Publikation individuell bewertet. Es wurde geprüft, ob spezifische verzerrende Elemente vorliegen. Falls dies der Fall war, wurde aufgrund der angenommenen Stärke des verzerrenden Elementes entweder ein niedriges oder hohes Verzerrungspotential vergeben.

Bei der Bewertung des **Verzerrungspotentials auf Endpunktebene** wurde zunächst geprüft, wie das Verzerrungspotential auf Studienebene für die jeweilige Studie eingeschätzt wurde. Bei einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebenen wurde das Verzerrungspotential für alle Endpunkte dieser Studie als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde anhand der Kriterien „Verblindung der Endpunkterheber“, „Umsetzung des ITT-Prinzips“ sowie „ergebnisunabhängige Berichterstattung“ bewertet.

Für die Studien, in denen die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene eigentlich ein niedriges Verzerrungspotential ergeben hätte, dieses aber auf Grund fehlender Angaben zum Concealment und somit eines hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene nicht zuerkannt werden konnte, wurden weitergehende Informationen zum Concealment bei den **Studienautorinnen und Studienautoren angefragt**.

Bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotentials wurde die Umsetzung des **Intention-to-treat-Prinzips** (ITT-Prinzips) dann als adäquat bewertet, wenn

- bei Ereignisraten $\leq 10\%$ in einem der Studienarme die Nichtberücksichtigungsanteile in jedem Studienarm $< 5\%$ betrug,
- bei Ereignisraten $> 10\%$ in beiden Studienarmen die Nichtberücksichtigungsanteile in jedem Studienarm $< 10\%$ betrug,
- bei stetigen Endpunkten die Nichtberücksichtigungsanteile in jedem Studienarm $< 5\%$ betrugen oder
- eine adäquate Imputierung der fehlenden Werte vorgenommen wurde.

Wurde die Umsetzung des ITT-Prinzips als *nicht* adäquat bewertet, wurde das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als „hoch“ eingestuft.

Bei der Bewertung der Auswirkungen einer fehlenden Verblindung der Endpunkterheber wurde zwischen objektiven und subjektiven Endpunkten unterschieden. Während bei den objektiven Endpunkten Mortalität, Amputation und Thrombose eine fehlende Verblindung nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotential führte, war dies bei subjektiven Endpunkten der Fall.

Die Erfassung der Endpunkte TLR, TVR wurde dann als verblindet gewertet, wenn die Entscheidung für oder gegen eine Revaskularisation von Ärztinnen und Ärzten getroffen wurde, die hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet waren, oder, wenn die Referenzlabore verblindet waren und ein verblindetes Endpunktkomitee bewertete, ob die Revaskularisation klinisch indiziert war. Allerdings konnten Entscheidungen von Ärztinnen und Ärzten gegen eine Revaskularisation nicht vom verblindeten Endpunktkomitee überprüft werden.

Die Erfassung des Endpunktes Thrombose wurde dann als verblindet gewertet, wenn die Referenzlabore verblindet waren und ein verblindetes Endpunktkomitee die Thrombosen verifizierte.

Die Bewertung des Endpunktes Amputationen wurde dann als verblindet gewertet, wenn die Entscheidung zur Amputation von verblindeten Ärzten getroffen wurde und/oder wenn die Amputationen von einem verblindeten Endpunktkomitee beurteilt wurden. Allerdings konnten Entscheidungen von Ärztinnen und Ärzten gegen eine Amputation nicht vom verblindeten Endpunktkomitee überprüft werden.

Die Bewertung des Endpunktes Mortalität wurde dann als verblindet gewertet, wenn die Todesfälle von einem verblindeten Endpunktkomitee beurteilt wurden.

Die Bewertung der Rutherford-Kategorie wurde dann als verblindet gewertet, wenn die durchführende Ärztin/der durchführende Arzt verblindet war.

Die Bewertung des patientenberichteten Endpunktes Lebensqualität wurde dann als verblindet gewertet, wenn die Patientinnen und Patienten verblindet waren.

Die Auswertung des patientenberichteten WIQ wurde dann als verblindet gewertet, wenn die Patientinnen und Patienten verblindet waren.

Die Auswertung des 6 MWT wurde dann als verblindet gewertet, wenn sowohl die Patientinnen und Patienten als auch das durchführende Personal verblindet waren.

Von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung wurde dann ausgegangen, wenn keine Hinweise darauf vorlagen, dass die Ergebnisdarstellung datengetrieben war.

Das Kriterium „sonstiges Verzerrungspotential“ wurde für jeden Endpunkt individuell bewertet. Es wurde geprüft, ob spezifische verzerrende Elemente vorliegen. Falls dies der Fall war, wurde aufgrund der angenommenen Stärke des verzerrenden Elementes entweder ein niedriges oder hohes Verzerrungspotential vergeben.

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials wurde von einem zweiten Reviewer überprüft und Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

3.6 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden, soweit verfügbar, die Ergebnisse aus ITT-Analysen verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten.

Für dichotome Variablen wurde das Odds Ratio (OR) als Effektmaß verwendet. Dabei wurde die Mantel-Haenszel-Methode angewandt; sollte nur eine Studie in die Meta-Analyse eingehen, wurde der Inverse-Varianz-Schätzer dargestellt. Für stetige Variablen wurde in der Regel die Mittelwertsdifferenz als Effektmaß verwendet; in begründeten Ausnahmefällen wurde die standardisierte Mittelwertsdifferenz verwendet.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung der möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität. Die Heterogenität wurde als signifikant angesehen, wenn der P-Wert des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität kleiner als 0,20 war. Bei signifikanter Heterogenität wurden potentielle Ursachen der Heterogenität untersucht.

Alle statistischen Tests und Konfidenzintervalle mit Ausnahme des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität wurden zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Eine Über- bzw. Unterlegenheit der DEB gegenüber der Kontrollbehandlung wurde dann festgestellt, wenn das Konfidenzintervall den Nulleffekt nicht überdeckte. In Ergänzung zum Berichtsplan wurde außerdem bei stetigen Zielgrößen eine Nicht-Unterlegenheit der DEB gegenüber der Kontrollbehandlung festgestellt, wenn zwar der Nulleffekt innerhalb des Konfidenzintervalls lag, jedoch die Grenze des Konfidenzintervalls auf der Seite zu Ungunsten der DEB weniger als 0,2 Standardabweichungen vom Nulleffekt entfernt war.

Die Ergebnisse von Studienpools wurden auch dann als Meta-Analysen dargestellt, wenn sie nur eine Studie enthielten. Dadurch wurde sowohl eine einheitliche Berechnung der Statistiken als auch eine transparente und vollständige Darstellung aller Studienpools gewährleistet.

Alle Meta-Analysen wurden mit dem Statistikprogramm R Version 3.6.1, Paket meta, erstellt.

3.7 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren (hohes/niedriges Verzerrungspotential) und hinsichtlich inhaltlicher Aspekte (z. B. Beobachtungszeitpunkte oder Endpunkt-Definitionen) geplant.

3.8 Ableitung der Nutzaussagen

Die Ergebnissicherheit des studienübergreifenden Ergebnisses **zu einem Endpunkt** wird in 4 Kategorien eingeteilt: Nachweis/Hinweise/erste Hinweise/keine Hinweise. Für die Einstufung in diese Kategorien sind die folgenden Aspekte maßgeblich:

- das Verzerrungspotential der einzelnen Studien hinsichtlich dieses Endpunktes
- die Verfügbarkeit von Ergebnissen zu diesem Endpunkt im Studienpool
- die Konsistenz der Ergebnisse der verschiedenen Studien zu diesem Endpunkt
- die Anwendbarkeit/Übertragbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Studien zu diesem Endpunkt.

Ferner erfolgt eine **endpunktübergreifende Bewertung** der Behandlung mit DEB im Vergleich zur Behandlung mit unbeschichteten Ballons. Dazu werden die studienübergreifenden Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte sowie die zugehörigen Ergebnissicherheiten bilanziert (im Sinne einer Nutzen-Schaden-Abwägung) und auf diese Weise eine Gesamtaussage/Gesamtbewertung abgeleitet. Für diese Gesamtaussage wird auch wieder die Ergebnissicherheit/Aussagesicherheit bewertet. Auch hierfür werden die 4 Kategorien Nachweis/Hinweise/erste Hinweise/keine Hinweise verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche lieferte 778 Treffer. Bei 143 dieser Treffer handelte es sich um Duplikate, weswegen sie nicht näher betrachtet wurden. Es verblieben 635 Treffer für das Titel- und Abstract-Screening, von denen 107 im Volltext bestellt wurden. Es wurden in diesem Gutachten 19 neue Publikationen zu 13 Studien berücksichtigt. Davon waren 12 Studien neu, während zu einer Studie zusätzliche Langzeitergebnisse publiziert wurden.

Insgesamt setzt sich der Studienpool für dieses Gutachten aus den ermittelten neuen Studien und zugehörigen Publikationen und zusätzlich den im Primärgutachten von 2017 eingeschlossenen Studien und zugehörigen Publikationen zusammen.

Insgesamt wurden 28 Publikationen zu 20 Studien berücksichtigt.

Es erfolgte eine Ergebnisdarstellung des gesamten Studienpools, der sich zusammensetzt aus dem Studienpool des ursprünglichen Gutachtens und dem Pool der aktuell identifizierten Studien (und Publikationen). Für diesen gesamten Studienpool erfolgen alle Darstellungen, Bewertungen, Meta-Analysen und auch zusammenfassenden Bewertungen.

Abbildung 1 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Recherche und des Abstract- und Volltext-Screenings.

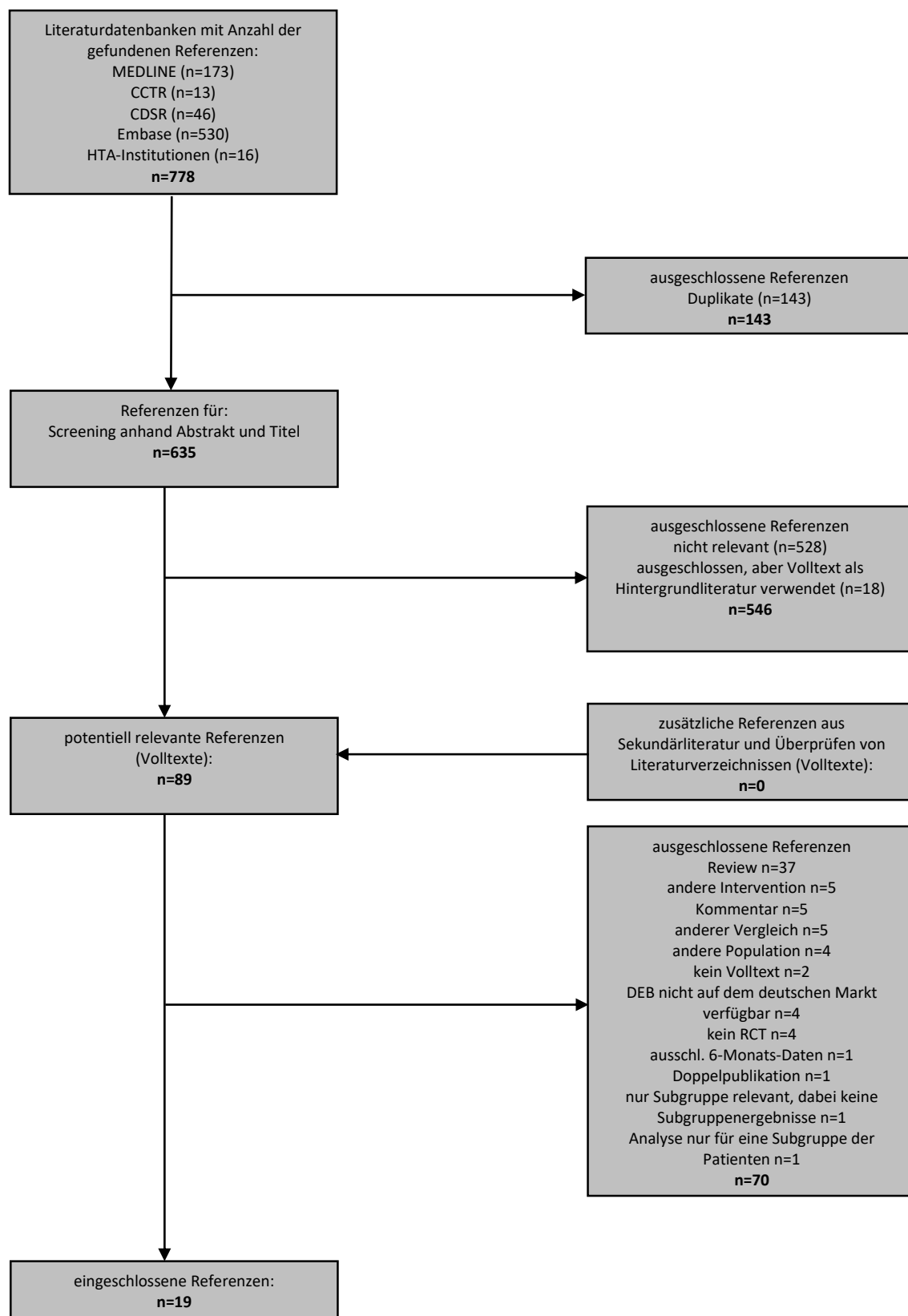


Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses

4.2 Recherche in Studienregistern

Die Recherche nach laufenden und geplanten Studien wurde am 13.01.2020 in den Datenbanken „clinicaltrials.gov“ und „WHO ICTRP“ durchgeführt und lieferte 319 Treffer. Von diesen Treffern war das Datum des erwarteten Studienendes bei 15 potentiell relevanten Studien noch nicht erreicht. Das heißt, sie könnten die für diese Bewertung relevanten Einschlusskriterien erfüllen. Alle dieser 15 Studien sind als RCTs konzipiert. Die potentiell relevanten Treffer sind in Tabelle 4 gelistet.

Darüber hinaus wurden weitere 14 potentiell relevante Treffer identifiziert, deren erwartetes oder tatsächliches Studienende in der Vergangenheit liegt und für die keine Publikationen oder Ergebnisse identifiziert werden konnten. Bei 5 dieser Studien lag das erwartete/tatsächliche Studienende in den Jahren 2019/2020, sodass es zumindest möglich scheint, dass Studienergebnisse veröffentlicht werden. Von den insgesamt 14 Treffern sind 13 als RCT konzipiert, ein potentiell relevanter Treffer ist eine systematische Übersichtsarbeit. Die Treffer sind in Tabelle 5 gelistet.

In den Studienregistern wurden ferner auch Einträge zu 11 der 13 in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten und eingeschlossenen Studien gefunden; Ergebnisberichte waren für die Studien IN.PACT SFA und ILLUMENATE Pivotal hinterlegt. Diese wurden daraufhin überprüft, ob sie Informationen enthielten, die den Publikationen nicht zu entnehmen waren. Ferner fanden sich im Registereintrag der im primären Gutachten eingeschlossenen Studie LEVANT II Ergebniseinträge, die aufgrund der Darstellung der Daten nicht berücksichtigt werden konnten.

Einem FDA-Bericht, der auf der FDA-Homepage [35] zur Verfügung stand, konnten für einige Studien Daten entnommen werden, die über die aus den Publikationen verfügbaren Daten hinausgingen. Für die LEVANT II-Studie konnten so 24-, 36-, 48- und 60-Monats-Ergebnisse, für ILLUMENATE Pivotal 24- und 36-Monats-Ergebnisse, für ILLUMENATE EU 36-Monats-Ergebnisse und für IN.PACT SFA Japan 36-Monats-Ergebnisse herangezogen werden.

Tabelle 4: Laufende und geplante Studien

Registernummer	Name	Studienende	Status
NCT03332264	Sequent Please Drug Coated Balloons Versus Primary Stent Application in Long SFA Lesions (SPORTS)	Estimated Study Completion 2022	Recruiting
NCT02963649	IN.PACT BTK Randomized Study to Assess Safety and Efficacy of IN.PACT 014 vs. PTA (IN.PACT BTK)	Estimated Study Completion 2022	Active, not recruiting
NCT03776799	BEST SFA Pilot Study - Best Endovascular Strategy for Complex Lesions of the Superficial Femoral Artery (BEST SFA)	Estimated Study Completion 2025	Recruiting
NCT03421561	ILLUMENATE Pivotal Post-Approval Study (PAS)	Estimated Study Completion Sep 2020	Active, not recruiting
NCT03175744	Stellarex DCB Versus Standard Balloon Angioplasty for Treatment of Below-The-Knee (BTK) Arteries (ILLUMENATE BTK)	Estimated Study Completion 2027	Recruiting

Registernummer	Name	Studienende	Status
NCT03064126	RANGER™ Paclitaxel Coated Balloon vs. Standard Balloon Angioplasty (RANGER II SFA)	Estimated Study Completion 2023	Active, not recruiting
NCT02965677	A Study of The Femoral Popliteal Artery Treated With LEGFLOW OTW	Estimated Study Completion Jun 2021	Recruiting
NCT02962232	A Study of Below The Knee Arteries' Stenosis or Occlusion Treated With LEGFLOW OTW	Estimated Study Completion Dec 2020	Recruiting
NCT02750605	DEB (Drug Eluting Balloon) in Crural Arteries and Critical Limb Ischemia	Estimated Study Completion Jan 2021	Recruiting
NCT02517827	Percutaneous Intervention Versus Surgery in the Treatment of Common Femoral Artery Lesions (PESTO-AFC)	Estimated Study Completion Dec 2021	Recruiting
NCT02137577	AcoArt II / BTK China: Drug-eluting Balloon for Below-The-Knee Angioplasty Evaluation in China	Estimated Study Completion Nov 2020	Active, not recruiting
NCT02051088	Swedish Drug-elution Trial in Peripheral Arterial Disease (SWEDEPAD)	Estimated Study Completion Jun 2021	Recruiting
NCT01960647	FREERIDE STUDY, Freeway Paclitaxel Coated Balloon Catheter to Treat Peripheral Artery Disease	Estimated Study Completion 2021	Unknown †
CTRI/2019/05/018886	Paximusâ€¿ Randomized Controlled Trial	not yet completed	Not Recruiting
ISRCTN14469736	The BASIL-3 Trial: Balloon vs. Stenting in Severe Ischaemia of the Leg-3	Estimated Study Completion 2022	Recruiting

Tabelle 5: Studien mit geplanter oder tatsächlicher Fertigstellung in der Vergangenheit

Registernummer	Name	zeitlicher Rahmen	Status
NCT03149913	Local Paclitaxel or Balloon Angioplasty Below the Knee (SAMBA)	Estimated Study Completion Jul 2020	Recruiting
NCT02599389	Comparison of Angioplasty/Drug Coated Balloon/Laser + Drug Coated Balloon for Femoropopliteal Artery In-stent Restenosis (INTACT)	Estimated Study Completion May 2020	Recruiting
NCT02212470	Drug Eluting Balloon Versus Stenting in the Superficial Femoral Artery	Actual Study Completion Dec 2018	Unknown

Registernummer	Name	zeitlicher Rahmen	Status
NCT03844724	Drug-eluting PTA Balloon Dilatation Catheter in the Treatment of Peripheral Artery Stenosis or Occlusion	Actual Study Completion Oct 2018	Completed
NCT02772224	Efficacy and Safety of Paclitaxel-eluting Balloons for Below the Knee Peripheral Arterial Disease	Actual Study Completion Sep 2017	Unknown †
NCT02498080	Drug Eluting Balloons PTA in Infra-popliteal Arteries in Patients With Critical Limb Ischemia	Estimated Study Completion Sep 2018	Unknown †
NCT02129634	Singapore Infra-Genicular Angioplasty With Paclitaxel-eluting Balloon for Critical Limb Ischaemia (SINGA-PACLI) Trial	Actual Study Completion 2018	Completed
NCT01594684	Cotavance™ Paclitaxel-Coated Balloon Versus Uncoated Balloon Angioplasty for Treatment of In-stent Restenosis in SFA and Popliteal Arteries (COPA CABANA)	Actual Study Completion 2016	Unknown †
NCT03521843	LDD in Treatment of Femoropopliteal ISR	Actual Study Completion 2019	Recruiting
JPRN-UMIN000010358	A Prospective, Multicenter, Single Blind, Randomized, Controlled Japanese Population Trial Comparing MD02-LDCB vs. Standard Balloon Angioplasty for Treatment of Femoropopliteal Arteries (LEVANT Japan)	Actual Study Completion 2018	Not Recruiting
JPRN-UMIN000004031	Clinical evaluation of efficacy and safety of paclitaxel-eluting balloon (PEB) for peripheral artery disease patients with femoro-popliteal lesion (PADPEB)	Actual Study Completion 2016	Not Recruiting
NCT02927574	Systematic Review and Meta-Analysis on DCB vs. POBA in De-novo Femoropopliteal Disease (DOND)	Actual Study Completion 2017	Not recruiting
NCT02710656	Study Comparing Legflow Versus Bare Balloon Angioplasty for Treatment of Atherosclerotic Disease	Actual Study Completion Nov 2019	Recruiting
NCT02563535	Evaluation of the Use of ACOTEC Drug-Eluting Balloon Litos® in Below-The-Knee Arteries to Treat Critical Limb Ischemia (ACOART-BTK)	Actual Study Completion Jan 2020	Unknown †

4.3 Studienpool

Insgesamt wurden 28 Publikationen zu 20 Studien für die in diesem Gutachten relevante Fragestellung identifiziert. Davon wurden 9 Publikationen zu 8 Studien bereits im Primärgutachten berücksichtigt. 18 Publikationen zu 12 Studien wurden in diesem Update zum ersten Mal berücksichtigt. Eine Publikation berichtet Langzeitergebnisse zu einer Studie, die bereits im Primärgutachten Berücksichtigung fand und wurde somit auch eingeschlossen.

Dabei wurde in 15 Studien (23 Publikationen) ein Vorgehen mit einem DEB gegen ein Vorgehen mit einem Standardballon bei De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea verglichen. In 3 der Studien wurden DEB und Standardballon zur Behandlung von In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea eingesetzt und in 2 der Studien zur Behandlung von De-novo Stenosen oder Restenosen infrapoplitealer Arterien.

Tabelle 6: Studienpool zum Vergleich DEB vs. Standardballon bei pAVK

(Studien und Publikationen, die bereits im Erstgutachten berücksichtigt wurden, sind kursiv)

Studie	Referenz
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea	
<i>BIOLUX P-I</i>	<i>Scheinert, D., Schulte, K.L., Zeller, T., Lammer, J., Tepe, G. Paclitaxel-Releasing Balloon in Femoropopliteal Lesions Using a BTHC Excipient: Twelve-Month Results From the BIOLUX P-I Randomized Trial. J Endovasc Ther, 2015; 22 (1): 14-21 [82]</i>
<i>DEBATE-SFA</i>	<i>Liistro, F., Grotti, S., Porto, I., Angioli, P., Ricci, L., Ducci, K., Falsini, G., Ventoruzzo, G., Turini, F., Bellandi, G., Bolognese, L. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery). JACC Cardiovasc Interv, 2013; 6 (12): 1295-1302 [71]</i>
<i>IN.PACT SFA</i>	<i>Tepe, G., Laird, J., Schneider, P., Brodmann, M., Krishnan, P., Micari, A., Metzger, C., Scheinert, D., Zeller, T., Cohen, D.J., Snead, D.B., Alexander, B., Landini, M., Jaff, M.R. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. Circulation, 2015; 131 (5): 495-502 [96]</i> <i>Laird, J.R., Schneider, P.A., Tepe, G., Brodmann, M., Zeller, T., Metzger, C., Krishnan, P., Scheinert, D., Micari, A., Cohen, D.J., Wang, H., Hasenbank, M.S., Jaff, M.R. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA. J Am Coll Cardiol, 2015; 66 (21): 2329-2338 [66]</i> Schneider, P.A., Laird, J.R., Tepe, G., Brodmann, M., Zeller, T., et al. Treatment Effect of Drug-Coated Balloons Is Durable to 3 Years in the Femoropopliteal Arteries: Long-Term Results of the IN.PACT SFA Randomized Trial. Circulation. Cardiovascular interventions, 2018; 11 (1): e005891-e005891[84] Laird, J.A., Schneider, P.A., Jaff, M.R., Brodmann, M., Zeller, T., et al. Long-Term Clinical Effectiveness of a Drug-Coated Balloon for the Treatment of Femoropopliteal Lesions. Circulation. Cardiovascular interventions, 2019; 12 (6): e007702-e007702 [64]
<i>LEVANT I</i>	<i>Scheinert, D., Duda, S., Zeller, T., Krankenberg, H., Ricke, J., Bosiers, M., Tepe, G., Naisbitt, S., Rosenfield, K. The LEVANT I (Lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. JACC Cardiovasc Interv, 2014; 7 (1): 10-19 [80]</i>

Studie	Referenz
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea	
LEVANT II	Rosenfield, K., Jaff, M.R., White, C.J., Rocha-Singh, K., Mena-Hurtado, C., Metzger, D.C., Brodmann, M., Pilger, E., Zeller, T., Krishnan, P., Gammon, R., Muller-Hulsbeck, S., Nehler, M.R., Benenati, J.F., Scheinert, D. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. <i>N Engl J Med</i> , 2015; 373 (2): 145-153 [79]
PACIFIER	Werk, M., Albrecht, T., Meyer, D.R., Ahmed, M.N., Behne, A., Dietz, U., Eschenbach, G., Hartmann, H., Lange, C., Schnorr, B., Stiepani, H., Zoccai, G.B., Hanninen, E.L. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. <i>Circ Cardiovasc Interv</i> , 2012; 5 (6): 831-840 [101]
INPACT.SFA Japan	Iida O, Soga Y, Urasawa K, Saito S, Jaff MR, Wang H, Ookubo H, Yokoi H; MDT-2113 SFA Japan Investigators. Drug-Coated Balloon vs Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty for the Treatment of Atherosclerotic Lesions in the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Arteries: One-Year Results of the MDT-2113 SFA Japan Randomized Trial. <i>J Endovasc Ther</i> . 2018 Feb;25(1):109-117 [44] Iida O, Soga Y, Urasawa K, Saito S, Jaff MR, Wang H, Ookubo H, Yokoi H; MDT-2113 SFA Japan Investigators. Drug-coated balloon versus uncoated percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral and proximal popliteal artery: 2-year results of the MDT-2113 SFA Japan randomized trial. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> . 2019 Mar 1;93(4):664-672 [45]
Ranger SFA	Bausback Y, Willfort-Ehringer A, Sievert H, Geist V, Lichtenberg M, Del Giudice C, Sauguet A, Diaz-Cartelle J, Marx C, Ströbel A, Schult I, Scheinert D; RANGER SFA Investigators. Six-Month Results From the Initial Randomized Study of the Ranger Paclitaxel-Coated Balloon in the Femoropopliteal Segment. <i>J Endovasc Ther</i> . 2017 Aug;24(4):459-467 [12] Steiner S, Willfort-Ehringer A, Sievert H, Geist V, Lichtenberg M, Del Giudice C, Sauguet A, Diaz-Cartelle J, Marx C, Ströbel A, Schult I, Scheinert D; RANGER SFA Investigators. 12-Month Results From the First-in-Human Randomized Study of the Ranger Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Treatment. <i>JACC Cardiovasc Interv</i> . 2018 May 28;11(10):934-941 [89]
CONSEQUENT	Tepe G, Gögebakan Ö, Redlich U, Tautenhahn J, Ricke J, Halloul Z, Meyer DR, Waliszewski M, Schnorr B, Zeller T, Müller-Hulsbeck S, Ott I, Albrecht T. Angiographic and Clinical Outcomes After Treatment of Femoro-Popliteal Lesions with a Novel Paclitaxel-Matrix-Coated Balloon Catheter. <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> . 2017 Oct;40(10):1535-1544 [95] Albrecht T, Waliszewski M, Roca C, Redlich U, Tautenhahn J, Pech M, Halloul Z, Gögebakan Ö, Meyer DR, Gemeinhardt I, Zeller T, Müller-Hulsbeck S, Ott I, Tepe G. Two-Year Clinical Outcomes of the CONSEQUENT Trial: Can Femoropopliteal Lesions be Treated with Sustainable Clinical Results that are Economically Sound? <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> . 2018 Jul;41(7):1008-1014 [4]
ILLUMENATE EU	Schroeder H, Werner M, Meyer DR, Reimer P, Krüger K, Jaff MR, Brodmann M; ILLUMENATE EU RCT Investigators. Low-Dose Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: One-Year Results of the ILLUMENATE European Randomized Clinical Trial (Randomized Trial of a Novel Paclitaxel-Coated Percutaneous Angioplasty Balloon). <i>Circulation</i> . 2017 Jun 6;135(23):2227-2236 [85] Brodmann M, Werner M, Meyer DR, Reimer P, Krüger K, Granada JF, Jaff MR, Schroeder H; ILLUMENATE EU RCT Investigators. Sustainable Antirestenosis Effect With a Low-Dose Drug-Coated Balloon: The ILLUMENATE European Randomized Clinical Trial 2-Year Results. <i>JACC Cardiovasc Interv</i> . 2018 Dec 10;11(23):2357-2364 [15]
ILLUMENATE Pivotal	Krishnan P, Faries P, Niazi K, Jain A, Sachar R, Bachinsky WB, Cardenas J, Werner M, Brodmann M, Mustapha JA, Mena-Hurtado C, Jaff MR, Holden AH, Lyden SP. Stellarex Drug-Coated Balloon for Treatment of Femoropopliteal Disease: Twelve-Month Outcomes From

Studie	Referenz
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea	
	the Randomized ILLUMENATE Pivotal and Pharmacokinetic Studies. <i>Circulation</i> . 2017 Sep 19;136(12):1102-1113 [63]
EffPac	Teichgräber U, Lehmann T, Aschenbach R, Scheinert D, Zeller T, Brechtel K, Blessing E, Lichtenberg M, Sixt S, Brucks S, Beschorner U, Klumb CT, Thieme M; Collaborators. Efficacy and Safety of a Novel Paclitaxel-Nano-Coated Balloon for Femoro-Popliteal Angioplasty: 1-Year Results of EffPac Trial. <i>EuroIntervention</i> . 2019 Nov 5. pii: EIJ-D-19-00292 [93]
Freeway	Tacke J, Muller-Hulsbeck S, Schroder H, Lammer J, Schurmann K, Gross-Fengels W, Fischbach R, Textor J, Boguth L, Loewe C et al. The randomized freeway stent study: drug-eluting balloons outperform standard balloon angioplasty for postdilatation of nitinol stents in the SFA and PI segment. <i>Cardiovascular and interventional radiology</i> . 2019; 42 (11): 1513-1521 [90]
ISAR-STATH	Ott I, Cassese S, Groha P, Steppich B, Hadamitzky M, Ibrahim T, Kufner S, Dewitz K, Hiendl-mayer R, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A, Fusaro M. Randomized Comparison of Paclitaxel-Eluting Balloon and Stenting Versus Plain Balloon Plus Stenting Versus Directional Atherectomy for Femoral Artery Disease (ISAR-STATH). <i>Circulation</i> . 2017 Jun 6;135(23):2218-2226 [75]
RAPID	de Boer SW, van den Heuvel DAF, de Vries-Werson DAB, Vos JA, Fioole B, Vroegindeweij D, Elgersma OE, Tutein Nolthenius RP, Heyligers JMM, Bosma GPT, de Leeuw B, Bouwman LH, Böckler D, Dovzhanskiy DI, Vos FWF, Vink TWF, Hooijboer PGA, Hissink RJ, de Vries JPM. Short-term Results of the RAPID Randomized Trial of the Legflow Paclitaxel-Eluting Balloon With Supera Stenting vs Supera Stenting Alone for the Treatment of Intermediate and Long Superficial Femoral Artery Lesions. <i>J Endovasc Ther</i> . 2017 Dec;24(6):783-792 de Boer SW, de Vries JP, Werson DA, Fioole B, Vroegindeweij D, Vos JA, van den Heuvel D; RAPID trial investigators. Drug coated balloon supported Supera stent versus Supera stent in intermediate and long-segment lesions of the superficial femoral artery: 2-year results of the RAPID trial. <i>J Cardiovasc Surg (Torino)</i> . 2019 Oct 9. DOI: 10.23736/S0021-9509.19.11109-3. [Epub ahead of print] [27]
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea	
FAIR	Krankenbergh, H., Tubler, T., Ingwersen, M., Schluter, M., Scheinert, D., Blessing, E., Sixt, S., Kieback, A., Beschorner, U., Zeller, T. Drug-Coated Balloon Versus Standard Balloon for Superficial Femoral Artery In-Stent Restenosis: The Randomized Femoral Artery In-Stent Restenosis (FAIR) Trial. <i>Circulation</i> , 2015; 132 (23): 2230-2236 [61]
PACUBA	Kinstner CM, Lammer J, Willfort-Ehringer A, Matzek W, Gschwandtner M, Javor D, Funovics M, Schoder M, Koppensteiner R, Loewe C, Ristl R, Wolf F. Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Standard Balloon Angioplasty in In-Stent Restenosis of the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Artery: 1-Year Results of the PACUBA Trial. <i>JACC Cardiovasc Interv</i> . 2016 Jul 11;9(13):1386-92 [58]
ISAR-PEBIS	Ott I, Cassese S, Groha P, Steppich B, Voll F, Hadamitzky M, Ibrahim T, Kufner S, Dewitz K, Wittmann T, Kasel AM, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A, Fusaro M. ISAR-PEBIS (Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Conventional Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis of Superficial Femoral Artery): A Randomized Trial. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2017 Jul 25;6(7). pii: e006321 [76]
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien	
BIOLUX P-II	Zeller, T., Beschorner, U., Pilger, E., Bosiers, M., Deloose, K., Peeters, P., Scheinert, D., Schulte, K.L., Rastan, A., Brodmann, M. Paclitaxel-Coated Balloon in Infrapopliteal Arteries: 12-Month Results From the BIOLUX P-II Randomized Trial (BIOTRONIK'S-First in Man study of the Passeo-18 LUX drug releasing PTA Balloon Catheter vs. the uncoated Passeo-18 PTA balloon catheter in subjects requiring revascularization of infrapopliteal arteries). <i>JACC Cardiovasc Interv</i> , 2015; 8 (12): 1614-1622 [109]
Haddad	Haddad SE, Shishani JM, Qtaish I, Rawashdeh MA, Qtaishat BS. One Year Primary Patency of Infrapopliteal Angioplasty Using Drug- Eluting Balloons: Single Center Experience at King Hussein Medical Center. <i>J Clin Imaging Sci</i> . 2017 Aug 3;7:31 [39]

4.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Wesentliche Charakteristika der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 7 und wesentliche Charakteristika der Studienkollektive sind in Tabelle 8 dargestellt und werden im Folgenden näher beschrieben. Ergänzend sind in Tabelle 9 die in den 20 Studien verwendeten DEB-Produkte unter Angabe des Herstellers und des antiproliferativ wirkenden Medikamentes aufgeführt.

Bei 15 der 20 Studien handelte es sich um Patientenkollektive mit behandlungsbedürftigen De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea (BIOLUX P-I, DEBATE-SFA, IN.PACT SFA, LEVANT I, LEVANT II, PACIFIER, IN.PACT SFA Japan, Ranger SFA, CONSEQUENT, ILLUMENATE EU, ILLUMENATE Pivotal, EffPac, Freeway, ISAR-STATH, RAPID). In den meisten dieser Studien beschränkt sich der Einschluss der Arteria poplitea auf deren erstes Segment P1. In drei Studien (DEBATE-SFA, ISAR-STATH, RAPID) wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigen De-novo Stenosen eingeschlossen, wobei diese in der ISAR-STATH- und RAPID-Studie auf das Gebiet der Arteria femoralis superficialis eingegrenzt wurden. In der Freeway wurde nicht spezifiziert, bei welcher Art der Stenose die Interventionen eingesetzt wurden.

In drei Studien wurden Patientinnen und Patienten mit einer In-Stent Restenose in der Arteria femoralis eingeschlossen (FAIR, ISAR-PEBIS, PACUBA), wobei in der PACUBA-Studie zusätzlich Patientinnen und Patienten mit In-Stent Restenosen der Arteria poplitea eingeschlossen wurden.

In zwei Studien handelte es sich um an pAVK Erkrankte mit De-novo oder Restenosen infrapoplitealer Arterien (BIOLUX P-II, Haddad).

Im Folgenden werden die Studien daher in den folgenden drei Indikationsgebieten getrennt betrachtet:

- De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea (15 Studien)
- In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder Arteria poplitea (3 Studien)
- De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien (2 Studien).

Patientenpopulation

De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Die Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten ist in 4 der 15 eingeschlossenen Studien hoch. Die LEVANT II Studie stellt mit 476 Probandinnen und Probanden die größte Studie dar, während die IN.PACT SFA-Studie mit 331 Probandinnen und Probanden, die ILLUMENATE Pivotal-Studie mit 300 Teilnehmenden und die ILLUMENATE EU-Studie mit 294 Probandinnen und Probanden folgen. 9 Studien waren von mittlerer Größe mit Patientenzahlen zwischen 100 und 204. Weitere 2 Studien hatten kleinere Probandenzahlen im Bereich von 60 bis 85 Probandinnen und Probanden.

Das Patientenkollektiv war in allen Studien älter und zu über 50 % männlich. Während sich die ältesten Patientinnen und Patienten mit durchschnittlich 75 und 74 Jahren in den Studien DEBATE SFA und IN.PACT SFA Japan fanden, waren in Freeway-Studie jüngere, durchschnittlich 65 Jahre alte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Der geringste Männeranteil von 57 % findet sich im Patientenkol-

lektiv der BIOLUX P-I-Studie, während die BIOLUX P-II-Studie mit 79 % die meisten männlichen Patienten einschloss. Die Vorerkrankung mit einem Diabetes mellitus war in allen Studien bei mindestens einem Viertel der Patientinnen und Patienten vorhanden, wobei sich die prozentualen Anteile von 25 % in der ISAR-STATH-Studie bis hin zu 74 % in der DEBATE-SFA-Studie unterscheiden. Ebenfalls sind die Vorerkrankungen eines Bluthochdrucks und erhöhter Blutfettwerte zumeist hoch, wobei die PACIFIER-Studie mit eher geringen Anteilen von 48 % Hyperlipidämie und 66 % Hypertonie heraussteht. Besonders wenige Patientinnen und Patienten mit einem Nikotinabusus in der Vorgeschichte fanden sich in der FAIR-Studie mit 44 % derzeitigen oder früheren Rauchern.

Die definierten Ein- und Ausschlusskriterien bzgl. der Schwere der pAVK-Erkrankung und des Stenosegrades waren in den 15 Studien im Indikationsgebiet der **De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea** recht ähnlich. Der Grad der Stenose im Zielgefäß musste > oder ≥ 70 % betragen (Ausnahmen DEBATE-SFA und RAPID: Stenose ≥ 50 %) und falls die Rutherford-Kategorie als Einschlusskriterium definiert wurde, musste diese am häufigsten bei 2-4 (IN.PACT SFA, LEVANT II, IN.PACT SFA Japan, Ranger SFA, CONSEQUENT, ILLUMINATE EU, EffPac), 2-5 (BIOLUX P-I, PACIFIER) oder 2-6 (Freeway, ISAR-STATH, RAPID) liegen. Allen 15 Studien in diesem Indikationsgebiet ist gemeinsam, dass sie keine oder fast keine Patientinnen und Patienten der Rutherford-Kategorien 1 und 6 eingeschlossen haben (s. Tabelle 8, Tabelle 7). Dennoch gibt es Unterschiede in der Verteilung der Schweregrade (Tabelle 8): In den Studien IN.PACT SFA Japan und RAPID beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rutherford-Kategorie 2 rund die Hälfte (56 % IN.PACT SFA Japan, 48 % RAPID). Hingegen ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rutherford-Kategorie 5 in der DEBATE-SFA-Studie mit 48 % erheblich höher als in den anderen 14 Studien; in diesen bewegt sich dieser Anteil zwischen 0 % und 7 %. In den übrigen Studien dieses Indikationsgebietes sind die Verteilungen der Schweregrade der pAVK relativ einheitlich.

Der komplette Verschluss eines Gefäßes vor der PTA lag durch die Studien hinweg in unterschiedlich vielen Fällen vor. Dabei unterscheidet sich die IN.PACT SFA Japan-Studie mit der niedrigsten Rate von 16 % Gefäßverschlüssen am meisten von der RAPID-Studie im gleichen Indikationsgebiet mit 73 % Gefäßverschlüssen.

In den Studien EffPac und DEBATE SFA ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Stenosen in der Arteria poplitea mit 32 % und 22 % deutlich höher als in den anderen Studien (0-13 %); für 2 Studien (PACIFIER, IN.PACT SFA Japan) liegt diese Information nicht vor (s. Tabelle 8).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit *Restenose* war in der PACIFIER-Studie mit 24 % und 13 % *In-Stent Restenosen* deutlich höher als in den anderen Studien dieses Indikationsgebietes. In die DEBATE-SFA-, ISAR-STATH und RAPID-Studie wurden hingegen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit De-novo Stenosen eingeschlossen, in die IN.PACT SFA- und IN.PACT SFA Japan-Studie fast nur (95 % bzw. 94 %) Patientinnen und Patienten mit De-novo Stenosen.

In der PACIFIER-Studie ist im Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“ die einzige Studie, in der ein eher geringer Anteil (13 %) von Patientinnen und Patienten mit *In-Stent Restenosen* eingeschlossen wurden. Da der Anteil Patientinnen und Patienten mit In-Stent Restenose gering war, wurde diese Studie dem Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen in der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“ zugeordnet. In 2 der 15 Studien war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit In-Stent Restenosen nicht verfügbar (s. Tabelle 8).

Hinsichtlich der Läsionslänge unterscheiden sich die Studien RAPID und CONSEQUENT mit sehr langen Läsionen von durchschnittlich 15,8 und 13,2 cm von den 13 restlichen Studien, wobei die Läsionen mehr als doppelt so lang waren als in den Studien LEVANT II, BIOLUX P-I und Ranger SFA mit kurzen Durchschnittslängen von 6, 6 und 6,5 cm. Hinsichtlich des Gefäßdurchmessers unterscheiden sich die 15 Studien des Indikationsgebietes „De-novo Stenosen oder Restenosen in der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“ kaum (s. Tabelle 8).

In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder Arteria poplitea

Die Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in den Studien war gering (N=70 in ISAR-PEBIS) bis mittel (N=119 in FAIR).

Das Patientenkollektiv war durchschnittlich 68 bis 69 Jahre alt und in 58 % (PACUBA) bis 69 % (FAIR, ISAR-PEBIS) männlich. Der Anteil Diabetiker war über die Studien hinweg vergleichbar (34 % bei ISAR-PEBIS bis 41 % bei PACUBA), während die Patientinnen und Patienten in der ISAR-PEBIS-Studie deutlich öfter erhöhte Blutfettwerte aufwiesen (97 %) als in den Studien FAIR (78 %) und PACUBA (58 %). Auch der Anteil Raucher war in ISAR-PEBIS (64 %) im Vergleich mit den anderen beiden Studien erhöht (FAIR, 44 %; PACUBA, 47 %).

In den Studien zum Einsatz eines DEB in der Indikation einer **In-Stent Restenose der Arteria femoralis oder Arteria poplitea** musste der Grad der Stenose je nach Studie ≥ 70 % (FAIR), > 70 % (ISAR-PEBIS) oder ≥ 50 % (PACUBA) betragen und die Rutherford-Kategorie 2-3 (PACUBA), 2-4 (FAIR) oder 2-5 (ISAR-PEBIS) sein. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rutherford-Kategorie 2 war in der FAIR-Studie mit 45 % hoch, während die beiden anderen Studien PACUBA (zu 85 %) und ISAR-PEBIS (zu 96 %) zumeist Patientinnen und Patienten mit der Rutherford-Kategorie 3 eingeschlossen hatten.

De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien

In den Studien wurden 72 Patientinnen und Patienten (BIOLUX P-II) und 93 Patientinnen und Patienten (Haddad) eingeschlossen. Diese waren durchschnittlich 64 (Haddad) bis 71 (BIOLUX P-II) Jahre alt. Während in der BIOLUX P-II-Studie 79 % der Studienteilnehmer männlich war, fehlt diese Angabe für die Haddad-Studie.

Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhten Blutfettwerten war in der Haddad-Studie (96 % und 92 %) höher als in der BIOLUX P-II-Studie (67 % und 68 %). Der Anteil früherer und/oder derzeitiger Raucherinnen und Raucher war in den Studien vergleichbar (BIOLUX P-II 70 %, Haddad 74 %).

Die Rutherford-Kategorie der Patientinnen und Patienten der BIOLUX P-II-Studie betrug bei 17 % Rutherford-Kategorie 3, bei 6 % Rutherford-Kategorie 4 und bei 72 % Rutherford-Kategorie 5. Für Patientinnen und Patienten der Haddad-Studie ist lediglich bekannt, dass sie eine Rutherford-Kategorie von 4 bis 6 aufwiesen.

In der BIOLUX P-II Studie zum Einsatz des DEB in **infrapoplitealen Arterien** musste der Grad der Stenose $\geq 70\%$ betragen, während die Haddad-Studie dazu keine Angabe macht. Die Rutherford-Kategorie musste laut den Einschlusskriterien der BIOLUX P-II-Studie 2-5 und bei Haddad ≥ 4 sein. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rutherford-Kategorie 5 war mit 72 % sehr hoch, während sich in der Haddad-Publikation keine genauen Angaben dazu finden, jedoch anhand des Einschlusskriteriums ebenfalls von einer fortgeschrittenen pAVK-Erkrankung der meisten Patientinnen und Patienten auszugehen ist.

Durchführung der PTA

De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

In der Indikation der **De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea** wird für die meisten Studien eine (fakultative) Prädilatation sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm berichtet. Lediglich die drei Studien RAPID, Ranger SFA und BIOLUX P-I führten diese (optional) nur im DEB-Arm durch. Die DEBs und die Standardballons, die in den Studien zur anschließenden PTA eingesetzt wurden, unterschieden sich zum Teil zwischen den Studien, siehe Tabelle 7 und Tabelle 9. Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. Falls nötig, war eine wiederholte Dilatation oder Postdilatation gemäß Publikation in 8 der 15 Studien möglich (BIOLUX P-I, IN.PACT SFA, IN.PACT SFA Japan, Freeway, ILLUMENATE EU, ILLUMENATE Pivotal, EffPac, RAPID), während ein Stent in sämtlichen Studien eingesetzt werden konnte. Gemäß Publikation wurde in den DEBATE-SFA-, ISAR-STATH-, Freeway- und RAPID-Studien bei allen Patientinnen und Patienten zusätzlich ein (unbeschichteter) Stent eingesetzt.

Zur ergänzenden medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) fanden sich in allen Studien bis auf die EffPac-Studie Angaben. Hierbei wurde in 9 der 15 Studien (bis auf EffPac ohne Angaben, BIOLUX P-I, CONSEQUENT, Freeway, ISAR-STATH und RAPID) zumeist eine duale, periinterventionelle TAH mit ASS und Clopidogrel vorgenommen. Postinterventionell wurde in allen Studien mit Angaben hierzu eine mindestens einen Monat andauernde TAH vorgenommen. In 9 der 15 Studien wurde den Patientinnen und Patienten eine lebenslange Therapie mit ASS verschrieben (Ranger SFA mit ASS oder Clopidogrel). Die DEBATE-SFA-Studie war hierbei die einzige Studie, in der sich die TAH-Regime zwischen den Studienarmen unterschieden, wobei in der Interventionsgruppe mit DEB 3 Monate lang versus einen Monat lang in der Kontrollgruppe postinterventionell Clopidogrel fortgesetzt wurde.

Alle in den 15 Studien verwendeten DEBs sind mit Paclitaxel beschichtet (s. Tabelle 9). In 4 Studien wurde das Produkt IN.PACT Admiral der Firma Medtronic, in 2 Studien der DEB Passeo-18-Lux der Firma Biotronik, in 2 Studien der DEB Stellarex von Philips und in jeweils einer Studie das Produkt Freeway der Firma Eurocor, der DEB Lutonix der Firma Bard, der Luminor 35 DCB der Firma Endoscout, der IN.PACT Pacific DEB der Firma Medtronic, der Ranger DCB von Boston Scientific, der SeQuent Please OTW DEB von Braun und der Legflow DEB der Firma Cardinovum verwendet.

In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder Arteria poplitea

Im Indikationsgebiet der **In-Stent Restenosen** wurde in der FAIR-Studie eine fakultative Prädilatation vor dem Einsatz des DEB berichtet. Gleiches gilt für die PACUBA-Studie, während in ISAR-PEBIS beide Arme fakultativ mit einer Prädilatation behandelt wurden. Während bei allen 3 dieser Studien Stenting erlaubt war, war eine Postdilatation nur in der FAIR-Studie möglich.

Zur ergänzenden medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) fanden sich in allen 3 Studien Angaben. Hierbei wurde in allen Studien eine duale, periinterventionelle TAH mit ASS und Clopidogrel vorgenommen. Postinterventionell wurde in allen Studien eine mindestens 3 Monate andauernde duale TAH vorgenommen. In allen Studien wurde den Patientinnen und Patienten eine lebenslange Therapie mit ASS verschrieben.

Alle in den 3 Studien verwendeten DEB sind mit Paclitaxel beschichtet (s. Tabelle 9). In 2 Studien wurde das Produkt IN.PACT Admiral der Firma Medtronic und in einer Studie der Freeway der Firma Eurocor eingesetzt.

De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien

Das Indikationsgebiet der **infrapoplitealen Arterien** betreffend, war in der BIOLUX P-II-Studie neben einer empfohlenen Prädilatation im DEB-Arm nach dem Einsatz des DEB bzw. des Standardballons sowohl eine Postdilatation als auch ein Stenting möglich, während bei Haddad lediglich eine Postdilatation in beiden Studienarmen möglich war.

Zur ergänzenden medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) fanden sich nur zur postinterventionellen Therapie in beiden Studien Angaben. Postinterventionell wurde in beiden Studien eine mindestens einen Monat andauernde duale TAH vorgenommen. In der Haddad-Studie wurde eine duale, präinterventionelle TAH mit ASS und Clopidogrel vorgenommen und es wurde den Patientinnen und Patienten eine lebenslange Therapie mit ASS verschrieben.

Beide in den 2 Studien verwendeten DEB sind mit Paclitaxel beschichtet (s. Tabelle 9). In der Studie BIOLUX P-II-Studie wurde der Passeo-18 Lux der Firma Biotronik und in der Studie Haddad der Lumino 14 der Firma Endoscout eingesetzt.

Studien, in denen ein DEB verwendet wurde, der nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wurden ausgeschlossen¹. Dies betrifft ebenfalls die Studien, in denen der Amphirion Deep DEB eingesetzt

¹ In den Studien BIOPAC [16], AcoArt I [49, 108] und Liao [68] wurden DEB verwendet, die auf dem deutschen Markt nicht verfügbar sind. Daher wurden diese Studien aus dem Gutachten ausgeschlossen

wurde, da dieser vom Hersteller aus Sicherheitsgründen zurückgerufen wurde² sowie Studien, in denen ein nicht genauer benannter DEB³ eingesetzt wurde.

² http://bfarm.johner-institut.de/Documents/6771-13_Kundeninfo_de.pdf , 19.10.2016 , https://www.bfarm.de/Shared-Docs/Kundeninfos/DE/07/2013/06771-13_kundeninfo_de.pdf;jsessionid=3BA08A631F55FAE27E5887FCEBCE4C36.2_cid354?_blob=publicationFile&v=3, 10.08.2020

³ In 2 Studien (FemPac [102] und THUNDER [97, 98] wurde ein nicht genauer benannter DEB des Herstellers „Bavaria Medizin Technologie“ verwendet. Gemäß Aussage eines klinischen Experten handelt es sich hierbei um einen DEB, der niemals auf den Markt gebracht wurde. Deshalb wurden diese beiden Studien aus dem Gutachten ausgeschlossen.

Tabelle 7: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien zum Vergleich DEB vs. Standardballon bei pAVK

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
Indikationsgebiet De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea							
BIOLUX P-I NCT01221610	RCT 5 Zentren Deutschland Österreich	Gesamt: 60 (68 Läsionen) Intervention: 30 (33 Läsionen) Kontrolle: 30 (35 Läsionen)	De-novo Stenosen oder Re- stenosen der A. femoralis o- der der A. poplitea Rutherford 2-5 ≥70% Stenose Läsionslänge 3-20 cm Gefäßdurchmesser 3-7 mm (4 Läsionen entsprachen nicht den Einschlusskrite- rien, da in A. tibialis lokali- siert)	Ggf. Prädilataion mit Standard- ballon + Passeo-18 Lux DCB (Biotronik, Buelach, Schweiz) + ggf. Postdilatation + ggf. Bailout-Stenting Stenting: n=2 Plättchenhemmung: periinterventionell Vasodilata- toren und/oder Thrombolyse bei okklustiven Komplikationen (stark reduzierter Blutfluss in Zielgefäß), um bailout-stenting zu vermeiden, postinterventionell duale Plätt- chenhemmung 1 Monat bzw. 3 Monate nach stenting mit BMS	Passeo-18 unbeschichteter Bal- lon (Biotronik, Buelach, Schweiz) Angioplastie nach Ge- brauchsanweisung des Herstel- lers + ggf. Postdilatation + ggf. Bailout-Stenting Stenting: n=8 Plättchenhemmung: periinterventionell Vasodilata- toren und/oder Thrombolyse bei okklustiven Komplikationen (stark reduzierter Blutfluss in Zielgefäß), um bailout-stenting zu vermeiden, postinterventionell duale Plätt- chenhemmung 1 Monat bzw. 3 Monate nach stenting mit BMS	Late Lumen Loss nach 6 Monaten	(CD-)TLR Thrombose Amputation (mi- nor/major/gesamt) Mortalität MAE Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation)

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
DEBATE-SFA NCT01556542	RCT Monozent- risch Italien	Gesamt: 104 (110 Läsionen in 110 Beinen) Intervention: 53 (55 Läsionen in 55 Beinen) Kontrolle: 51 (55 Läsionen in 55 Beinen)	CLI oder De-novo Stenose der oberflächigen Femo- ralarterie oder der Arteria poplitea, Stenose $\geq 50\%$ Läsionslänge ≥ 4 cm Randomisierung von Läsio- nen; bei bilateraler Behand- lung min. 1 Monat zwischen den Eingriffen	Prädilatation mit Standardbal- lon + IN.PACT Admiral DEB (Paclit- axel) (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) + Nitinol-Stenting Plättchenhemmung: 100mg/d ASS+ 75mg/d Clopidogrel oder, wenn nicht, 300mg ASS + 300mg Clopidogrel mindestens 12 h vor Intervention, Clopidogrel für 3 Monate fort- gesetzt, ASS lebenslang	Prädilatation mit Standardbal- lon + Nitinol-Stenting Plättchenhemmung: 100mg/d ASS + 75mg/d Clopidogrel oder, wenn nicht, 300mg ASS+ 300mg Clopidogrel mindestens 12 h vor Interven- tion, Clopidogrel für 1 Monat fortge- setzt, ASS lebenslang	Binäre Reste- nose ($>50\%$) nach 12 Mo- naten	CD-TLR, Amputation (major) Mortalität Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation)
LEVANT I NCT00930813	RCT 9 Zentren Deutschland Belgien (gemäß Stu- dienproto- koll)	Gesamt: 101 Intervention: 49 Kontrolle: 52 ≥ 18 Jahre	CLI, einzelne De-novo oder (nicht-in-Stent) Restenose der Arteria poplitea oder der Arteria femoralis, CI oder kritische Extremitä- tenischämie, Stenose $>70\%$ Läsionslänge 4-15 cm	Prädilatation mit Standardbal- lon + Lutonix (Bard) + ggf. Nitinol-Stenting Plättchenhemmung: nach lokalem Klinikstandard, 75 oder 300mg Clopidogrel + 100- 325mg/d ASS,	Prädilatation mit Standardbal- lon + Angioplastie mit einem Stan- dard-Ballonkatheter + ggf. Nitinol-Stenting Plättchenhemmung: nach lokalem Klinikstandard, 75	Late Lumen Loss nach 6 Monaten (an- giographisch bestimmt)	TLR TVR Thrombose Amputation (ge- samt) Mortalität MAE

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
			Gefäßdurchmesser 4-6 mm	postinterventionell Clopidogrel 1 Monat bzw. 3 Monate bei Gestenteten weiter+ ASS le- benslang	oder 300mg Clopidogrel + 100- 325mg/d ASS, postinterventionell Clopidogrel 1 Monat bzw. 3 Monate bei Gestenteten weiter+ ASS le- benslang		Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation) Gehstrecke/Gehbe- hinderung
LEVANT II NCT01412541	RCT 54 Zentren in Europa (12, davon 8 in Deutsch- land) und den USA (42)	Gesamt: 476 Intervention: 316 Kontrolle: 160 ≥18 Jahre, 68 ± 10 Jahre	1-2 Läsion(en) der oberflä- chigen Femoralarterie und/oder der Arteria popli- tea; bei 98% der Patientin- nen und Patienten nur 1 Lä- sion De-novo Stenosen bei 85% der Patientinnen und Pati- enten; Restenosen (keine In- Stent Restenosen), wobei der Eingriff >90 Tage zurück- liegt, bei 15% der Patientin- nen und Patienten Rutherford 2-4 Stenose ≥70%	Prädilatation mit Standardbal- lon + Lutonix (Bard) + ggf. sekundäres Stenting (un- ter definierten Voraussetzun- gen) Plättchenhemmung: „standard of care, including“ 75-325mg/d ASS vor Interven- tion, Bolus Clopidogrel oder Prasugrel vor Intervention, postinterventionell 75mg/d Clopidogrel oder 5-10mg/d	Prädilatation mit Standardbal- lon + Standard PTA-Ballon + ggf. sekundäres Stenting (un- ter definierten Voraussetzun- gen) Plättchenhemmung: „standard of care, including“ 75-325mg/d ASS vor Interven- tion, Bolus Clopidogrel oder Prasugrel vor Intervention, postinterventionell 75mg/d Clopidogrel oder 5-10mg/d	Effektivität: Primäre Of- fenheitsrate nach 12 Mo- naten (weder binäre Reste- nose (mit Duplexsono- graphie festge- stellt und durch verblin- detes Refe- renzlabor be- urteilt) noch TLR (durch verblindetes	TLR TVR, Reintervention we- gen Thrombose Amputation (mi- nor/major/geamt) Mortalität MAE Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation) Lebensqualität

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
			Läsionslänge ≤ 15 cm Gefäßdurchmesser 4-6 mm Nach Prädilatation: Residualstenose $\leq 70\%$ und es liegt keine flusslimitierende Dissektion vor	nach KG Prasugrel für mindestens 1 Monat+ 75-100mg ASS lebenslang	nach KG Prasugrel für mindestens 1 Monat+ 75-100mg ASS lebenslang	Endpunktkomitee beurteilt)) Sicherheit: Zusammengesetzter Endpunkt (Freiheit von peripherem Tod (innerhalb von 30 Tagen), Amputation am Zielbein, Revaskularisation am Zielbein und Zielbein-assoziiertem Tod (jeweils innerhalb von 12 Monaten und beurteilt durch verblindetes Endpunktkomitee))	Gehstrecke/Gehbehinderung

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
PACIFIER NCT01083030	RCT 3 Deutschland	Gesamt: 85 Patientinnen und Patienten (91 Fälle, 5 Pati- entinnen und Pa- tienten mit Be- handlungen an beiden Beinen, 1 Patient oder Pati- entin mit TLR) Intervention: 41 Patientinnen und Patienten (44 Fälle) Kontrolle: 44 Patientinnen und Patienten (47 Fälle)	De-novo, Restenose oder CLI der Femoralarterie oder der Arteria poplitea, Rutherford 2-5 Stenose $\geq 70\%$ Läsionslänge 3-30 cm Behandlung mehrerer Läsio- nen möglich; schwerwie- gendste Läsion (Länge, Ste- nose) als Zielläsion	Prädilatation + IN.PACT Pacific (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) + ggf. Nitinol-Stenting Plättchenhemmung: ASS + Thienopyridine vor und bis mindestens 2 Monate nach der Intervention, periinterventionell 40-70IU/kg UFH+ weitere Boli nach Gerin- nungszeit	Prädilatation + Unbeschichteter Pacific Xtreme Ballon (Med- tronic, Santa Rosa, CA) + ggf. Nitinol-Stenting Plättchenhemmung: ASS + Thienopyridine vor und bis mindestens 2 Monate nach der Intervention, periinterventionell 40-70IU/kg UFH+ weitere Boli nach Gerin- nungszeit	Late Lumen Loss nach 6 Monaten oder zum Zeitpunkt einer TLR (an- giographisch bestimmt)	CD-TLR Amputation (mi- nor/major/gesamt) Mortalität MAE Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation)
IN.PACT SFA NCT01175850 & NCT01566461	RCT Multizen- trisch Europa (13 Zentren, u.a.)	Gesamt: 331 Intervention: 220 Kontrolle: 111	Symptomatische pAVK der oberflächigen Femo- ralarterie oder der Arteria poplitea De-novo Stenose oder Restenose	Prädilatation mit Standard- ballon + IN.PACT Admiral (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) + ggf. Postdilatation mit Stand- ard PTA-Ballon und/oder Stent- ing	Prädilatation mit Standard- ballon + Standard PTA-Ballon + ggf. Postdilatation mit Stand- ard PTA-Ballon und/oder Stent- ing	Offenheitsrate (definiert als keine CD-TLR oder mit DUS ermittelte Restenose)	(CD)-TLR, (CD)-TVR, Thrombose, Amputation (major) Mortalität

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
	Deutsch- land) + USA (44 Zentren)		Rutherford 2-4 Stenose 70-99% Läsionslänge 4-18 cm oder Verschluss mit ≤ 10 cm Keine Angaben zum Umgang mit mehreren Läsionen (334 Läsionen bei 331 Patientin- nen und Patienten)	Provisional stents in 7,3% der Patientinnen und Patienten (16/220 mit provisional stent- ing) Plättchenhemmung: 300-325mg ASS Bolus + 300mg Clopidogrel 24h vor bis 2h nach Intervention, periinterventionell nach Gerin- nungszeit, postinterventionell 81-325mg/d ASS für mindestens 1 Monat bzw. für mindestens 3 Monate bei Gestenteten	Provisional stents in 12,6% der Patientinnen und Patienten (14/111 mit provisional stent- ing) Plättchenhemmung: 300-325mg ASS Bolus + 300mg Clopidogrel 24h vor bis 2h nach Intervention, periinterventionell nach Gerin- nungszeit, postinterventionell 81-325mg/d ASS für mindestens 1 Monat bzw. für mindestens 3 Monate bei Gestenteten	nach 12 Monaten	MAE Lebensqualität Gehstrecke/Gehbe- hinderung
MDT-2113 SFA Japan (IN.PACT SFA Japan) NCT01947478	RCT 11 Zentren Japan	Gesamt: 100 Intervention: 68 Kontrolle: 32 20-85 Jahre	Verschluss, de novo oder (nicht-in-Stent) Restenose der oberflächigen Femroarterie und/oder der proximalen Arteria pop- litea Rutherford 2-4	Optional unter Ultraschallkon- trolle (40%) Prädilatation + IN.PACT Admiral (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) + ggf. Postdilatation mit Stan- dardballon (24%) + ggf. Stenting (4%)	Optional unter Ultraschallkon- trolle (25%) Prädilatation + Unbeschichteter Ballon + ggf. Postdilatation mit Stan- dardballon (19%) + ggf. Stenting (3%)	Offenheitsrate nach 12 Mo- naten	(CD)-TLR (CD)-TVR Thrombose Amputation (major) Mortalität MAE Lebensqualität

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
			Stenose 70%-99% Läsionslänge 4-20 cm Oder Verschluss mit ≤10 cm Länge	Falls nach Postdilatation eine flusslimitierende Dissektion (≥ Grad D) oder eine Residual- Stenose (>50%) vorlag, war ein Stenting erlaubt. Plättchenhemmung: mindestens 5 Tage vor Eingriff ASS in Mindestdosierung 81mg/d und Clopidogrel in Standarddosierung, postinterventionell ASS in Min- destdosierung 81 mg/d für min- destens 6 Monate + Clopidogrel in Standarddosierung für min- destens 1 Monat ohne Stent bzw. 3 Monate bei Gestenteten	Falls nach Postdilatation eine flusslimitierende Dissektion (≥ Grad D) oder eine Residual- Stenose (>50%) vorlag, war ein Stenting erlaubt. Plättchenhemmung: mindestens 5 Tage vor Eingriff ASS in Mindestdosierung 81mg/d und Clopidogrel in Standarddosierung, postinterventionell ASS in Min- destdosierung 81 mg/d für min- destens 6 Monate + Clopidogrel in Standarddosierung für min- destens 1 Monat ohne Stent bzw. 3 Monate bei Gestenteten		Gehstrecke/Gehbe- hinderung
Ranger SFA NCT02013193 Es wird bis zu 3- Jahres-Daten geben	RCT 10 Zentren Deutsch- land, Frank- reich, Öster- reich, Verei- nigtes König- reich	Gesamt: 105 Intervention: 71 Kontrolle: 34	Verschluss, De-novo oder Restenosen der Arteria femoralis oder A. poplitea Rutherford 2-4 ≥70% Stenose Läsionslänge 2-15 cm	Obligatorisch Prädilatation mit Standardballon + Ranger DCB (Boston Scien- tific) + ggf. bailout-stenting Stenting n=15	Auswahl eines Standardballon + ggf. bailout-stenting Stenting n=4 Plättchenhemmung: dual mit initialem Bolus von	Late Lumen Loss nach 6 Monaten (an- giografisch be- stimmt)	TLR Amputation (ge- samt) Mortalität Schwere der pAVK (erhoben mittels

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
				Plättchenhemmung: dual mit initialem Bolus von mindestens 300mg ASS +300mg Clopidogrel und dualer Fortführung in Dosierung von mindestens 75mg/d für bei- des (alternativ anderer P2Y12- Inhibitor statt Clopidogrel) für mindestens 4 Wochen, danach eines der beiden lebenslang fortführen	mindestens 300mg ASS +300mg Clopidogrel und dualer Fortführung in Dosierung von mindestens 75mg/d für bei- des (alternativ anderer P2Y12- Inhibitor statt Clopidogrel) für mindestens 4 Wochen, danach eines der beiden lebenslang fortführen		Rutherford-Klassifi- kation) Lebensqualität Gehstrecke/Gehbe- hinderung
ISAR-STATH NCT00986752	RCT 2 Zentren Deutschland	Gesamt: 155 Intervention: 48 Kontrolle 1: 52 Kontrolle 2: 55 (für die vorlie- gende Fragestel- lung nicht rele- vant ^c)	Verschluss oder De-novo Stenose der A. femoralis su- perficialis Rutherford 2-6 Stenose > 70% oder Ver- schluss Keine Angaben zum Umgang mit multiplen Läsionen	Prädilatation mit Standard- ballon + IN.PACT Admiral (Invatec/Medtronic) + Nitinol-Stenting (ggf. mehrmals) Plättchenhemmung: Initialer Bolus 500mg ASS bei ASS-naiven, 5000U Heparin i.a.,	Prädilatation mit Standard- ballon + Nitinol-Stenting (ggf. mehrmals) Plättchenhemmung: Initialer Bolus 500mg ASS bei ASS-naiven, 5000U Heparin i.a., postinterventionell 75mg/d Clopidogrel für mindestens 6	Angiografisch bestimmter, prozentualer Durchmesser der Stenose nach 6 Mona- ten	(CD-)TLR Thrombose Amputation (ge- samt) Mortalität Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation)

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
				postinterventionell 75mg/d Clopidogrel für mindestens 6 Monate + 100mg/d ASS lebens- lang	Monate + 100mg/d ASS lebens- lang		
Freeway	RCT 13 Zentren Deutschland und Öster- reich	Gesamt: 204 Intervention: 105 Kontrolle: 99	Verschluss oder Stenose der A. femoralis superficialis oder des Segments P1 der A. poplitea Rutherford 2-6 ≥ 70% Stenose Läsionslänge 4-15 cm Gefäßdurchmesser 4-7 mm	Ggf. Prädilatation mit Standard- ballon (bei Standardballon Aus- wahl verschiedener) + Nitinol-Stenting mit verschie- denen Stents + Freeway (Eurocor GmbH) + ggf. wiederholte Behandlung mit DEB Plättchenhemmung: nach Intervention 75 mg/d Clopidogrel für mindestens 1 Monat + 100mg/d ASS lebens- lang	Ggf. Prädilatation mit Standard- ballon (bei Standardballon Aus- wahl verschiedener) + Nitinol-Stenting mit verschie- denen Stents + Standardballon + ggf. wiederholte Behandlung mit Standardballon Plättchenhemmung: nach Intervention 75 mg/d Clopidogrel für mindestens 1 Monat + 100mg/d ASS lebens- lang	CD-TLR nach 6 Monaten	CD-TLR Thrombose Amputation Mortalität MAE Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation)
CONSEQUENT NCT01970579	RCT Deutschland	Gesamt: 153 Intervention: 78 Kontrolle: 75	Verschluss, De-novo oder Restenose der A. femoralis superficialis oder des ersten Segments der A. poplitea	Prädilatation möglich (im Fall von Verschlüssen verpflichtend) (52,6%)	Prädilatation möglich (im Fall von Verschlüssen verpflichtend) (58,7%)	LLL nach 6 Monaten	CD-TLR Amputation (mi- nor/major/gesamt)

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
	7 Zentren (gemäß An- gabe bei Cli- nicalTri- als.gov)		Rutherford 2-4 Stenose $\geq 70\%$ Läsionslänge 4-27cm Oder Verschluss mit ≤ 10 cm Länge Gefäßdurchmesser 4-7 mm Falls mehr als 2 Läsionen bei einem Patienten oder einer Patientin behandelt wurden, galt die längere Läsion als Zielläsion	DCB SeQuent (B. Braun Mel- sungen) +ggf. Stenting Plättchenhemmung: Heparin 50-100 U/kg KG i.v. pe- riinterventionell, Clopidogrel 600 mg Bolus bei Naiven, postinterventionell Clopidogrel 75mg/d für mindestens 2 Mo- nate + ASS ≥ 100 mg/d p.o. le- benslang	Unbeschichteter Ballon +ggf. Stenting Plättchenhemmung: Heparin 50-100 U/kg KG i.v. pe- riinterventionell, Clopidogrel 600 mg Bolus bei Naiven, postinterventionell Clopidogrel 75mg/d für mindestens 2 Mo- nate + ASS ≥ 100 mg/d p.o. le- benslang		Mortalität Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation) Gehstrecke/Gehbe- hinderung
ILLUMENATE EU NCT01858363	RCT 18 Deutschland Österreich	Gesamt : 294 Patientinnen und Patienten (333 Läsionen) Intervention: 222 Patientinnen und Patienten (254 Läsionen)	Verschluss, De-novo oder Restenose der A.femoralis superficialis und/oder A.poplitea Rutherford 2-4 Stenose $\geq 70\%$ Läsionslänge 4-27cm	Prädilatation (100%) Stellarex (Philips Spectranetics) + ggf. Postdilatation (bei flussli- mitierender Dissektion oder Stenose $>30\%$ nach Eingriff) (durchgeführt mit DCB (17%) o- der PTA (33%)) + ggf. Stenting (wenn Postdila- tation nicht erfolgreich war)	Prädilatation (99%) PTA + ggf. Postdilatation (bei flussli- mitierender Dissektion oder Stenose $>30\%$ nach Eingriff) (durchgeführt mit PTA (34%)) + ggf. Stenting (wenn Postdila- tation nicht erfolgreich war) (11% der Läsionen)	Primärer Si- cherheitsend- punkt= Frei- heit von pro- dukt- oder prozessassozi- iertem Tod Freiheit von Majoramputa- tion am Ziel- bein und CD-	CD-TLR Amputation (mi- nor/major/gesamt) Mortalität MAE Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation)

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
		Kontrolle: 72 Patientinnen und Patienten (79 Läsionen) ≥18 Jahre	1 oder 2 Läsionen mit kumu- lativer Länge von 3-20cm	(n=38 Patientinnen und Patien- ten und 39 Läsionen bzw. 15% der Läsionen) Plättchenhemmung: vor Intervention duale Plätt- chenhemmung nach jeweiligem Klinikstandard (d. h. 3 Tage vor- her oder als Bolus am Tag der Intervention), postinterventionell 75mg/d Clopidogrel oder Ticlopidin für mindestens 30 Tage bzw. 90 bei Stenteinsatz empfohlen + 100mg ASS für Dauer der Studie (5 Jahre) erforderlich	Plättchenhemmung: vor Intervention duale Plätt- chenhemmung nach jeweiligem Klinikstandard (d. h. 3 Tage vor- her oder als Bolus am Tag der Intervention), postinterventionell 75mg/d Clopidogrel oder Ticlopidin für mindestens 30 Tage bzw. 90 bei Stenteinsatz empfohlen+ 100mg ASS für Dauer der Studie (5 Jahre) erforderlich	TLR nach 12 Monaten, Primärer Wirksamkeits- endpunkt = Primäre Of- fenheitsrate nach 12 Mo- naten(def. als: keine Reste- nose an der Zielläsion, kein CD-TLR)	Gehstrecke/Gehbe- hinderung
ILLUMENATE Pivotal NCT01858428 Patienten sollen bis zu 5 Jahren	RCT 43 Zentren USA, Öster- reich	Gesamt: 300 Intervention: 200 Kontrolle: 100 ≥18 Jahre	Verschluss, De-novo oder Restenose der A. femoralis superficialis und/oder A. poplitea (P1-P2) Rutherford 2-4 Stenose >70%-99%	Prädilatation Stellarex (Philips Spectranetics) + ggf. Postdilatation (17%) + ggf. Stenting (6%)	Prädilatation PTA + ggf. Postdilatation (16%) + ggf. Stenting (6%)	Primärer Si- cherheitsend- punkt = Frei- heit von pro- dukt- oder prozessassozi- iertem Tod nach 30 Tagen und Freiheit	(CD)-TLR Thrombose Amputation (major) Mortalität MAE Schwere der pAVK (erhoben mittels

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
nachbeobachtet werden			Läsionslänge 3-18 cm Gefäßdurchmesser 4-6 mm	Plättchenhemmung: ASS + Clopidogrel und/oder Tic- lopidin nach Klinikstandard und ärztlichem Ermessen, postinterventionell Clopidogrel oder Ticlopidin für 30 Tage + ASS für die Dauer der Studie weiter (5 Jahre) inklusive follow-up der Medikamenten- compliance	Plättchenhemmung: ASS + Clopidogrel und/oder Tic- lopidin nach Klinikstandard und ärztlichem Ermessen, postinterventionell Clopidogrel oder Ticlopidin für 30 Tage + ASS für die Dauer der Studie weiter (5 Jahre) inklusive follow-up der Medikamenten- compliance	von Majoram- putation am Zielbein und CD-TLR nach 12 Monaten Primärer Ef- fektivitätspunkt = Pri- märe Offen- heitsrate nach 12 Monaten (def. als: keine Restenose an der Zielläsion, kein CD-TLR)	Rutherford-Klassifi- kation) Lebensqualität Gehstrecke/Gehbe- hinderung
RAPID ISRCTN4784657 8	RCT 8 Zentren Niederlande, Deutschland	Gesamt: 160 Intervention: 80 Kontrolle: 80 ≥18 Jahre	De novo Verschluss oder Stenose der A. femoralis su- perficialis Rutherford 2-6 Stenose ≥50% Läsionslänge >5cm	Prädilatation Legflow (Cardinovum, Bonn) + Nitinol-Stent (Supera-Stent o- der Smart-Stent „in case of ste- nosis including the origin of the SFA) + ggf. In-Stent Ballon-Dilatation mit PTA-Ballon	Unbeschichteter Ballon + Niti- nol-Stent (Supera-Stent oder Smart-Stent „in case of stenosis including the origin of the SFA“) + ggf. In-Stent Ballon-Dilatation mit PTA-Ballon	Primäre Of- fenheitsrate nach 12 und 24 Monaten	CD-TLR Mortalität Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation)

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
			Es konnten pro Probandin oder Proband Läsionen in beiden Beinen eingeschlossen werden.	Plättchenhemmung: ASS mindestens 1 Woche vor Intervention begonnen, periinterventionell 5000 IE Heparin Bolus i.v., postinterventionell 300mg Clopidogrel Bolus bei Patientinnen und Patienten, die nicht bereits eine duale Plättchenhemmung hatten, 75mg/d Clopidogrel für 3 Monate + 100mg/d ASS lebenslanglich empfohlen	Plättchenhemmung: ASS mindestens 1 Woche vor Intervention begonnen, periinterventionell 5000 IE Heparin Bolus i.v., postinterventionell 300mg Clopidogrel Bolus bei Patientinnen und Patienten, die nicht bereits eine duale Plättchenhemmung hatten, 75mg/d Clopidogrel für 3 Monate + 100mg/d ASS lebenslanglich empfohlen		
EffPac NCT02540018 Patienten sollen bis zu 5 Jahren nachbeobachtet werden	RCT 11 Zentren Deutschland	Gesamt: 171 Intervention: 85 Kontrolle: 86 >18 Jahre	De-novo oder Restenose der A. femoralis superficialis oder des Segments P1 der A. poplitea Rutherford 2-4 Stenose $\geq$ 70% oder Verschluss $\leq$ 15 cm Länge	Prädilatation mit Standardballon + Luminor (iVascular S.L.U., Life Vascular Device Biotec, Barcelona, Spain) + ggf. prolongierte 2-minütige PTA mit DEB +ggf. bailout-stenting	Prädilatation mit Standardballon + Standardballon + ggf. prolongierte 2-minütige PTA mit Standardballon + ggf. bailout-stenting Stenting n=16	LLL (late lumen loss) nach 6 Monaten	TLR TVR Amputation (minor/major/gesamt) Mortalität Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifikation)

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
			Nur eine Läsion pro Bein und Patientinnen und Pati- ent behandelt, Angaben zu Anzahl genutzter Ballons	Stenting n=13 Plättchenhemmung: k.A	Plättchenhemmung: k.A		Lebensqualität Gehstrecke/Gehbe- hinderung
Indikationsgebiet In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea							
FAIR NCT01305070	RCT 5 Zentren Deutschland	Gesamt: 119 Intervention: 62 Kontrolle: 57 ≥21 Jahre	In-Stent Restenose der A. femoralis superficialis, kritische Extremitätenischä- mie oder Rutherford-Kate- gorie 2-4 Stenose ≥70% Läsionslänge ≤20 cm Offenheit der Arteria popli- tea und einem der infrapop- litealen Gefäße	Zugang retrograd oder ipsilate- ral + ggf. Angioplastie der Arteria iliaca + Prädilatation mit Standardbal- lon + IN.PACT Admiral (Medtronic, Minnesota) Bei Residual-Stenosen >50% Wiederholung der Ballondillata- tion für mindestens 3 Minuten mit demselben Ballon (bei 10% der DEB- Patientinnen und Pati- enten erfolgt). Falls danach noch eine flusslimi- tierende Dissektion oder eine Residual-Stenose (>50%) vorlag, war ein Nitinol-Stenting erlaubt	Zugang entweder retrograd o- der ipsilateral + ggf. Angioplastie der Arteria iliaca + Angioplastie mit Standardbal- lon (Admiral Xtreme, Medtro- nic, Minnesota) Bei Residual-Stenosen >50% Wiederholung der Ballondillata- tion für mindestens 3 Minuten mit demselben Ballon (bei 23% der Kontroll-Patientinnen und Patienten erfolgt). Falls danach noch eine flusslimi- tierende Dissektion oder eine Residual-Stenose (>50%) vorlag, war ein Nitinol-Stenting erlaubt	Binäre In- Stent Reste- nose nach 6 Monaten (mit- tels Duplex- Ultraschall er- mittelt)	CD-TLR Thrombose Amputation (major) Mortalität Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation) Gehstrecke/Gehbe- hinderung

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
				(bei 2% der DEB-Patientinnen und Patienten erfolgt). Plättchenhemmung: mindestens 10 Tage vor Intervention 100mg/d ASS + 75mg/d Clopidogrel oder, wenn nicht, 500mg ASS i.v. Bolus + 600mg Clopidogrel p.o. vor oder direkt nach Intervention, postinterventionell 75mg/d Clopidogrel für mindestens 6 Monate + 100mg/d ASS lebenslang	(bei 7% der Kontroll-Patientinnen und Patienten erfolgt). Plättchenhemmung: mindestens 10 Tage vor Intervention 100mg/d ASS + 75mg/d Clopidogrel oder, wenn nicht, 500mg ASS i.v. Bolus + 600mg Clopidogrel p.o. vor oder direkt nach Intervention, postinterventionell 75mg/d Clopidogrel für mindestens 6 Monate + 100mg/d ASS lebenslang		
ISAR-PEBIS NCT01083394	RCT 2 Zentren Deutschland	Gesamt: 70 Intervention: 36 Kontrolle: 34	In-Stent Restenose oder In-Stent Verschluss der A. femoralis superficialis Rutherford 2-5 Stenose > 70% Ausschluss bei unbehandeltem, ipsilateraler Stenose der A.iliaca oder poplitea >70%	Prädilatation mit Standardballon + IN.PACT Admiral (Medtronic, Minnesota) + ggf. bailout-stenting Stenting n=2	Prädilatation mit Standardballon + Standardballon + ggf. bailout-stenting Stenting n=9 Plättchenhemmung: bei Clopidogrel-Naiven 600mg	Prozentualer Durchmesser der Stenose in Angiographie nach 6-8 Monaten	(CD)-TLR Thrombose Amputation (gesamt) Mortalität

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
				Plättchenhemmung: bei Clopidogrel-Naiven 600mg Bolus, zusätzlich bei allen 500mg ASS Bolus und 5000U Heparin Bolus (alle i.v.), postinterventionell Clopidogrel 75mg/d für 6 Monate + ASS 100mg/d lebenslang	Bolus, zusätzlich bei allen 500mg ASS Bolus und 5000U Heparin Bolus (alle i.v.), postinterventionell Clopidogrel 75mg/d für 6 Monate + ASS 100mg/d lebenslang		
PACUBA NCT 01247402	RCT 2 Zentren Österreich	Gesamt: 74 Intervention: 35 Kontrolle: 39 >50 Jahre	In-Stent Restenose oder Verschluss der A. femoralis superficialis oder des Seg- ments P1 der A. poplitea Rutherford 2-3 Stenose $\geq$ 50%	Prädilatation mit Standardbal- lon + Freeway (Eurocor, Bonn) + ggf. Stenting (N=5) Plättchenhemmung: ASS + Clopidogrel mindestens am Vortag, sonst 300mg Clopidogrel Bolus bei Intervention, postinterventionell 75mg/d Clopidogrel für 3 Monate und ASS 100mg/d lebenslang	Standardballon + ggf. Stenting (N=2) Plättchenhemmung: ASS + Clopidogrel mindestens am Vor- tag, sonst 300mg Clopidogrel Bolus bei Intervention, postinterventionell 75mg/d Clopidogrel für 3 Monate und ASS 100mg/d lebenslang	Primäre Of- fenheitsrate nach 12 Mo- naten	TLR Thrombosen Mortalität Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation)

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
Indikationsgebiet De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien							
BIOLUX P-II NCT01867736	RCT 6 Zentren in Europa (da- von 3 in Deutsch- land)	Gesamt: 72 Intervention: 36 Kontrolle: 36 ≥18 Jahre	De-novo Stenosen oder Res- tenosen (keine In-Stent Res- tenosen) der infrapoplitea- len Arterien, Rutherford 2-5 Stenose ≥70% oder Ver- schluss Läsionslänge ≥3 cm Gefäßdurchmesser 2-4 mm 1-3 Läsionen (1: 61%, 2: 33%, 3: 6%) in maximal 2 zu behandelnden Gefäßen	Prädilatation mit Standardbal- lon empfohlen + Passeo-18 Lux + bei unzureichenden Behand- lungsergebnissen ggf. Postdila- tation mit dem unbeschichteten Passeo-18 und ggf. Stenting (Stenting war jedoch bei keiner Patientin oder keinem Patien- ten erforderlich.) Plättchenhemmung: nach Intervention 100-325mg/d ASS + Clopidogrel 75 mg/d für 1 Monat bzw. für 3 Monate im Falle eines bailout-stenting mit BMS	Angioplastie mit Standardballon (Passeo-18) + bei unzureichenden Behand- lungsergebnissen ggf. Postdilatation mit dem un- beschichteten Passeo-18 und ggf. Stenting (Stenting war jedoch bei keiner Patientin oder keinem Patien- ten erforderlich.) Plättchenhemmung: nach Intervention 100-325mg/d ASS + Clopidogrel 75 mg/d für 1 Monat bzw. für 3 Monate im Falle eines bailout-stenting mit BMS	Effektivität: Primäre Offen- heitsrate nach 6 Monaten Sicherheit: Zusammenge- setzter End- punkt MAE (Tod, Major- Amputation am Studien- bein, Throm- bose an Ziellä- sion oder TVR) nach 30 Tagen	(CD-)TLR TVR Thrombose Amputation (ma- jor/gesamt) Mortalität MAE Schwere der pAVK (erhoben mittels Rutherford-Klassifi- kation) Lebensqualität
Haddad	RCT Monozent- risch Jordanien	Gesamt: 93 Intervention: 48 (54 Läsionen)	Verschluss oder Stenose der tibialen Aa. Rutherford ≥4, CLI Läsionslänge ≥ 30mm	(ggf. zusätzlich proximalere Ge- fäßbehandlung)	(ggf. zusätzlich proximalere Ge- fäßbehandlung)	Primäre Of- fenheitsrate nach 12 Mo- naten	TLR ^a Thrombosen Amputation (ma- jor ^b)

Studie/ Nr./ Besonderheiten	Design/ Anzahl Zentren/ Land	Anzahl Patientin- nen oder Patien- ten (n)/ Alter	Indikation/Umgang mit mehreren Läsionen	Intervention	Kontrolle	Primärer End- punkt	Weitere relevante Endpunkte
		Kontrolle: 45 (52 Läsionen) 52-77 Jahre		Prädilatation mit Standardbal- lon + Luminor 14 (iVascular) + ggf. Postdilatation Plättchenhemmung: 1 Woche präoperativ 100mg/d ASS+ 75mg/d Clopidogrel, intraoperativ 70 IU/kg Heparin i.v., postoperativ duale Plättchen- hemmung für mindestens 12 Wochen, danach 100mg/d ASS	PTA mit Standardballon (Ocea- nus 35 von iVascular) + ggf. Postdilatation Plättchenhemmung: 1 Woche präoperativ 100mg/d ASS+ 75mg/d Clopidogrel, intraoperativ 70 IU/kg Heparin i.v., postoperativ duale Plättchen- hemmung für mindestens 12 Wochen, danach 100mg/d ASS		Mortalität

a: TLR innerhalb von 1 Woche bei signifikanter Restenose oder Okklusion mit klinischer Ischämiesymptomatik oder Sinken des ABI-Wertes $\geq 0,15$, TLR im Studienzeitraum

b: definiert als Prothesenbedarf zu Gang und Stand

c: in dieser Gruppe wurde eine Atherektomie durchgeführt

Tabelle 8: Charakteristika der Studienpopulationen

Studie	Alter (Jahre) (MW±SD)	Män- ner (%)	Dia- beti- ker (%)	Hy- perli- pidä- mie (%)	Hy- per- tonie (%)	Raucher (%)		Rutherford-Kategorie (%)						Ver- schl uss (%)	Mul- tiple Lä- sio- nen (%)	<u>Re-</u> ste- no- se (%)	<u>In-</u> <u>Stent</u> Res- te- nose (%)	Loka- lisa- tion in A. popli- tea (%)	Läsions- länge (cm) (MW±SD)	Gefäß- durch- messer (mm) (MW±SD)
						der- zeit o. frü- her	der- zeit	1	2	3	4	5	6							
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea																				
BIOLUX P-I	71 ± 10	57	33	62	73	68	k.A.	0	27	57	10	7	0	38	k.A.	k.A.	k.A.	13 ⁱ	6 ± 5 (E: 3-20)	5 ± 0,8 (E: 3-7)
DEBATE SFA	75 ± ca. 9	69	74	58	89	51 ^a	k.A.	0	0	26	21	48	5	62	6	0	0	22	10 ± ca. 6 (E: ≥ 4)	5 ± 0,5 (E: –)
IN.PACT SFA	68 ± ca. 10	66	43	84	90	k.A.	38	0	38	57	5	0	0	24	k.A.	5	k.A.	7	9 ± 5 (E: 4-18, Ver- schluss ≤ 10)	5 ± 0,8 (E: –)
LEVANT I	69 ± ca. 9	63	48	64	91	k.A.	35	0	22	72	3	4	0	42	0	11	0	7	8 ± 4 (E: 4-15)	4 ± ca. 0,7 (E: 4-6)
LEVANT II	68 ± ca. 10	63	42	88	89	80	35	0	31	61	8	0	0	21	2	15	0	9	6 ± 4 (E: ≤15)	5 ± 0,8 (E: 4-6)
PACIFIER	71 ± ca. 8	62	38	48	66	54	k.A.	0	12	91	2	2	0	31	k.A.	24	14	k.A.	7 ± 5 (E: 3-30)	5 ± k.A. (E: –)
IN.PACT SFA Japan	74 ± 7,0	76	58	k.A.	k.A.	k.A.	28	0	56	40	4	0	0	16	k.A.	6	0	k.A.	9,1± ca. 6 (E: 4-20, Ver- schluss ≤ 10)	4,79 ± ca. 0,7 (E: –)
Ranger SFA	68 ± 8	72	38	67	80	81 frü- her	44	1 ^j	43 ^j	54 ^j	2 ^j	0 ^j	0 ^j	34	k.A.	k.A.	0	3	6,5 ± 4,7 (E: 4-15)	4,8 ± 0,9 (E: –)

Studie	Alter (Jahre) (MW±SD)	Män- ner (%)	Dia- beti- ker (%)	Hy- perli- pidä- mie (%)	Hy- per- tonie (%)	Raucher (%)		Rutherford-Kategorie (%)						Ver- schl uss (%)	Mul- tiple Lä- sio- nen (%)	Re- ste- no- se (%)	In- Stent Res- te- nose (%)	Loka- lisa- tion in A. popli- tea (%)	Läsions- länge (cm) (MW±SD)	Gefäß- durch- messer (mm) (MW±SD)
						der- zeit o. frü- her	der- zeit	1	2	3	4	5	6							
CONSEQUENT	68 ± 8,7	68	37	54	78	47,7 ^a	k.A.	k.A. .	k.A. .	k. A.	k. A.	k.A. .	k.A. .	26	un- klar ^b	k.A.	0	5,9	13,2 ±10,4 (E: 4-27, Ver- schluss ≤ 10)	5,22 ± 0,87 (E: 4-7)
ILLUMENATE EU	67 ± 9	71	37	63	79	88 ^a	k.A.	0	16	82	2	0	0	19 ^c	un- klar ^d	8 ^c	0	11	7,2 ± 5,2 (E: 4-27)	5 ± 0,8 (E: -)
ILLUMENATE Pivotal	69 ± 10,2	59	50	89	94	81	k.A.	0	33	63	4	0	0	19	k.A.	12	0	6	8,3 ± 4,6 (E: 3-18)	5,0 ± 0,99 (E: 4-6)
EffPac	68 ± ca. 8	65	38,6	70	86	83	41,8	0	18	79	2	1	0	23	0	k.A.	0	32	5,7 ± ca. 4 (E: <15)	5,4 ± ca. 0,7 (E: -)
Freeway	64,5 ± ca. 10	78	26,5	59	74	85	k.A.	0	24	69	1,5	3,4	0	63,7	k.A.	k.A.	0	1	8 ± ca. 4 (E: 4-15)	4,7 ± ca. 0,8 (E: 4-7)
ISAR-STATH	69,4 ± 8,7	70	25	90 ^e	80	k.A.	70	0	11	82	4	3	0	63	31	0	0	0	7,1 ± 5,1 (E: -)	5,0 ± 0,9 (E: -)
RAPID	67,3 ± 7,8	64	29	k.A.	k.A.	k.A.	49	0	48	36	8	7	3	73	k.A.	0	0	0	15,8 ± 7,5 (E: >15)	5,2 ± 0,8 (E: -)

Studie	Alter (Jahre) (MW±SD)	Män- ner (%)	Dia- beti- ker (%)	Hy- perli- pidä- mie (%)	Hy- per- tonie (%)	Raucher (%)		Rutherford-Kategorie (%)						Ver- schl uss (%)	Mul- tiple Lä- sio- nen (%)	<u>Re-</u> ste- nose (%)	<u>In-</u> <u>Stent</u> Res- te- nose (%)	Loka- lisa- tion in A. popli- tea (%)	Läsions- länge (cm) (MW±SD)	Gefäß- durch- messer (mm) (MW±SD)
						der- zeit o. frü- her	der- zeit	1	2	3	4	5	6							
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea																				
FAIR	68 ± ca. 9	69	38	78	88	44	32	0	45	47	6	2	0	29	k.A.	k.A.	100	0	8 ± 7 (E: ≤20)	5 ± k.A. (E: -)
PACUBA	68,2 ± 9,8	58	41	58	72	47 ^a	k.A.	0	15	85	0	0	0	30	k.A.	100	100	k.A.	17,9 ± 10 (E: -)	5,5 ± ca. 1 (E: -)
ISAR-PEBIS	69 ± ca. 10	69	34	97 ^b	90	64 ^a	k.A.	0	1	96	0	3	0	33	k.A.	100	100	0	13,9 ± 6,7 (E: -)	4,8 ± 1,3 (E: -)
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien																				
BIOLUX P-II	71 ± ca. 10	79	67	68	86	56	14	0	6	17	6	72	0	k.A.	39	k.A.	0	ent- fällt	11 ± 9 (2 – 35)~ (E: ≥3)	2 ± 0,6 (1,2 - 4,0)~ (E: 2-4)
Haddad	64 ± ca. 12	k.A.	96	92 ^b	85	74 ^a	k.A.	0	0	0	k.A. f	k.A. f	k.A. f	68	Un- klar ^h	k.A.	0	0	k.A. (E: >3)	k.A. (E: -)

a: unklar, ob sich diese Zahl auf nur die Patientinnen und Patienten bezieht, die derzeit rauchen, oder aber auf Patientinnen und Patienten, die derzeit rauchen oder früher Raucher waren

b: 153 Patientinnen und Patienten mit 173 Läsionen; wie viele Patientinnen und Patienten 2 oder mehr Läsionen aufwiesen ist unklar

c: Bezogen auf die Anzahl Läsionen

d: B 222 Patientinnen und Patienten mit 254 Läsionen; wie viele Patientinnen und Patienten 2 oder mehr Läsionen aufwiesen ist unklar

E: Einschlusskriterium der Studie; -: Parameter wird in der Publikation nicht als Einschlusskriterium genannt

f: alle Patientinnen und Patienten wiesen einen Rutherfordkategorie von 4 oder schlechter auf

g: Dyslipidämie

h: 93 Patientinnen und Patienten mit 106 Läsionen; wie viele Patientinnen oder Patienten 2 oder mehr Läsionen aufwiesen ist unklar

i: weitere 7% in Arteria tibialis (entgegen der Einschlusskriterien)

j: Angaben bei den Autorinnen oder Autoren nachgefragt

~: Range (Spannweite) der Werte

ROT: Im Vergleich zu den anderen Studien deutlich höhere Werte

BLAU: Im Vergleich zu den anderen Studien deutlich niedrigere Werte

Tabelle 9: Beschreibung der in den eingeschlossenen Studien verwendeten DEB

Studie	Produktname	Hersteller	Verwendetes antiproliferativ wirkendes Medikament
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea			
BIOLUX P-I	Passeo-18 Lux	Biotronik	Paclitaxel
DEBATE SFA	IN.PACT Admiral	Medtronic	Paclitaxel
IN.PACT SFA	IN.PACT Admiral	Medtronic	Paclitaxel
LEVANT I	Lutonix	Bard	Paclitaxel
LEVANT II	Lutonix	Bard	Paclitaxel
PACIFIER	IN.PACT Pacific	Medtronic	Paclitaxel
INPACT.SFA Japan	IN.PACT Admiral	Medtronic	Paclitaxel
Ranger SFA	Ranger DCB	Boston Scientific	Paclitaxel
CONSEQUENT	SeQuent Please OTW	Braun	Paclitaxel
ILLUMENATE EU	Stellarex	Philips	Paclitaxel
ILLUMENATE Pivotal	Stellarex	Philips	Paclitaxel
EffPac	Luminor 35 DCB	Endoscout	Paclitaxel
Freeway	Freeway	Eurocor	Paclitaxel
ISAR-STATH	IN.PACT Admiral	Medtronic	Paclitaxel
RAPID	Legflow	Cardionovum	Paclitaxel
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea			
FAIR	IN.PACT Admiral	Medtronic	Paclitaxel
PACUBA	Freeway 0,035	Eurocor	Paclitaxel
ISAR-PEBIS	IN.PACT Admiral	Medtronic	Paclitaxel
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien			
BIOLUX P-II	Passeo-18 Lux	Biotronik	Paclitaxel
Haddad	Luminor 14	Endoscout	Paclitaxel

4.5 Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene

De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Im Rahmen der Bewertung des Verzerrungspotentials wurden gemäß der in Abschnitt 3.5 beschriebenen Vorgehensweise Autorenanfragen zu insgesamt 7 Studien gestellt. Dies betrifft die Studien LEVANT I, Ranger SFA, IN.PACT SFA Japan, CONSEQUENT, ILLUMENATE EU, ILLUMENATE Pivotal und EffPac.

In allen Fällen wurden weitergehende Informationen zum Concealment angefragt. In 4 der Anfragen wurden zusätzlich Informationen zur adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz angefragt (IN.PACT SFA Japan, CONSEQUENT, ILLUMENATE EU, ILLUMENATE Pivotal). Zusätzliche endpunktbezogene Informationen wurden außerdem bei den Studienautorinnen und Studienautoren von Ranger SFA (Rutherfordkategorie, Lebensqualität, Gehbehinderung), IN.PACT SFA Japan (Gehbehinderung, Lebensqualität, MAE), ILLUMENATE EU (Mortalität, Rutherfordkategorie, Gehbehinderung) und EffPac (Lebensqualität) nachgefragt. In drei Fällen (LEVANT I, ILLUMENATE EU, Ranger SFA) konnte aufgrund der Antworten der Autorinnen und Autoren ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene (s. Tabelle 10) festgestellt werden.

Entsprechend der Einschlusskriterien sind alle 15 eingeschlossen Studien randomisierte, kontrollierte Studien. Keine der Studien wies eine vollständige Verblindung auf, siehe hierzu auch Abschnitt 3.5. Insofern hatte die Bewertung des Concealments besondere Relevanz. Für 6 der 15 Studien wurde das Concealment als gewährleistet bewertet (Tabelle 10). Für 9 Studien lagen keine Angaben zum Concealment vor.

In 7 der 15 Studien waren die Patientinnen und Patienten verblindet. 13 der 15 Studien arbeiteten mit einem verblindeten angiographischen Referenzlabor. In 3 der 15 Studien waren darüber hinaus die Behandler, die die Therapieentscheidungen nach dem initialen Eingriff trafen, verblindet. Eine weitere Verblindung der behandelnden Personen erfolgte in keiner Studie. In vielen Studien war zusätzlich für einige Endpunkte ein verblindetes Endpunktkomitee eingerichtet; hierauf wird bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotentials eingegangen.

9 Studien wurden aufgrund eines unklaren oder nicht gewährleisteten Concealments mit einem **hohen** Verzerrungspotential belegt (Tabelle 10), darunter die großen LEVANT II- und ILLUMENATE Pivotal-Studien. Gemäß der in Abschnitt 3.5 beschriebenen Vorgehensweise wurden für 5 dieser Studien (ISASTATH, Freeway, RAPID, LEVANT II, BIOLUX P-I) keine Autorenanfragen zum Concealment gestellt, da eine veränderte Einschätzung zum Concealment in keinem Endpunkt eine Veränderung (Verbesserung) des endpunktspezifischen Verzerrungspotentials bewirkt hätte.

Für 6 der 15 Studien wurde das Verzerrungspotentials auf Studienebene als **niedrig** bewertet (s. Tabelle 10)

In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Es wurden Autorenanfragen zu den beiden Studien ISAR-PEBIS und PACUBA gestellt. Bei den Autorinnen und Autoren beider Studien wurden Informationen zum Concealment und für der PACUBA-Studie zusätzlich Informationen bezüglich der Todesfälle (Endpunkt Mortalität) zum Zeitpunkt 12 Monate nachgefragt. Die nachgefragten Informationen führten dazu, dass das Verzerrungspotential der PACUBA-Studie auf Studienebene als niedrig bewertet wurde.

Entsprechend der Einschlusskriterien sind alle 3 eingeschlossenen Studien randomisierte, kontrollierte Studien. Keine der Studien wies eine vollständige Verblindung auf, siehe hierzu auch Abschnitt 3.5. Insofern hatte die Bewertung des Concealments besondere Relevanz. Für 2 der 3 Studien wurde das Concealment als gewährleistet bewertet (s. Tabelle 10). Für eine Studie lagen keine Angaben zum Concealment vor.

In 2 der 3 Studien waren die Patientinnen und Patienten verblindet. 2 der 3 Studien arbeiteten mit einem verblindeten angiographischen Referenzlabor, die dritte Studie mit einem verblindeten Ultraschall-Referenzlabor. Eine weitere Verblindung der behandelnden Personen erfolgte in keiner Studie. Auf ein etwaiges verblindetes Endpunktkomitee wird bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotentials eingegangen.

Das Verzerrungspotential der ISAR-PEBIS-Studie wurde aufgrund des fehlenden Concealments als **hoch** bewertet. Für die anderen beiden Studien wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als **niedrig** bewertet.

De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien

Es wurde eine Autorenanfrage zur Haddad-Studie gestellt, in der Informationen zum Concealment und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz nachgefragt wurden. Da zu diesen Aspekten auf diesem Weg keine weiterführenden Informationen ermittelt werden konnten, änderte sich die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene nicht.

Entsprechend der Einschlusskriterien sind beide eingeschlossenen Studien randomisierte, kontrollierte Studien. Keine der Studien wies eine vollständige Verblindung auf, siehe hierzu auch Abschnitt 3.5. Insofern hatte die Bewertung des Concealments besondere Relevanz. Für die BIOLUX P-II-Studie war das Concealment gewährleistet, für die Haddad-Studie lagen diesbezüglich keine Informationen vor (s. Tabelle 10).

Während die Patientinnen und Patienten in der BIOLUX P-II-Studie verblindet waren und ein verblindetes angiographisches Referenzlabor eingesetzt wurde, war dies in der Haddad-Studie nicht der Fall. Auf ein etwaiges verblindetes Endpunktkomitee wird bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotentials eingegangen.

Das Verzerrungspotential der Haddad-Studie wurde aufgrund des fehlenden Concealments als **hoch** bewertet. Für die BIOLUX P-II-Studie wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als **niedrig** bewertet.

Tabelle 10: Verzerrungspotential auf Studienebene

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat	Concealment gewährleistet	Verblindung der an pAVK Erkrankten	Verblindung der behandelnden Personen*	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges Verzerrungspotential	Insgesamt
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea							
BIOLUX P-I	ja	unklar	nein	Referenzlabor Angiographie: ja Alle anderen: nein	ja	ja	hoch
DEBATE SFA	ja	ja	nein	Behandler, die Therapieentscheidungen nach initialem Eingriff treffen: ja Referenzlabor Angiographie: ja Alle anderen: nein	ja	nein ^a	niedrig
LEVANT I	ja	ja ^b	ja	Referenzlabor Angiographie: ja Alle anderen: nein	ja	ja	niedrig
LEVANT II	unklar	unklar	ja	Behandler, die Therapieentscheidungen nach initialem Eingriff treffen: ja Referenzlabore Angiographie/Gefäße: ja Alle anderen: nein	nein	ja	hoch
Ranger SFA	ja	ja ^b	nein	Referenzlabor Angiographie: ja Alle anderen: nein	ja	ja	niedrig
ISAR-STATH	ja	unklar	nein	Referenzlabor Angiographie: ja Alle anderen: nein	ja	ja	hoch
Freeway	unklar	unklar	nein	Referenzlabor Angiographie: ja Alle anderen: nein	ja	ja	hoch
IN.PACT SFA Japan	unklar	unklar	ja	nein	ja	ja	hoch
IN.PACT SFA	ja	ja	ja	Referenzlabor Angiographie: ja Alle anderen: nein	nein	ja	niedrig
PACIFIER	ja	ja	nein	Referenzlabor Angiographie: ja Alle anderen: nein	ja	ja ^c	niedrig
CONSEQUENT	unklar	unklar	nein	Referenzlabor Angiographie: ja Alle anderen: nein	ja	ja	hoch
ILLUMINATE EU	ja ^b	ja ^b	ja	Referenzlabor Angiographie: ja Referenzlabor Ultraschall: ja Blinded Clinical Events Committee Alle anderen: nein	ja ^d	ja	niedrig
ILLUMINATE Pivotal	unklar	unklar	ja	Blinded Clinical Events Committee Referenzlabore: ja Alle anderen : nein	ja	ja	hoch
RAPID	ja	unklar	ja	Die Nachbeobachtung wurde von verblindetem Personal durchgeführt	nein	nein ^e	hoch
EffPac	ja	unklar	nein	Referenzlabor Angiographie: ja	ja	ja	hoch

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat	Concealment gewährleistet	Verblindung der an pAVK Erkrankten	Verblindung der behandelnden Personen*	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges Verzerrungspotential	Insgesamt
				Alle anderen: nein			
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea							
FAIR	ja	ja	nein	Referenzlabor Ultraschall: ja (für Endpunkt „Restenose“) Alle anderen: nein	ja	ja	niedrig
ISAR-PEBIS	ja	unklar	nein	Referenzlabor Angiographie: ja Alle anderen: nein	ja	ja	hoch
PACUBA	ja	ja ^b	ja	Referenzlabor Angiographie: ja Alle anderen: nein	ja ^f	ja	niedrig
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien							
BIOLUX P-II	ja	ja	nein	Referenzlabor Angiographie: ja Alle anderen: nein	ja	ja	niedrig
Haddad	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch

*: In vielen Studien wurde mit einem verblindeten Endpunktkomitee gearbeitet. Auf diesen Aspekt wird hier nicht eingegangen, dieser Aspekt wird bei der Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene adressiert.

- a: Randomisiert wurden laut Publikation Läsionen, nicht Patientinnen und Patienten. Dabei erfolgte gemäß Publikation keine Randomisation von mehreren Läsionen am selben Bein, sondern eine Bein-bezogene Randomisation. Fig. 1 der Publikation zeigt jedoch, dass bei keiner Patientin oder keinem Patienten das eine Bein in die DEB-Gruppe und das zweite Bein in die Kontrollgruppe randomisiert wurde. Dies legt die Vermutung nahe, dass möglicherweise doch Patientinnen und Patienten (nicht Läsionen) randomisiert wurden. Die Analysen erfolgten jedoch (außer für die Endpunkte Tod und TLR) auf Läsions- bzw. Bein-Basis. Insgesamt wurden 6 der 104 Patientinnen und Patient doppelt (d. h. mit 2 Läsionen) berücksichtigt, 2 in der DEB-Gruppe und 4 in der Kontrollgruppe. Auf Studienebene führt diese Einschränkung nicht zu einem hohen VP, jedoch wird dieser Aspekt auf Endpunktebene unter Berücksichtigung der Größe des jeweils beobachteten Effektes erneut bewertet.
- b: durch Autorenanfrage geklärt
- c: Patientinnen und Patienten konnten mehrfach in die Studie eingeschlossen werden - entweder mit Läsionen am kontralateralen Bein oder einer Restenose innerhalb des 6-Monats-Follow-ups. Patientenbezogene Auswertungen liegen jedoch für alle Endpunkte vor.
- d: Dem Flowchart zur Publikation der 12-Monats-Ergebnisse ist zu entnehmen, dass es zu Todesfällen kam. Belastbare Ergebnisse sind der Publikation nicht zu entnehmen. Zudem fehlen in dieser Publikation im Vergleich zur Publikation der 24-Monats-Daten die Ergebnisse zum WIQ. Die Angaben wurden jedoch auf Autorenanfrage nachgereicht.
- e: Pro Patientin oder Patient konnten anscheinend mehrere Studienläsionen behandelt werden; es ist unklar, wie viele Studienläsionen jeweils mit den verschiedenen Behandlungsalternativen behandelt wurden.
- f: Laut Flowchart im DEB-ARM N=7 „Dead, lost, no show“ im Kontroll-Arm N=3 „Dead, lost, no show“; für den kritischen Endpunkt „Tod“ werden in der Publikation keine weiteren Angaben gemacht. Aus der Autorenanfrage geht jedoch hervor, dass nach 12 Monaten keine Todesfälle auftraten.

4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.6.1 Jegliche Revaskularisation

Für keine der 20 eingeschlossenen Studien liegen Ergebnisse zur Gesamt-Revaskularisationsrate (Durchführung einer Revaskularisation jeglicher Lokalisation) vor.

4.6.2 Revaskularisation im Bereich der Zielläsion (TLR)

4.6.2.1 Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zum Endpunkt Revaskularisation im Bereich der Zielläsion (TLR) aus allen 15 eingeschlossenen Studien vor. Nur in einer Studie (DEBATE-SFA) ist das Verzerrungspotential als niedrig zu beurteilen, siehe Tabelle 11. Für die 14 verbleibenden Studien wurde das Verzerrungspotential als hoch bewertet, siehe Tabelle 11.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zum Endpunkt Revaskularisation im Bereich der Zielläsion (TLR) aus allen 3 eingeschlossenen Studien vor. In allen wurde das Verzerrungspotential als hoch bewertet siehe Tabelle 11,

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen Ergebnisse zum Endpunkt Revaskularisation im Bereich der Zielläsion (TLR) aus allen 2 eingeschlossenen Studien vor. In je einer Studie wurde das Verzerrungspotentials als niedrig (BIOLUX P-II) bzw. hoch (Haddad) bewertet.

Tabelle 11: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt TLR

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges Verzerrungspotential	Insgesamt
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
DEBATE SFA	niedrig	ja	ja	ja	ja ^a	niedrig
LEVANT I	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
LEVANT II	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
PACIFIER	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Ranger SFA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ISAR-STATH	hoch	nein	nein ^b	ja	ja ^c	hoch
Freeway	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
IN.PACT SFA Japan	hoch	ja	12 M: ja 24 M: ja	ja	unklar ^d	hoch
IN.PACT SFA	niedrig	ja	12 M: nein 36 M: nein	ja	ja	hoch

Studie	Verzerrungs- potential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunab- hängige Be- richterstatt- ung	Kein sonsti- ges Verzer- rungspoten- tial	Insgesamt
			60 M: nein			
CONSEQUENT	hoch	ja	12 M: ja 24 M: nein	ja	ja	hoch
ILLUMENATE EU	niedrig	ja	12 M: nein 24 M: nein	ja	ja	hoch
ILLUMENATE Pivotal	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
RAPID	hoch	ja	12 M: unklar ^e 24 M: unklar ^e	nein ^f	nein ^g	12 M: hoch 24 M: hoch
EffPac	hoch	ja	nein	ja	nein ^h	hoch
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ISAR-PEBIS	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
PACUBA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Haddad	hoch	nein	nein	ja	nein ⁱ	hoch

a: Die Auswertung erfolgte auf Patientinnen und Patienten-Basis, nicht auf Läsions- bzw. Bein-Basis.

b: Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten nach 24 Monaten in die Analyse eingeschlossen werden; da studienarmübergreifend 74% der Patientinnen und Patienten zum klinischen Follow-Up erschienen, wird davon ausgegangen, dass >10% der Patientinnen und Patienten für diesen Endpunkt nicht bis zum Beobachtungszeitpunkt nachverfolgt werden konnten.

c: Da einige Patientinnen und Patienten die Kontrollangiographie aufgrund fehlender Symptome ablehnten, ist unklar, inwiefern bei den übrigen CD-TLR tatsächlich eine klinische Indikation vorgelegen hat.

d: Es werden mehr CD-TLR als CD-TVR berichtet.

e: 8,8% der Patientinnen und Patienten im DEB-Arm und 1,3% der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm werden in der Per-Protocol Analyse der 12-Monats-Daten nicht berücksichtigt; 8,8% der Patientinnen und Patienten im DEB-Arm und 3,8% der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm werden in der Per-Protocol Analyse der 24-Monats-Daten nicht berücksichtigt; unklar wie viele Patientinnen oder Patienten tatsächlich nachbeobachtet werden konnten. Da es sich bei den nicht in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten um solche handelt, bei denen die Prozedur nicht wie gewünscht durchgeführt werden konnte und bei denen deshalb ein schlechteres Behandlungsergebnis erwartet werden könnte, wird das VP auf unklar gesetzt.

f: Die Ergebnisdarstellung weicht von der im Studienprotokoll präspezifizierten Darstellungsmethodik ab. Präspezifiziert war: „This will be reported as a percentage for each reported frequency (for example, 12% with 1 TLR, 4% with 2 TLR, et cetera)“ in der Publikation wird ein Kaplan-Meier-Schätzer für die CD-TLR-freie Überlebenszeit berichtet.

g: Es ist unklar, wie viele Läsionen im Rahmen dieser Studie behandelt wurden.

h: Die geplante 6-Monats-Angiographie wurde von 13 (15%) Patientinnen und Patienten im DEB-Arm und von 23 (27%) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm mit der Begründung der Symptombefreiheit abgelehnt.

i: Auswertung von Läsionen, nicht von Patientinnen und Patienten

4.6.2.2 Ergebnisse

Wie in Abschnitt 3.1.1 dargelegt, werden im vorliegenden Gutachten primär *klinisch indizierte* Revaskularisationen untersucht.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen für 10 der 15 eingeschlossenen Studien 12- oder 24-Monats-Ergebnisse zur primär relevanten Rate klinisch indizierten TLR (CD-TLR) vor. Im Falle der IN.PACT SFA-Studie reichen die Ergebnisse der Nachverfolgung noch länger bis hin zu 60 Monats-Ergebnissen. Ebenfalls für 10 Studien liegen 12- oder 24-Monats-Ergebnisse zur Rate aller TLR vor. Auch hier reichen im Falle der IN.PACT SFA-Studie die Ergebnisse der Nachverfolgung bis hin zu 60 Monats-Ergebnissen.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen für 2 der 3 eingeschlossenen Studien 12- oder 24-Monats-Ergebnisse zur primär relevanten Rate der klinisch indizierten TLR (CD-TLR) vor. Ebenfalls für 2 Studien liegen 12- oder 24-Monats-Ergebnisse zur Rate aller TLR vor. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in der nachfolgenden Tabelle 12 dargestellt.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen nur aus der BIOLUX P-II-Studie 12-Monats-Ergebnisse zur primär relevanten Rate der klinisch indizierten TLR (CD-TLR) vor. Zur Rate aller TLR liegen 12-Monats-Ergebnisse aus beiden Studien zu diesem Indikationsgebiet vor.

Nachfolgend werden die Ergebnisse separat für die 3 Indikationsgebiete in Tabelle 12 dargestellt. Die zugrundeliegenden Meta-Analysen finden sich in Abbildung 2 bis Abbildung 10.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Für den Endpunkt „Durchführung einer TLR in den ersten 12 Monaten“ zeigen die Ergebnisse der Meta-Analyse (Abbildung 2) einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil einer PTA mit einem DEB gegenüber einer PTA mit einem Standardballon (OR: 0,34; 95%-Konfidenzintervall: 0,21 – 0,56). Dabei konnten für diese Meta-Analyse Ergebnisse aus 10 der 15 in diesem Indikationsgebiet eingeschlossenen Studien mit insgesamt 1.044 Patientinnen und Patienten in den DEB-Armen und 627 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarmen genutzt werden.

Das Verzerrungspotential hinsichtlich dieses Endpunktes wurde für keine der neun Studien als „niedrig“ bewertet. Trotz der signifikanten Heterogenität ($p=0,01$) zwischen den Studienergebnissen sind die Ergebnisse aller 9 Studien gleichgerichtet; die Ergebnisse von 6 der 9 Studien zeigen einen signifikanten Vorteil der DEB-Gruppe.

Die Ergebnisse nach 24 Monaten zeigen einen konsistenten Effekt und ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil einer PTA mit einem DEB gegenüber einer PTA mit einem Standardballon (OR: 0,35; 95%-Konfidenzintervall: 0,24 – 0,51) (Abbildung 3). Dabei konnten für diese Meta-Analyse Ergebnisse aus 5 der 15 in diesem Indikationsgebiet eingeschlossenen Studien mit insgesamt 422 Patientinnen und Patienten in den DEB-Armen und 292 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarmen genutzt werden.

Das Verzerrungspotential hinsichtlich dieses Endpunktes wurde in allen 5 Studien als „hoch“ bewertet. Zwischen diesen Studien wurde keine Heterogenität festgestellt ($p=0,75$). Die Ergebnisse von 3 Studien zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der DEB-Gruppe.

Aus der IN.PACT SFA-Studie liegen zudem 60-Monats-Ergebnisse vor. Nach 60 Monaten wurde im DEB-Arm bei 26,6 % der Patientinnen und Patienten eine TLR durchgeführt und im Kontrollarm bei 37,5 % der Patientinnen und Patienten ($p=0,063$) (s. Tabelle 12).

Auch hinsichtlich der Rate der klinisch indizierten TLR nach 12 Monaten zeigt sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil des DEB gegenüber dem Standardballon (OR: 0,29; 95%-Konfidenzintervall: 0,20 – 0,42), siehe Abbildung 4. Für diese Analyse konnten die Ergebnisse aus 8 Studien zusammengefasst werden (Patientinnen und Patienten in DEB-Armen $N=880$, Patientinnen und Patienten im Kontroll-Armen $N=494$), von denen eine Studie (DEBATE-SFA) ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen. Heterogenität zwischen den Studienergebnissen wurde nicht festgestellt ($p=0,37$). Von den Studien weisen 5 einen statistisch signifikanten Vorteil einer DEB-Behandlung auf.

Beschränkt man die Analyse auf die einzige Studie mit niedrigem Verzerrungspotential, so zeigt sich ein statistisch nicht-signifikanter Trend zu Gunsten des DEB (Abbildung 5).

Die Ergebnisse zum Endpunkt einer klinisch indizierten TLR nach 24 Monaten zeigen einen konsistenten Effekt und ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil einer PTA mit einem DEB gegenüber einer PTA mit einem Standardballon (OR: 0,30; 95%-Konfidenzintervall: 0,20 – 0,45) (Abbildung 6). Dabei konnten für diese Meta-Analyse Ergebnisse aus 4 der 15 in diesem Indikationsgebiet eingeschlossenen Studien mit insgesamt 502 Patientinnen und Patienten in den DEB-Armen und 246 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarmen genutzt werden. Alle Studien weisen ein hohes Verzerrungspotential auf; Heterogenität hinsichtlich der Ergebnisse wurde nicht festgestellt ($p=0,91$). Insgesamt zeigen 3 Studien einen statistisch signifikanten Vorteil einer DEB-Behandlung.

Aus der IN.PACT SFA-Studie liegen zudem 60-Monats-Ergebnisse vor. Nach 60 Monaten wurde im DEB-Arm bei 25,5 % der Patientinnen und Patienten eine CD-TLR durchgeführt und im Kontrollarm bei 35,6 % der Patientinnen und Patienten ($p=0,080$) (s. Tabelle 12).

Insgesamt zeigt sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil des DEB gegenüber dem Standardballon hinsichtlich der Rate klinisch-indizierter TLR. Die Ergebnisse zur Gesamtrate der TLR bestätigen diesen Vorteil.

Indikationsgebiet „In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Für das Indikationsgebiet der In-Stent Restenosen in der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea konnte nur eine Studie mit 12-Monatsergebnissen zur TLR-Gesamtrate identifiziert werden. Im DEB-Arm gehen 35 Patientinnen und Patienten in die Analyse ein, im Kontrollarm 39 Patientinnen und Patienten. Diese Studie weist ein hohes Verzerrungspotential auf. Die Ergebnisse zeigen einen numerischen Trend zum Vorteil des DEB (OR: 0,48; 95%-Konfidenzintervall: 0,19 – 1,25), der aber statistisch nicht signifikant ist (Abbildung 7).

Ebenso konnte nur eine Studie mit 24-Monatsergebnissen zur TLR-Gesamtrate identifiziert werden. Im DEB-Arm gehen 36 Patientinnen und Patienten in die Analyse ein, im Kontrollarm 34 Patientinnen und Patienten. Auch diese Studie weist ein hohes Verzerrungspotential auf. Die Ergebnisse zeigen einen

statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten der DEB-Behandlung (OR: 0,24; 95%-Konfidenzintervall: 0,08 – 0,7) (Abbildung 8).

Für dieses Indikationsgebiet konnte ebenso nur eine Studie identifiziert werden, die 12-Monatsergebnisse zur CD-TLR-Rate berichtet. Im DEB-Arm gehen 62 Patientinnen und Patienten in die Analyse ein, im Kontrollarm 55 Patientinnen und Patienten. Diese Studie weist ein hohes Verzerrungspotential auf. Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der DEB-Behandlung (OR: 0,12; 95%-Konfidenzintervall: 0,04 – 0,32) (Abbildung 9).

Ebenso konnte nur eine Studie mit 24-Monatsergebnissen zur CD-TLR-Rate identifiziert werden. Im DEB-Arm gehen 36 Patientinnen und Patienten in die Analyse ein, im Kontrollarm 34 Patientinnen und Patienten. Auch diese Studie weist ein hohes Verzerrungspotential auf. Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten der DEB-Behandlung (OR: 0,27; 95%-Konfidenzintervall: 0,09 – 0,79) (Abbildung 10).

Insgesamt zeigt sich ein Vorteil des DEB gegenüber dem Standardballon hinsichtlich der Rate klinisch-indizierter TLR, der durch die Ergebnisse zur TLR-Gesamtrate bestätigt wird. Allerdings beruhen die Ergebnisse aller Analysen auf den Daten nur jeweils einer Studie.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien“

Für das Indikationsgebiet der infrapoplitealen Arterien konnten zwei Studien mit 12-Monats-Ergebnissen zur TLR-Gesamtrate identifiziert werden. Insgesamt konnten für die DEB-Behandlung 76 Patientinnen und Patienten in der Analyse berücksichtigt werden und für die Kontrollbehandlung 77 Patientinnen und Patienten.

Die Ergebnisse der beiden Studien sind heterogen ($p < 0,01$). Dabei liegt in der Studie mit niedrigem Verzerrungspotential kein Gruppenunterschied zwischen der DEB- und der Kontrollbehandlung vor (OR: 1,00; 95%-Konfidenzintervall: 0,36 – 2,80) vor, während die hochverzerrte Studie (Haddad) einen statistisch signifikanten Vorteil der DEB-Behandlung anzeigt (OR: 0,12; 95%-Konfidenzintervall: 0,04 – 0,33). In der meta-analytischen Zusammenfassung ergibt sich kein Gruppenunterschied (OR: 0,35; 95%-Konfidenzintervall: 0,04 – 2,76) (Abbildung 11).

Es liegen keine Ergebnisse zu einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten vor.

Ergebnisse zur CD-TLR-Rate nach 12 Monaten liegen nur für die niedrig verzerrte BIOLUX P-II-Studie vor. Für die Analyse werden aus beiden Studienarmen die Behandlungsergebnisse von 36 Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Insgesamt zeigt sich kein Gruppenunterschied (OR: 1,00; 95%-Konfidenzintervall: 0,34 – 2,91) (Abbildung 12).

Es liegen keine Ergebnisse zu einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten vor.

Insgesamt zeigt sich für die Rate klinisch-indizierter TLR kein Vor- oder Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon. Ebenso zeigt sich für die TLR-Gesamtrate weder ein Vor- oder Nachteil einer DEB-Behandlung. Allerdings beruhen die Ergebnisse auf den Studiendaten von nur einer bzw. zwei Studien.

Tabelle 12: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TLR

Studie	DEB	DEB	Kontrolle	Kontrolle	p-Wert	Verzerrungs-
Endpunkt	N	pAVK-Erkrankte	N	pAVK-Er-		potential
Follow-Up-Zeit-		mit Ereignissen N		krankte mit		
punkt		(%)		Ereignissen N		
		(%)		(%)		
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I						hoch
<u>TLR gesamt</u>						
12 Monate	30 ^a	5 (19)	30 ^a	10 (42)	0,124 ^b	
<u>CD-TLR</u>						
12 Monate	30 ^a	4 (15)	30 ^a	10 (42)	0,064	
DEBATE-SFA						niedrig
<u>TLR gesamt</u>	nicht berichtet					
<u>CD-TLR</u>						
12 Monate	53 ^a	9 (17)	51 ^a	17 (33)	0,07	
LEVANT I						hoch
<u>TLR gesamt</u>						
12 Monate	45 ^c	13 (29)	42 ^c	14 (33)	0,817 ^b	
24 Monate	42 ^c	15 (36)	41 ^c	20 (49)	0,23	
<u>CD-TLR</u>	nicht berichtet					
LEVANT II						hoch
<u>TLR gesamt</u>						
12 Monate	285 ^c	35 (12)	143 ^c	24 (17)	0,21	
<u>CD-TLR</u>	nicht berichtet					
PACIFIER^d						hoch
<u>TLR gesamt</u>	nicht berichtet					
<u>CD-TLR</u>						
12 Monate	39 ^c	3 (8)	40 ^c	10 (25)	0,02	
Freeway						hoch
<u>TLR gesamt</u>	nicht berichtet					
<u>CD-TLR</u>						
6 Monate	98 ^a	4 ^e (4,1)	89 ^a	8 ^c (9)	0,234	
12 Monate	89 ^a	7 ^e (7,9)	79 ^a	14 ^c (17,7)	0,064	
ISAR-STATH						hoch
<u>TLR gesamt</u>						
24 Monate	48 ^a	7 (17)	52 ^a	17 (37)	k.A.	
<u>CD-TLR</u>						
24 Monate	48 ^a	7 (17)	52 ^a	17 (37)	k.A.	
Ranger SFA						hoch
<u>TLR gesamt</u>						
12 Monate	71 ^a	6 (8,5)	34 ^a	9 (26,5)	0,03	
<u>CD-TLR</u>	nicht berichtet					
IN.PACT SFA Ja-						hoch
pan						
<u>TLR gesamt</u>						
12 Monate	68 ^{a, c}	2 (3)	32 ^{a, c}	6 (19)	0,012	
24 Monate	66 ^c	6 (9)	29 ^c	6 (21)	0,117	
<u>CD-TLR</u>						
12 Monate	68 ^{a, c}	2 (3)	32 ^{a, c}	6 (19)	0,012	
24 Monate	66 ^c	6 (9)	29 ^c	6 (21)	0,117	

Studie Endpunkt Follow-Up-Zeit- punkt	DEB N	DEB pAVK-Erkrankte mit Ereignissen N (%)	Kontrolle N	Kontrolle pAVK-Er- krankte mit Ereignissen N (%)	p-Wert	Verzerrungs- potential
IN.PACT SFA						hoch
<u>TLR gesamt</u>						
12 Monate ^f	207 ^a	6 ^e (2,9)	107 ^c	22 ^e (20,6)	<0,001	
24 Monate	198 ^c	20 (10)	106 ^c	31 (29)	<0,001	
36 Monate	197 ^e	32 (16,2)	103 ^e	35 (34,0)	<0,001	
48 Monate	nicht berichtet					
60 Monate	184 ^c	49 (26,6)	104 ^c	39 (37,5)	0,063	
<u>CD-TLR</u>						
12 Monate ^f	207 ^c	5 (2,4) ^e	107 ^c	22 (20,6) ^e	<0,001	
24 Monate	198 ^c	18 (9)	106 ^c	30 (28)	<0,001	
36 Monate	197 ^c	30 (15,2)	103 ^c	32 (31,1)	0,002	
48 Monate		(23,4)		(31,1)	0,164	
60 Monate	184 ^c	47 (25,5)	104 ^c	37 (35,6)	0,080	
CONSEQUENT						hoch
<u>TLR gesamt</u>						
12 Monate	73 ^c	13 (17,8)	69 ^c	26 (37,7)	0,008	
24 Monate	68 ^c	13 (19,1)	64 ^c	26 (40,6)	0,007	
<u>CD-TLR</u>		nicht berichtet				
ILLUMENATE EU						hoch
<u>TLR gesamt</u>		nicht berichtet				
<u>CD-TLR</u>						
12 Monate	205 ^c	12 (5,9)	60 ^c	10 (16,7)	0,014	
24 Monate	190 ^c	23 (12,1)	59 ^c	18 (30,5)	<0,001	
ILLUMENATE Pivotal						hoch
<u>TLR gesamt</u>						
12 Monate	189 ^c	18 (9,5)	95 ^c	17 (17,9)	0,0429	
<u>CD-TLR</u>						
12 Monate	189 ^c	15 (7,9)	95 ^c	16 (16,8)	0,023	
RAPID						hoch
<u>TLR gesamt</u>		nicht berichtet				
<u>Freedom from</u>						
<u>CD-TLR</u>						
12 Monate	73	83% [95%KI: 72,8 – 93,2]	79	77,8% [95%KI: 66,6 – 89,0]	0,277	
24 Monate	73	75.4% [95% KI 64.8% - 86.0%]	77	73.0% [95% KI 62.0% - 84.0%]	0,957	
EffPac						hoch
<u>TLR gesamt</u>						
12 Monate	76 ^c	1 (1,3)	75 ^c	14(18,7)	< 0,001	
<u>CD-TLR</u>		nicht berichtet				
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR						hoch
<u>TLR gesamt</u>		nicht berichtet				
<u>CD-TLR</u>						
12 Monate	62	6 (9) ^g	55	26 (47) ⁱ	<0,0001 ^h	

Studie	DEB	DEB	Kontrolle	Kontrolle	p-Wert	Verzerrungs- potential
Endpunkt	N	pAVK-Erkrankte	N	pAVK-Er-		
Follow-Up-Zeit- punkt		mit Ereignissen N (%)		krankte mit Ereignissen N (%)		
ISAR-PEBIS						hoch
TLR gesamt						
24 Monate	36 ^a	7 (19)	34 ^a	17 (50)	0,007	
CD-TLR	36 ^a	7 (19)	34 ^a	16 (47)	k.A.	
24 Monate						
PACUBA						hoch
TLR gesamt						
12 Monate	35 ^a	11 (31,4) ^g	39 ^a	19 (48,7) ^g	k.A.	
CD-TLR	nicht berichtet					
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II						niedrig
TLR gesamt						
12 Monate	36 ^a	10 (34)	36 ^a	10 (30)	0,817	
CD-TLR						
12 Monate	36 ^a	9 (31)	36 ^a	9 (26)	0,805	
Haddad						hoch
TLR gesamt						
12 Monate	37 (40 Läs)	9 (23) (nach Läs)	37 (41 Läs)	29 (71) (nach Läs)	0,009	
CD-TLR	nicht berichtet					

a: Angabe bezieht sich jeweils auf Anzahl an Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn

b: eigene Berechnung mittels Fisher-Test

c: Angabe bezieht sich jeweils auf Anzahl der nachbeobachteten Patientinnen und Patienten

d: Falls dieselbe Patientin oder derselbe Patient 2x in die Studie eingeschlossen wurde (z. B. wegen einer im Verlauf der Studie auftretenden Stenose im kontralateralen Bein), wurden nur Ergebnisse des 1. Einschlusses ausgewertet

e: selbst berechnet

f: Registereintrag

g: In der Publikation sind die Kaplan-Meier-Schätzer berichtet (Fig. 3). Aus diesen wurde im Sinne einer Näherung anhand der angegebenen Prozentzahlen und der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten die Anzahl an Individuen mit CD-TLR errechnet.

h: aus Time-to-event-Analyse (Logrank-Test) der Publikation (Fig. 3)

Läs: Läsionen

Meta-Analysen

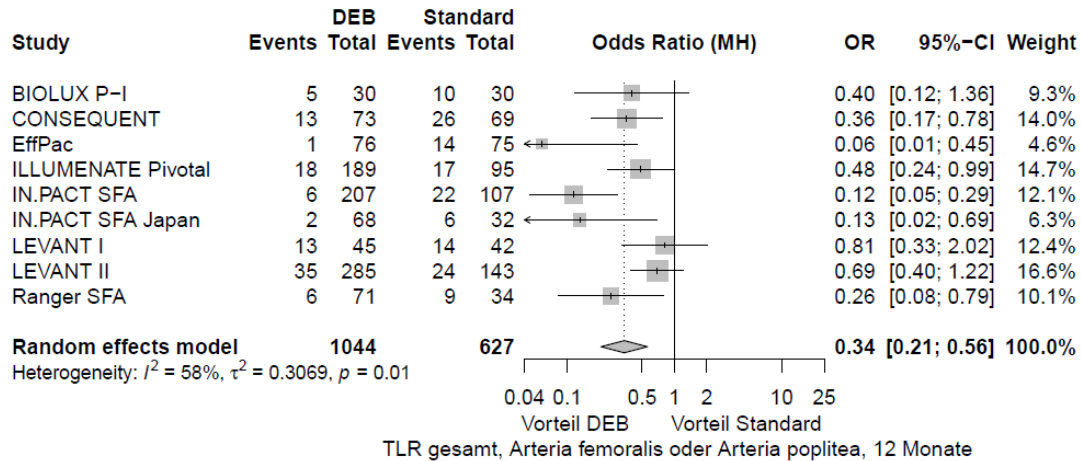
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Abbildung 2: TLR-Gesamtrate nach 12 Monaten

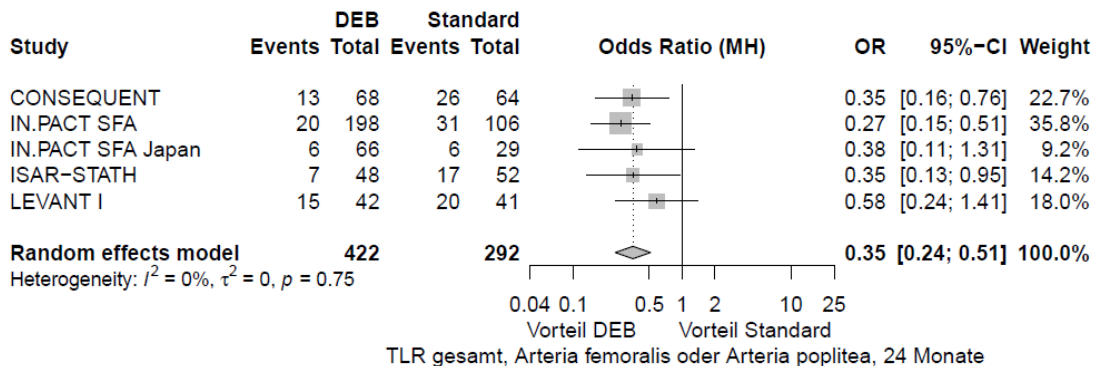


Abbildung 3: TLR-Gesamtrate nach 24 Monaten

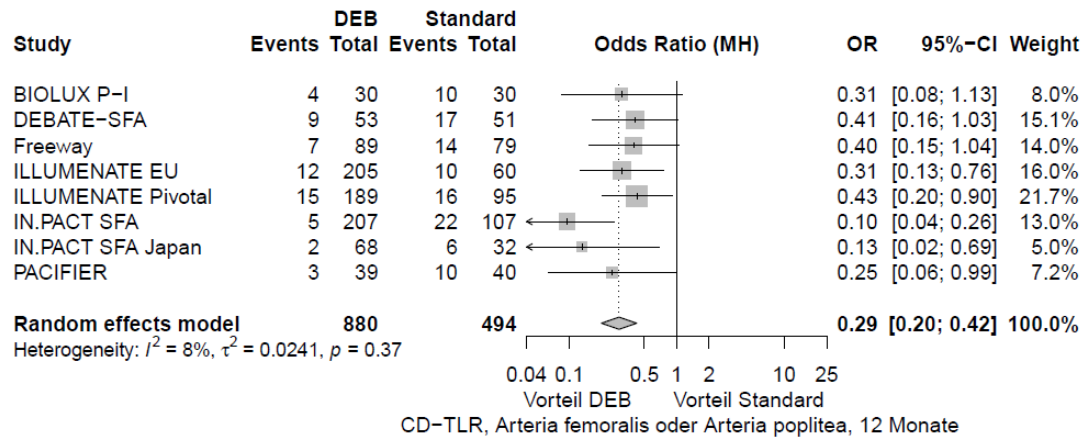


Abbildung 4: CD-TLR-Rate nach 12 Monaten

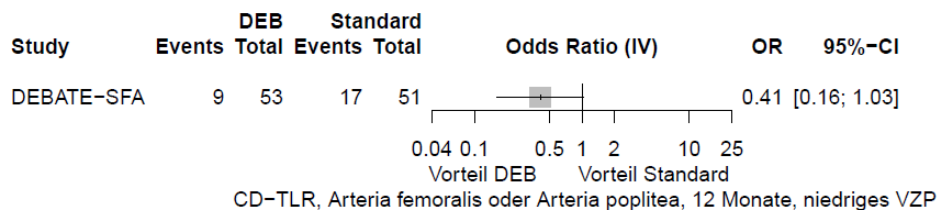


Abbildung 5: CD-TLR-Rate nach 12 Monaten, Studien mit niedrigem Verzerrungspotential

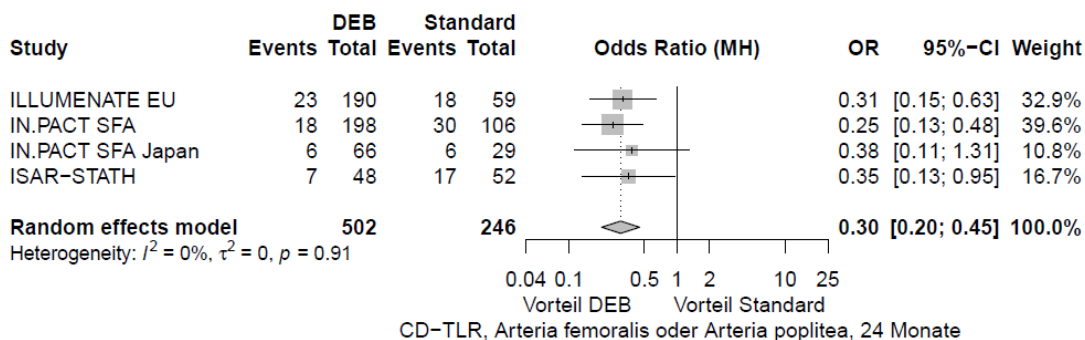


Abbildung 6: CD-TLR-Rate nach 24 Monaten

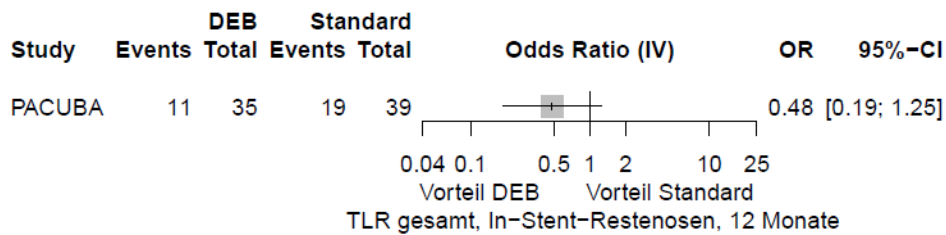
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Abbildung 7: TLR-Gesamtrate nach 12 Monaten

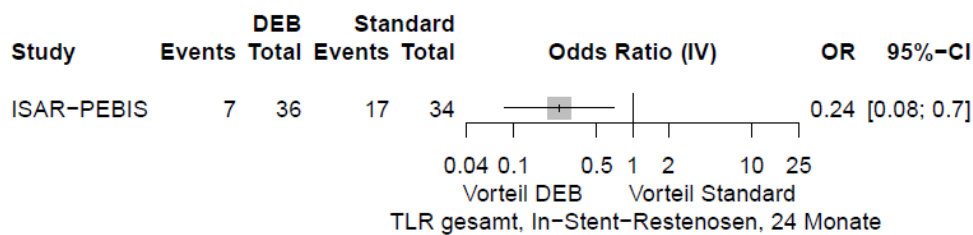


Abbildung 8: TLR-Gesamtrate nach 24 Monaten

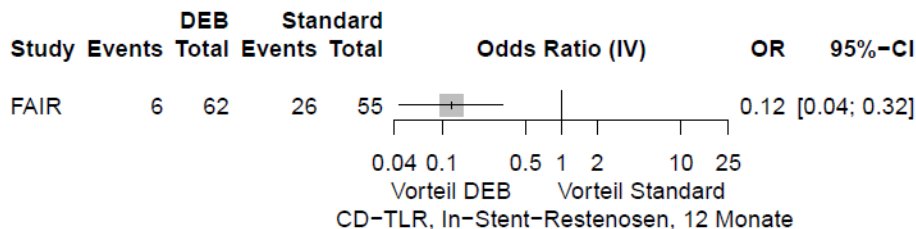


Abbildung 9: CD-TLR-Rate nach 12 Monaten

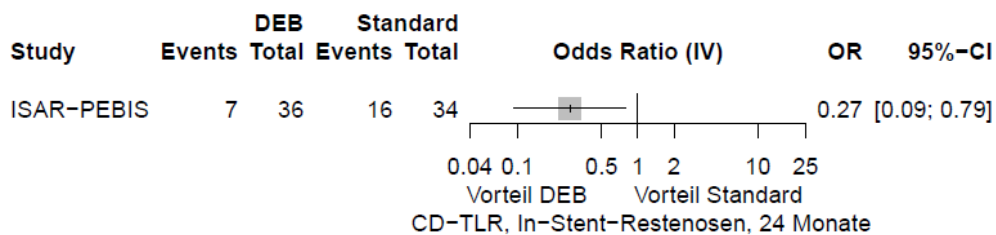


Abbildung 10: CD-TLR-Rate nach 24 Monaten

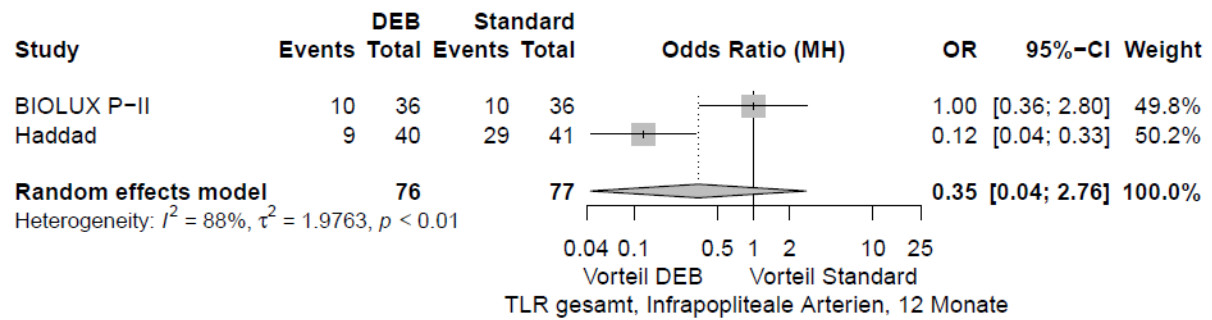
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien

Abbildung 11: TLR-Gesamtrate nach 12 Monaten

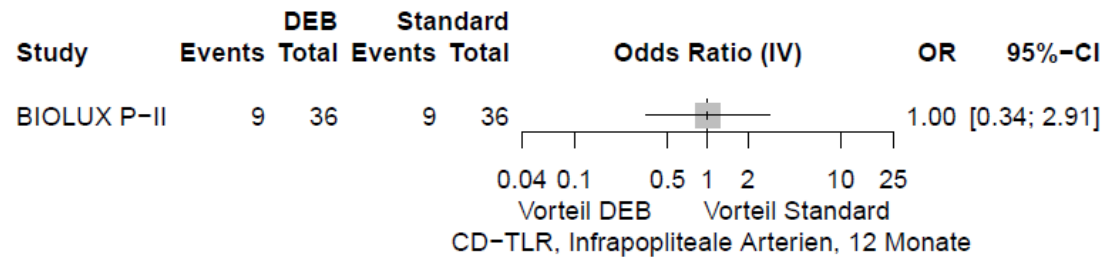


Abbildung 12: CD-TLR-Rate nach 12 Monaten

4.6.3 Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes (TVR)

4.6.3.1 Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zum Endpunkt Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes (TVR) aus 5 der 15 eingeschlossenen Studien vor. Für alle Studien wurde das Verzerrungspotential als hoch bewertet, siehe Tabelle 13.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zum Endpunkt Revaskularisation im Bereich der Zielläsion (TVR) aus keiner Studie vor.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen Ergebnisse zum Endpunkt Revaskularisation im Bereich der Zielläsion (TVR) aus der BIOLUX P-II-Studie vor. Das Verzerrungspotential wurde als niedrig bewertet

Tabelle 13: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt TVR

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges Verzerrungspotential	Insgesamt
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I	Endpunkt nicht berichtet					
DEBATE SFA	Endpunkt nicht berichtet					
FemPac	Endpunkt nicht berichtet					
LEVANT I	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
LEVANT II	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
Ranger SFA	Endpunkt nicht berichtet					
ISAR-STATH	Endpunkt nicht berichtet					
Freeway	Endpunkt nicht berichtet					
IN.PACT SFA Japan	hoch	ja	12 Monate ja 24 Monate ja	ja	ja	hoch
IN.PACT SFA	niedrig	ja	12 Monate nein 24 Monate nein 36 Monate nein 60 Monate nein	ja	ja	hoch
CONSEQUENT	Endpunkt nicht berichtet					

Studie	Verzer- rungs- po- tential auf Studien- ebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunab- hängige Be- richterstat- tung	Kein sonsti- ges Verzer- rungspoten- tial	Insgesamt
ILLUMENATE EU	Endpunkt nicht berichtet					
ILLUMENATE Pivotal	Endpunkt nicht berichtet					
RAPID	Endpunkt nicht berichtet					
EffPac	hoch	ja	nein	ja	nein ^a	hoch
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR	Endpunkt nicht berichtet					
ISAR-PEBIS	Endpunkt nicht berichtet					
PACUBA	Endpunkt nicht berichtet					
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Haddad	Endpunkt nicht berichtet					

a: Die geplante 6-Monats-Angiographie wurde von 13 (15%) Patientinnen und Patienten im DEB-Arm und von 23 (27%) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm mit der Begründung der Symptombefreiheit abgelehnt.

4.6.3.2 Ergebnisse

Wie in Abschnitt 3.1.1 dargelegt, werden im vorliegenden Gutachten primär *klinisch indizierte* Revas-
kularisationen untersucht.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen für die Studien IN.PACT SFA- und IN.PACT SFA Japan 12- und 24-Monats-Ergebnisse zur Rate der primär rele-
vanten *klinisch indizierter* TVR (CD-*TVR*) vor. Für die INPACT.SFA-Studie liegen zudem Ergebnisse für
die Nachbeobachtungszeitpunkte von 36 bzw. 60 Monaten vor. Aus 4 Studien liegen 12- und 24-Mo-
nats-Ergebnisse zur Rate *aller* TVR vor.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen keine
Ergebnisse vor.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen aus der
BIOLUX P-II-Studie 12-Monats-Ergebnisse zur Rate *aller* TVR vor.

Nachfolgend werden die Ergebnisse separat für die 3 Indikationsgebiete in Tabelle 14 dargestellt. Die
zugrundeliegenden Meta-Analysen finden sich in Abbildung 13 bis Abbildung 17.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen in der Arteria femoralis oder der Arteria pop- litea“

Die metaanalytische Zusammenfassung zur TVR-Gesamtrate schließt die Ergebnisse von vier Studien
(IN.PACT SFA, LEVANT I, LEVANT II, EffPac) und insgesamt 613 Patientinnen und Patienten in den DEB-
Armen und 367 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarmen ein. Das Verzerrungspotential wurde
in allen Studien als hoch bewertet.

Die Meta-Analyse zeigt eine nach 12 Monaten statistisch signifikante Reduktion der TVR-Gesamtrate in der DEB-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR: 0,37; 95%-KI: 0,17 - 0,84) (Abbildung 13). Es liegt eine signifikante Heterogenität zwischen den Studien vor ($p < 0,01$), die sich durch die vorliegenden Informationen nicht erklären lässt. Alle Studien zeigen einen gleichgerichteten Effekt zu Gunsten der DEB-Behandlung.

Ergebnisse nach 24 Monaten liegen lediglich aus einer hochverzerrten Studie (LEVANT I) vor, aus der 42 (DEB) bzw. 41 (Kontrolle) Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Diese Studie zeigt einen numerischen Trend zu Gunsten der DEB-Behandlung (OR: 0,53; 95%-KI: 0,22 – 1,27), der allerdings nicht statistisch signifikant ist (Abbildung 14).

Aus der IN.PACT SFA-Studie liegen zudem 60-Monats-Ergebnisse vor. Nach 60 Monaten wurde im DEB-Arm bei 29,9 % der Patientinnen und Patienten eine TVR durchgeführt und im Kontrollarm bei 40,4 % der Patientinnen und Patienten ($p = 0,091$) (s. Tabelle 14)

Die metaanalytische Zusammenfassung zur CD-TVR-Rate nach 12 Monaten schließt die Ergebnisse von zwei Studien (IN.PACT SFA, IN.PACT SFA Japan) und insgesamt 275 Patientinnen und Patienten in den DEB-Armen und 139 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarmen ein. Alle Studien weisen ein hohes Verzerrungspotential auf. Die Ergebnisse sind homogen und zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der DEB-Behandlung (OR: 0,16; 95%-KI: 0,08 - 0,32) (Abbildung 15).

Für die Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten liegen Ergebnisse aus den beiden gleichen Studien vor. Die Anzahl analysierter Patientinnen und Patienten ist allerdings auf 264 in den DEB-Armen und 135 in den Kontrollarmen gesunken. Daher ist auch das Verzerrungspotential beider Studien zu diesem Zeitpunkt hoch. Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der DEB-Behandlung (OR: 0,36; 95%-KI: 0,21 - 0,6). Dabei sind die Ergebnisse zwischen den Studien homogen ($p = 0,65$) (Abbildung 16).

Aus der IN.PACT SFA-Studie liegen zudem 60-Monats-Ergebnisse vor. Nach 60 Monaten wurde im DEB-Arm bei 29,3 % der Patientinnen und Patienten eine CD-TVR durchgeführt und im Kontrollarm bei 40,4 % der Patientinnen und Patienten ($p = 0,068$) (s. Tabelle 14).

Insgesamt zeigt sich ein deutlicher Vorteil des DEB gegenüber dem Standardballon hinsichtlich der Rate klinisch-indizierter TVR. Die Ergebnisse zur TVR-Gesamtrate bestätigen diesen Vorteil. Allerdings konnten für die Rate klinisch-indizierter TVR nur die Daten von 2 der 15 Studien berücksichtigt werden. Für den Nachbeobachtungszeitpunkt von 24 Monaten konnten für die TVR-Gesamtrate nur die Ergebnisse einer Studie berücksichtigt werden, die nur einen statistisch nicht-signifikanten Trend zu Gunsten der DEB-Behandlung aufzeigt.

Indikationsgebiet „In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder Arteria poplitea“

Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor, siehe Tabelle 14.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien“

In der einzigen eingeschlossenen Studie, der BIOLUX P-II-Studie, wurde hinsichtlich der 12-Monats-Rate aller TVR weder ein Vorteil noch ein Nachteil noch eine Nicht-Unterlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon beobachtet (34,9 % vs. 30,0 %; $p = 0,817$; aus Ereigniszeitanalyse) (Tabelle 14). Die Ergebnisse sind potentiell hochverzerrt (Abbildung 17).

Tabelle 14: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TVR

Studie Endpunkt Follow-up- Zeitpunkt	DEB N	DEB pAVK-Er- krankte mit Er- eignissen N (%)	Kontrolle N	Kontrolle pAVK-Erkrankte mit Ereignissen N (%)	p-Wert	Verzerrungs- potential
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
DEBATE-SFA						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
LEVANT I						hoch
<u>TVR gesamt</u>						
12 Monate	45 ^a	13 (29)	42 ^a	15 (36)	0,647 ^b	
24 Monate	42 ^a	15 (36)	41 ^a	21 (51)	0,187 ^b	
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
LEVANT II						hoch
<u>TVR gesamt</u>						
12 Monate	285 ^a	38 (13)	143 ^a	26 (18)	0,19	
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
PACIFIER						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
Freeway						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
ISAR-STATH						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
Ranger SFA						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
IN.PACT SFA Japan						hoch
<u>TVR gesamt</u>						
12 Monate	Nicht berichtet					
24 Monate	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>						
12 Monate	68 ^{a,c}	3 (4)	32 ^{a,c}	6 (19)	0,028	
24 Monate	66 ^a	7 ^d (11)	29 ^a	6 (21)	0,207	
IN.PACT SFA						
<u>TVR gesamt</u>						
12 Monate ^e	207	10 ^f (4,8)	107	25 ^f (23,4)	k.A.	hoch
24 Monate	Nicht berichtet					
36 Monate	Nicht berichtet					
48 Monate	Nicht berichtet					
60 Monate	184 ^a	55 (29,9)	104 ^a	42 (40,4)	0,091	hoch
<u>CD-TVR</u>						
12 Monate	207 ^a	9 (4)	107 ^a	25 (23)	<0,001	hoch
24 Monate	198 ^a	25 (13)	106 ^a	32 (30)	<0,001	hoch
36 Monate	197 ^a	37 (18,8)	103 ^a	37 (35,9)	0,002	hoch
48 Monate	Nicht berichtet					
60 Monate	184 ^a	54 (29,3)	104 ^a	42 (40,4)	0,068	hoch

Studie Endpunkt Follow-up- Zeitpunkt	DEB N	DEB pAVK-Er- krankte mit Er- eignissen N (%)	Kontrolle N	Kontrolle pAVK-Erkrankte mit Ereignissen N (%)	p-Wert	Verzerrungs- potential
CONSEQUENT						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
ILLUMENATE						
EU						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
ILLUMENATE						
Pivotal						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
RAPID						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
EffPac						
<u>TVR gesamt</u>	hoch					
12 Monate	76 ^a	4 (5,3)	75 ^a	17 (22,7)	0,002	
<u>CD-TVR</u>						
12 Monate	Nicht berichtet					
24 Monate	Nicht berichtet					
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
ISAR-PEBIS						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
PACUBA						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II						
<u>TVR gesamt</u>	niedrig					
12 Monate	36 ^c	10 (34,9) ^g	36 ^c	10 (30,0) ^g	0,817 ^g	
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					
Haddad						
<u>TVR gesamt</u>	Nicht berichtet					
<u>CD-TVR</u>	Nicht berichtet					

a: Angabe bezieht sich jeweils auf Anzahl der nachbeobachteten Patientinnen und Patienten

b: eigene Berechnung mittels Fisher-Test

c: Angabe bezieht auf Anzahl Patientinnen und Patienten zu Baseline

d: Der in der Publikation angegebene Wert von 4 ist offensichtlich ein Tippfehler. Da n=7 sowohl zu dem angegebenen Prozent-, als auch zum angegebenen p-Wert passt, wurde dieser Wert hier selbst eingefügt

e: Daten aus Registereintrag bei clinicaltrials.gov

f: selbst berechnet

g: aus Ereigniszeitanalyse

Meta-Analysen

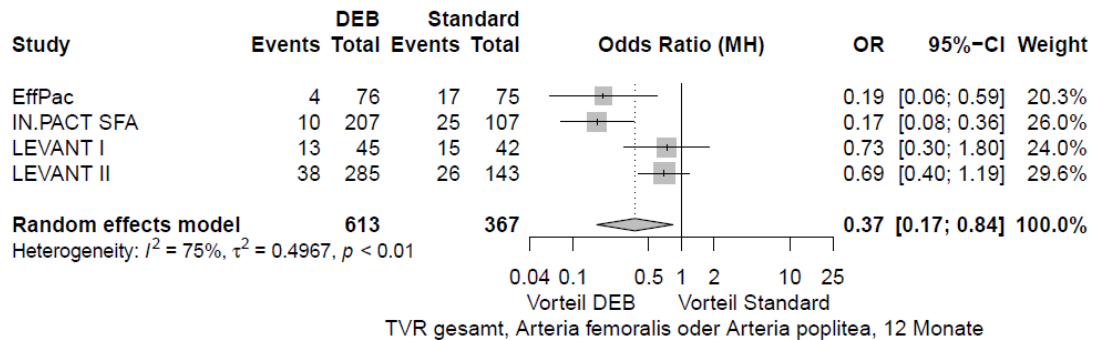
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Abbildung 13: TVR-Gesamtrate nach 12 Monaten

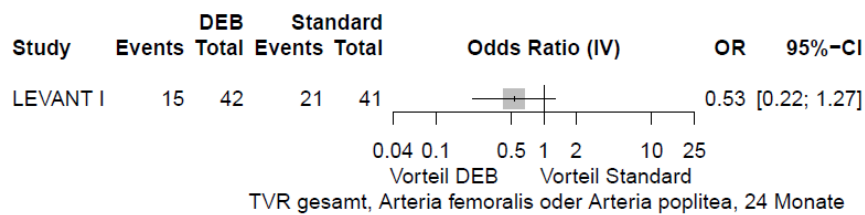


Abbildung 14: TVR-Gesamtrate nach 24 Monaten

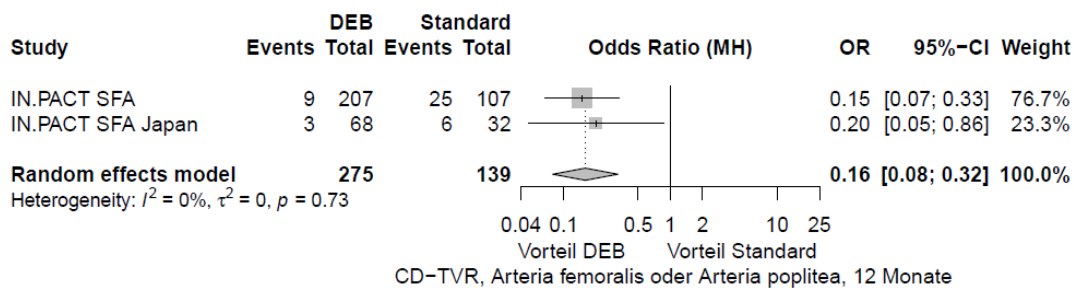


Abbildung 15: CD-TVR-Rate nach 12 Monaten

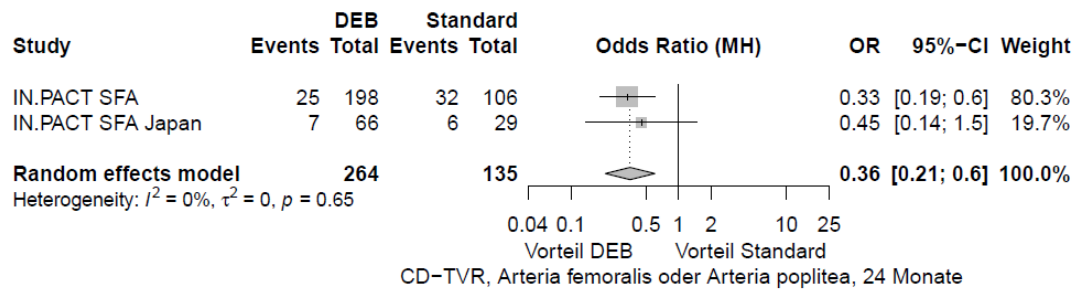


Abbildung 16: CD-TVR-Rate nach 24 Monaten

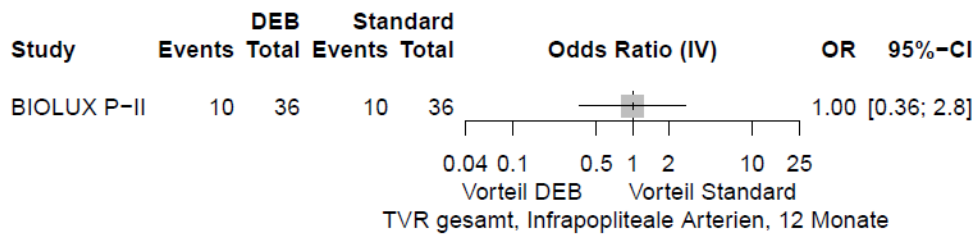
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien

Abbildung 17: TVR-Gesamtrate nach 12 Monaten

4.6.4 Thrombosen

4.6.4.1 Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zum Endpunkt Thrombose aus 7 der 15 eingeschlossenen Studien vor. Für alle Studien wurde das Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Zusätzlich wurden für eine weitere Studie (LEVANT II) 12-Monats-Ergebnisse zum Endpunkt „Reintervention wegen Thrombose“ extrahiert und dargestellt (siehe Tabelle 16); Ergebnisse zum Endpunkt Thrombose liegen aus dieser Studie nicht vor. Diese Ergebnisse dienen lediglich der ergänzenden Orientierung. Sie weisen ein hohes Verzerrungspotential auf (Tabelle 15).

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zum Endpunkt Thrombose aus allen 3 Studien vor. Für alle Studien wurde das Verzerrungspotential als hoch bewertet.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen Ergebnisse zum Endpunkt Thrombose aus beiden Studien vor. Das Verzerrungspotential für die BIOLUX-P-II-Studie wurde als niedrig, das Verzerrungspotential der Haddad-Studie als hoch bewertet.

Tabelle 15: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Thrombose

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges Verzerrungspotential	Insgesamt
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
DEBATE SFA	Endpunkt nicht berichtet					
IN.PACT SFA	niedrig	ja	12 Monate nein 36 Monate nein 60 Monate nein	ja	ja	hoch
LEVANT I	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
LEVANT II	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
PACIFIER	Endpunkt nicht berichtet					
Freeway	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
ISAR-STATH	hoch	nein	nein ^a	ja	unklar ^b	hoch
Ranger SFA	Endpunkt nicht berichtet					
IN.PACT SFA Japan	hoch	nein	12 Monate ja 24 Monate	ja	Ja	12 Monate hoch 24 Monate

Studie	Verzerrungs- potential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunab- hängige Be- richterstat- tung	Kein sonsti- ges Verzer- rungspoten- tial	Insgesamt
			nein			hoch
CONSE- QUENT	Endpunkt nicht berichtet					
ILLUME- NATE EU	Endpunkt nicht berichtet					
ILLUME- NATE Pivotal	hoch				nein ^c	hoch
RAPID	Endpunkt nicht berichtet					
EffPac	Endpunkt nicht berichtet					
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
ISAR-PEBIS	hoch	nein	ja ^d	ja	ja	hoch
PACUBA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II (Thrombose in Zielläsion)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Haddad	hoch	nein	ja	Ja	ja	hoch

- a: Unklar wie viele Patientinnen und Patienten über 24 Monate nachverfolgt werden konnten; da studienarmübergreifend 74% der Patientinnen und Patienten zum klinischen Follow-Up erschienen, wird davon ausgegangen, dass >10% der Patientinnen und Patienten für diesen Endpunkt nicht bis zum Beobachtungszeitpunkt nachverfolgt werden konnten.
- b: Es werden die Endpunkte Thrombose der Zielläsion und Thrombose nach Stentimplantation berichtet, wobei unklar bleibt, ob die Werte unabhängig voneinander sind oder sich gegenseitig beinhalten
- c: Ergebnisse zu diesem EP werden nur im Registereintrag dargestellt. Die verschiedenen Fragen zur Bewertung des Verzerrungspotentials lassen sich somit nicht beantworten, weswegen ein hohes Verzerrungspotential zuerkannt wird.
- d: Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten für diesen Endpunkt nachbeobachtet werden konnten: die übrigen Ergebnisse lassen aber darauf schließen, dass - bei niedriger Ereignisrate - >5% der Patientinnen und Patienten in der Analyse nicht berücksichtigt werden konnten

4.6.4.2 Ergebnisse

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen aus 7 Studien (einschließlich LEVANT II) 12-Monats-Ergebnisse zum Endpunkt Thrombose vor, aus 4 Studien 24-Monats-Ergebnisse. Für die Studie IN.PACT SFA liegen Ergebnisse bis zu einem Nachbeobachtungszeitraum von 60 Monaten vor.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zum Endpunkt Thrombose aus 2 Studien 12-Monats-Ergebnisse und aus der anderen Studie 24-Monats-Ergebnisse vor.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen Ergebnisse zum Endpunkt Thrombose aus beiden Studien 12-Monats-Ergebnisse vor.

Nachfolgend werden die Ergebnisse separat für die 3 Indikationsgebiete in beschriebener Tabelle 16 dargestellt. Die zugrundeliegenden Meta-Analysen finden sich in Abbildung 18 bis Abbildung 22

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Es liegen 6 Studien vor, die Ergebnisse zur Thromboserate nach 12 Monaten liefern. Alle Studien weisen ein hohes Verzerrungspotential auf. In die Analyse gehen insgesamt 629 Patientinnen und Patienten ein, die mit einem DEB behandelt wurden und 387 Patientinnen und Patienten, die mit der Kontrollintervention behandelt wurden.

Die Ergebnisse zwischen den Studien sind homogen ($p=0,69$) und zeigen keinen Gruppenunterschied zwischen den Interventionen ($OR=0,56$; 95%-KI: 0,18 -1,49; $p=0,74$ (Abbildung 18).

Die Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt 24 Monate sind konsistent mit den 12-Monats-Daten. Insgesamt können die Ergebnisse von vier Studien, in denen 354 Patientinnen und Patienten mit dem DEB und 228 mit der Kontrollintervention behandelt wurden, in die Analyse aufgenommen werden. Alle Studien weisen ein hohes Verzerrungspotential auf.

Diese 24-Monats-Ergebnisse sind zwischen den Studien homogen ($p=0,29$) und zeigen keinen Gruppenunterschied ($OR=0,77$; 95%-KI: 0,24 -2,47; $p=0,16$) (Abbildung 19).

Aus der IN.PACT SFA-Studie liegen zudem 60-Monats-Ergebnisse vor. Nach 60 Monaten wurde im DEB-Arm bei 2,2 % der Patientinnen und Patienten eine Thrombose festgestellt und im Kontrollarm bei 4,8 % der Patientinnen und Patienten ($p=0,292$) (s. Tabelle 15).

Insgesamt zeigt sich hinsichtlich des Auftretens von Thrombosen nach 12 und 24 Monaten weder ein Vorteil noch ein Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballons. Diese Ergebnisse basieren jedoch auf nur 6 bzw. 4 der 15 eingeschlossenen Studien.

Indikationsgebiet „In-Stent Restenosen in der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Es liegen Ergebnisse aus 2 Studien zur Thromboserate nach 12 Monaten vor. Die Ergebnisse beider Studien sind potentiell hochverzerrt. Insgesamt wurden in den Studien 82 Patientinnen und Patienten mit einem DEB und 83 Patientinnen und Patienten mit der Kontrollintervention behandelt.

Die Ergebnisse sind zwischen den Studien homogen ($p=0,328$). Es zeigt sich kein Gruppenunterschied zwischen den Interventionen ($OR=0,95$; 95%-KI: 0,14 - 6,64) (Abbildung 20).

Ergebnisse zur Thromboserate nach einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten liegen nur aus einer potentiell hochverzerrten Studie vor. Aus dieser Studie gehen 36 Patientinnen und Patienten aus dem DEB-Arm und 34 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Analyse ein. Das Ergebnis zeigt keinen Gruppenunterschied zwischen den Interventionen ($OR=2,92$; 95%-KI: 0,11 – 74,05) (Abbildung 21).

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien“

Es liegen zwei Studien vor, die Ergebnisse zur Thromboserate nach 12 Monaten berichten. Da in der Haddad-Studie keine Thrombosen berichtet wurden, wird sie in der Meta-Analyse mit einem Gewicht von 0 % berücksichtigt – das Ergebnis wird also ausschließlich durch die niedrig verzerrte BIOLPUX P-II-Studie bestimmt. Dieses Ergebnis zeigt keinen Gruppenunterschied ($OR=0,32$; 95%-KI: 0,01 – 8,23) (Abbildung 22).

Tabelle 16: Ergebnisse der Einzelstudien zu Thrombosen

Studie Endpunkt Follow-up- Zeitpunkt	DEB N	DEB pAVK-Erkrankte mit Ereignissen N(%)	Kontrolle N	Kontrolle pAVK-Er- krankte mit Er- eignissen N (%)	p-Wert	Verzerrungs- potential
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I 12 Monate	30 ^a	0 (0)	30 ^a	0 (0)	k.A.	hoch
DEBATE-SFA	Nicht berichtet					
IN.PACT SFA <u>Im Zielgefäß</u>						hoch
12 Monate	207 ^b	3 (1)	107 ^b	4 (4)	k.A.	
24 Monate	198 ^b	3 (2)	106 ^b	4 (4)	0,243	
36 Monate	197 ^b	4 (2,0)	103 ^b	5 (4,9)	0,283	
48 Monate		(2,2)		(4,9)	0,290	
60 Monate	184 ^b	4 (2,2)	104 ^b	5 (4,8)	0,292	
LEVANT I <u>Im Zielgefäß</u>						hoch
12 Monate	45 ^b	0 (0)	42 ^b	1 (2)	k.A.	
24 Monate	42 ^b	0 (0)	41 ^b	1 (2)	k.A.	
LEVANT II <u>Reintervention wegen Thrombose</u>						hoch
12 Monate	285 ^b	1 (0)	140 ^b	1 (1)	0,62	
PACIFIER	Nicht berichtet					
Freeway <u>In Zielläsion</u>						hoch
12 Monate	90 ^b	1 ^c (1)	81 ^b	1 ^c (1,3)	k.A.	
ISAR-STATH <u>In Zielläsion</u>						hoch
24 Monate	48 ^a	5 (15)	52 ^a	3 (10)	k.A.	
Ranger SFA	Nicht berichtet					
IN.PACT SFA Ja- pan						hoch
12 Monate	68 ^{a,b}	0 (0)	32 ^{a,b}	0 (0)	k.A.	
24 Monate	66 ^b	0 (0)	29 ^b	0 (0)	k.A.	
CONSEQUENT	Nicht berichtet					
ILLUMINATE EU	Nicht berichtet					
ILLUMINATE Pivotal ^d						hoch
12 Monate	189 ^b	2 (1,1) ^c	95 ^a	0 (0) ^c	k.A.	
RAPID	Nicht berichtet					
EffPac	Nicht berichtet					
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR 12 Monate	47 ^b	1 (2)	44 ^b	2 (5)	0,591	hoch
ISAR-PEBIS <u>Thrombose des Zielgefäßes</u>						hoch
24 Monate	36 ^a	1(0)	34 ^a	0	0,33	
PACUBA 12 Monate	35 ^a	1 (3) ^c	39 ^b	0 (0) ^c	k.A.	hoch

Studie Endpunkt Follow-up- Zeitpunkt	DEB N	DEB pAVK-Erkrankte mit Ereignissen N(%)	Kontrolle N	Kontrolle pAVK-Er- krankte mit Er- eignissen N (%)	p-Wert	Verzerrungs- potential
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II <u>In Zielläsion</u>						niedrig
12 Monate	36 ^a	0 (0)	36 ^a	1 (3)	>0,999	
Haddad <u>“akute Throm- bose”</u>						hoch
12 Monate	48 ^b	0 (0)	45 ^b	0 (0)	>0,999	

a: Angabe bezieht sich jeweils auf Anzahl der nachbeobachteten Patientinnen und Patienten

b: Angabe bezieht sich auf die Anzahl Patientinnen und Patienten zu Baseline

c: selbst berechnet

d: Ergebnisse wurden dem Registereintrag auf ClinicalTrials.gov entnommen

Meta-Analyse

De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

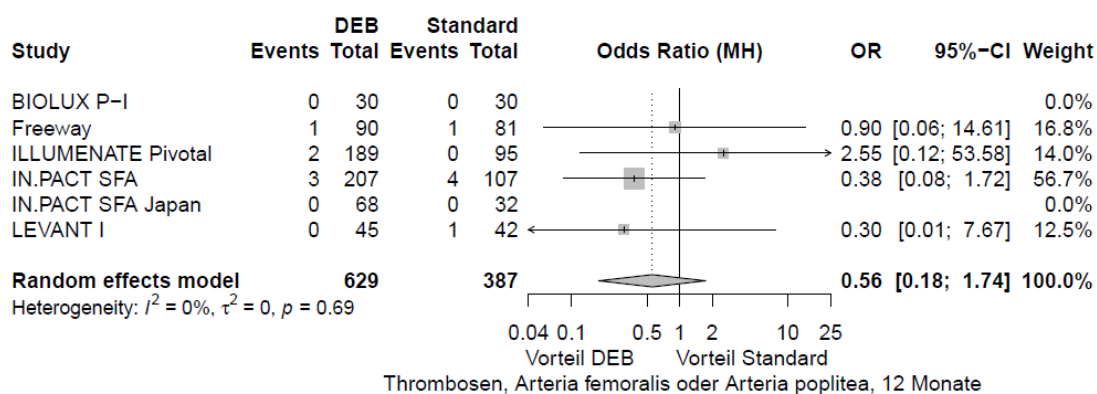


Abbildung 18: Thrombose-Rate nach 12 Monaten

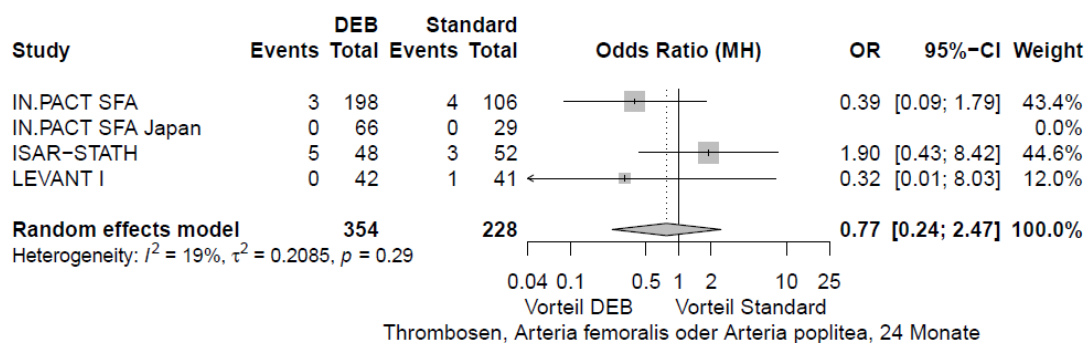


Abbildung 19: Thrombose-Rate nach 24 Monaten

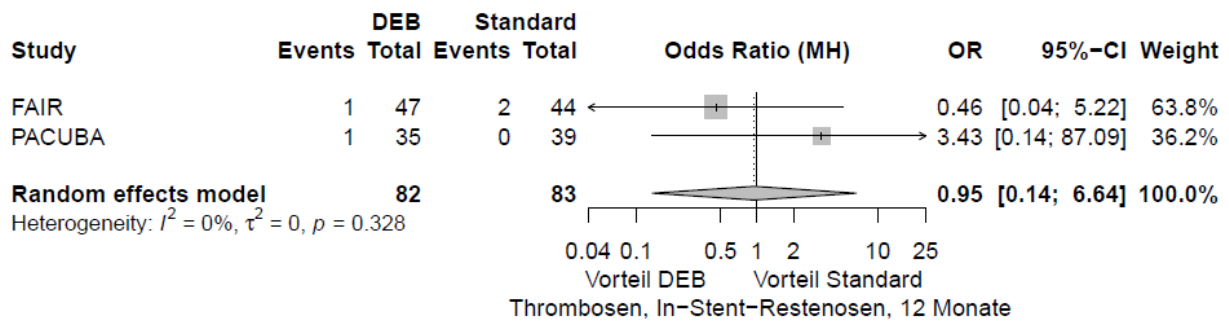
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Abbildung 20: Thrombose-Rate nach 12 Monaten

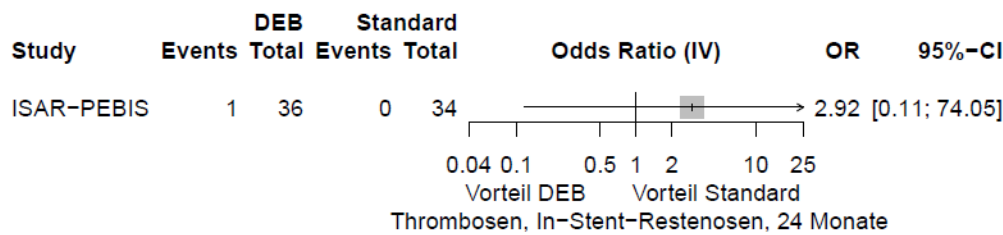


Abbildung 21: Thrombose-Rate nach 24 Monaten

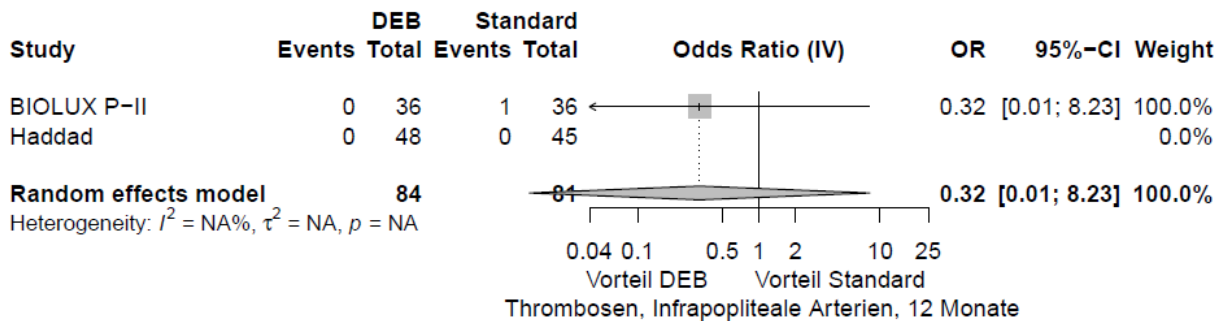
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien

Abbildung 22: Thrombose-Rate nach 12 Monaten

4.6.5 Amputationen

4.6.5.1 Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zum Endpunkt Amputation aus 14 der 15 eingeschlossenen Studien vor. Nur in 2 Studien (DEBATE-SFA, Ranger SFA) ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu beurteilen, siehe Tabelle 17. Für alle anderen 12 Studien wurde das Verzerrungspotential als hoch bewertet, siehe Tabelle 17.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zum Endpunkt Amputation aus 2 der 3 eingeschlossenen Studien vor. Für beide Studien wurde das Verzerrungspotential als hoch bewertet, siehe Tabelle 17.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen Ergebnisse zum Endpunkt Amputation aus beiden Studien vor. Das Verzerrungspotential wurde für die Studie BIOLUX P-II als niedrig und für die Studie Haddad als hoch bewertet, siehe Tabelle 17.

Tabelle 17: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Amputation

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges Verzerrungspotential	Insgesamt
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
DEBATE SFA	niedrig	ja	ja	ja	ja ^a	niedrig
IN.PACT SFA	niedrig	ja	12 Monate nein 36 Monate nein 60 Monate nein	ja	ja	hoch
LEVANT I	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
LEVANT II	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
PACIFIER	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
Freeway	hoch	nein	nein	ja	nein ^b	hoch
ISAR-STATH	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Ranger SFA	niedrig	nein	ja ^c	ja	ja	niedrig
IN.PACT SFA Japan	hoch	ja	12 Monate ja 24 Monate nein	ja	ja	hoch

Studie	Verzerrungs- potential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunab- hängige Be- richterstat- tung	Kein sonsti- ges Verzer- rungspoten- tial	Insgesamt
CONSE- QUENT	hoch	ja	12 Monate nein ^d 24 Monate nein ^d	ja	ja	hoch
ILLUME- NATE EU	niedrig	ja	12 Monate nein 24 Monate nein	Ja	ja	hoch
ILLUME- NATE Pivotal	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
RAPID	Endpunkt nicht berichtet					
EffPac	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR (Major-Am- putation)	niedrig	nein	nein ^e	ja	ja	hoch
ISAR-PEBIS	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
PACUBA	Endpunkt nicht berichtet					
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II (Major-Am- putation)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Haddad	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

a: Der Einfluss der Läsions- bzw. Bein-bezogenen Analyse wird hier angesichts der Tatsache, dass in keiner Gruppe ein Ereignis beobachtet wurde, als vernachlässigbar bewertet.

b: Es werden „Study related amputations“ berichtet; es ist unklar, wer die Zuordnung durchgeführt hat und wie viele Amputationen nicht als „study related“ eingestuft wurden.

c: 16,9% ohne Follow-Up-Visite nach 12 Monaten; 17,6% der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm ohne Follow-Up-Visite nach 12 Monaten; es wird davon ausgegangen, dass sich die Anzahl berichteter Amputationen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten bezieht.

d: Es ist nicht klar ersichtlich, wie viele Patientinnen und Patienten für diesen Endpunkt nachbeobachtet werden konnten. Es wird davon angenommen, dass für den Endpunkt Amputation genauso viele Patientinnen und Patienten nachbeobachtet werden konnten wie für den Endpunkt Mortalität. Dies entspricht einem Anteil fehlender Wert nach 12 Monaten von 6,4% (DEB) bzw. 8,0% (Kontrolle); nach 24 Monaten 10,3% (DEB) bzw. 13,3% (Kontrolle).

e: Die Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten ist nicht berichtet. Sofern als Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten die Größe der Safety-Population (12 Monate) aus dem Flowchart (Fig. 1) verwendet wird, gilt dies: In der Analyse fehlen 24% der Patientinnen und Patienten der DEB-Gruppe und 23% der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe.

4.6.5.2 Ergebnisse

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen aus 14 der 15 eingeschlossenen Studien Daten zu den in den ersten 12 bzw. 24 Monaten durchgeführten *Majoramputationen* oder zu *allen* in den ersten 12 bzw. 24 Monaten durchgeführten Amputationen vor (Tabelle 18).

Die 24-Monats-*Majoramputationsraten* liegen in 4 Studien vor, die 12-Monats-*Majoramputationsraten* aus 11 Studien. Die 24-Monats-Raten an *allen* Amputationen (Minor- und *Majoramputationen* zusammen) sind aus 4 Studien verfügbar, die entsprechenden 12-Monats-Raten aus 8 Studien. Die 24-Monats-*Minoramputationsraten* liegen für 2 Studien vor, die entsprechenden 12-Monats-Raten für 6 Studien (Tabelle 18).

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen aus je einer Studie Daten zu den in den ersten 12 Monaten durchgeführten *Majoramputationen* bzw. zu *allen* in den ersten 24 Monaten durchgeführten Amputationen vor.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen aus beiden Studien Daten zu den in den ersten 12 Monaten durchgeführten *Majoramputationen* vor. In der BIOLUX P-II-Studie wird zusätzlich die Rate aller Amputationen innerhalb der ersten 24 Monate berichtet.

Nachfolgend werden die Ergebnisse separat für die 3 Indikationsgebiete in Tabelle 18 dargestellt. Die zugrundeliegenden Meta-Analysen finden sich in Abbildung 23 bis Abbildung 29.

Minor-Amputation

Der Endpunkt Minor-Amputation nach 12 Monaten wird in 7 Studien berichtet, von denen alle ein hohes Verzerrungspotential aufweisen. Aus den Studien gehen 813 Patientinnen und Patienten, die mit einem DEB behandelt wurden und 512 Patientinnen und Patienten, die mit der Kontrollintervention behandelt wurden, in die Analyse ein. Insgesamt war die Ereignisrate sehr niedrig.

Die Ergebnisse sind zwischen den Studien homogen ($p=0,68$). Insgesamt zeigt sich kein Gruppenunterschied (OR=1,13; 95%-KI: 0,25 – 5,24), wobei die Studien Freeway, LEVANT II und PACIFIER nicht zu diesem Ergebnis beitragen, da sie aufgrund von 0 Ereignissen kein Gewicht in der Meta-Analyse besitzen (Abbildung 23).

Der Endpunkt Minor-Amputation nach 24 Monaten wird in nur 3 Studien berichtet, von denen alle ein hohes Verzerrungspotential aufweisen. Aus den Studien gehen 314 Patientinnen und Patienten, die mit einem DEB behandelt wurden und 158 Patientinnen und Patienten, die mit der Kontrollintervention behandelt wurden, in die Analyse ein. Insgesamt war die Ereignisrate sehr niedrig.

Die Ergebnisse sind zwischen den Studien homogen ($p=0,60$). Insgesamt zeigt sich kein Gruppenunterschied (OR=2,78; 95%-KI: 0,32 – 24,06), wobei die Studie ISAR-STATH aufgrund von 0 Ereignissen kein Gewicht in der Meta-Analyse hat (Abbildung 24). Dabei beruhen diese Ergebnisse nur auf Daten aus 3 der insgesamt 15 eingeschlossenen Studien.

Major-Amputation

Der Endpunkt Majoramputation nach 12 Monaten wird in 12 Studien berichtet, von denen 2 (DEBATE-SFA, Ranger SFA) ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen. Bei den insgesamt 1.401 Patientinnen und Patienten in den DEB-Armen wurde nur eine Major-Amputation vorgenommen, bei den 831 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarm keine einzige. Daher wird das Ergebnis der Meta-Analyse ($OR=1,48$; 95%-KI: 0,06 – 36,47) ausschließlich durch die hochverzerrte LEVANT II Studie bestimmt, in der die Major-Amputation durchgeführt wurde (Abbildung 25).

Insgesamt konnte damit kein Gruppenunterschied zwischen den Behandlungsmethoden festgestellt werden.

Für den Nachbeobachtungszeitpunkt von 24 Monaten liefern 5 Studien (alle potentiell hochverzerrt) Ergebnisse. Da in diesen Studien weder im DEB-Arm noch im Kontrollarm eine Major-Amputation durchgeführt wurde, kann keine Meta-Analyse gerechnet werden. Insgesamt konnte damit auch hier kein Gruppenunterschied zwischen den Interventionen gezeigt werden.

Aus der IN.PACT SFA-Studie liegen zudem 60-Monats-Ergebnisse vor. Nach 60 Monaten wurden im DEB-Arm bei 0,5 % der Patientinnen und Patienten eine Amputation vorgenommen und im Kontrollarm bei 0% der Personen ($p=1$) (s. Tabelle 18).

Amputations-Gesamtrate

Ergebnisse zur Amputations-Gesamtrate nach 12 Monaten liegen aus 8 Studien vor. Alle Studien sind potentiell hoch verzerrt. Aus den Studien gehen 858 Patientinnen und Patienten in die Analyse ein, die mit einem DEB behandelt wurden und 554 Patientinnen und Patienten, die mit der Kontrollintervention behandelt wurden.

Insgesamt traten sehr wenige Ereignisse auf. Die Ergebnisse zwischen den Studien sind homogen ($p=0,88$) und zeigen keinen Gruppenunterschied ($OR=1,36$; 95%-KI: 0,38 – 4,86) (Abbildung 26).

Für eine Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten liefern 4 Studien (alle mit hohem Verzerrungspotential) Ergebnisse. Insgesamt wurden 356 Patientinnen und Patienten mit einem DEB und 226 Patientinnen und Patienten mit der Kontrollintervention behandelt.

Die Ergebnisse sind zwischen den Studien homogen ($p=0,87$). Dabei traten insgesamt sehr wenige Ereignisse auf. Ein Gruppenunterschied konnte nicht gezeigt werden ($OR=2,85$; 95%-KI: 0,47 – 17,12). Da in der Studie ISAR-STATH keinerlei Amputationen vorgenommen wurden, hat diese Studie in der Meta-Analyse keinerlei Gewicht (Abbildung 27).

Insgesamt zeigt sich zu keinem Nachbeobachtungszeitpunkt ein Vor- oder Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballons hinsichtlich der verschiedenen Amputationsraten. Dabei waren die Ereignisraten in allen Studien sehr niedrig.

Indikationsgebiet „In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Minor-Amputationen

Es liegen keine Studienergebnisse vor.

Major-Amputationen

In der einzigen eingeschlossenen Studie mit Ergebnissen zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt von 12 Monaten, der FAIR-Studie, zeigt sich hinsichtlich der Durchführung von Majoramputationen weder ein Vorteil noch ein Nachteil des DEB gegenüber dem Standardballon (0 % vs 0 %), siehe Tabelle 18. Die Ergebnisse sind potentiell hochverzerrt.

In der einzigen eingeschlossenen Studie mit Ergebnissen zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt von 24 Monaten, der ISAR-PEBIS-Studie, zeigt sich hinsichtlich der Durchführung von Majoramputationen weder ein Vorteil noch ein Nachteil des DEB gegenüber dem Standardballon (0 % vs. 0 %), siehe Tabelle 18. Die Ergebnisse sind potentiell hochverzerrt.

Amputations-Gesamtrate

Es liegen keine Studienergebnisse vor.

Insgesamt zeigt sich zu keinem Nachbeobachtungszeitpunkt hinsichtlich der Durchführung einer Major-Amputation ein Vor- oder Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballons. Dabei konnten nur die Ergebnisse einer Studie berücksichtigt werden.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien“

Minor-Amputationen

Es liegen keine Studienergebnisse vor.

Major-Amputationen

Ergebnisse zur Major-Amputationsrate nach 12 Monaten liegen aus 2 Studien vor, von denen eine (BIOLUX P-II) ein niedriges Verzerrungspotential aufweist. Aus den Studien gehen 84 Patientinnen und Patienten in die Analyse ein, die mit einem DEB behandelt wurden und 81 Patientinnen und Patienten, die mit der Kontrollintervention behandelt wurden.

Insgesamt traten sehr wenige Ereignisse auf. Die Ergebnisse zwischen den Studien sind homogen ($p=0,88$) und zeigen keinen Gruppenunterschied ($OR=0,47$; 95%-KI: 0,08 – 2,65) (Abbildung 28).

Amputations-Gesamtrate

Die BIOLUX P-II-Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential ist die einzige Studie die für diesen Endpunkt Daten liefert. Nach 12 Monaten zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil noch eine Nicht-Unterlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon (24 % vs. 26 %; $p=0,988$) (Abbildung 29).

Insgesamt zeigt sich nach 12 Monaten weder hinsichtlich der Durchführung von Major-Amputationen noch der Durchführung irgendeiner Amputation ein Vor- oder Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballons. Dabei war die Amputations-Gesamtrate nach 12 Monaten im Vergleich zu den anderen Indikationsgebieten erhöht.

Tabelle 18: Ergebnisse der Einzelstudien zu Amputationen

Studie Endpunkt Follow-up- Zeitpunkt	DEB N	DEB pAVK-Kranke mit Ereignis- sen N (%)	Kontrolle N	Kontrolle pAVK-Kranke mit Ereignis- sen N (%)	p-Wert	Verzerrungs- potential
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I						hoch
<u>Minor</u>						
12 Monate	30 ^a	1 (4)	30 ^a	1 (4)	0,954	
<u>Major</u>						
12 Monate	30 ^a	0 (0)	30 ^a	0 (0)	k.A.	
<u>Alle</u>						
12 Monate	30 ^a	1 (4)	30 ^a	1 (4)	0,954	
DEBATE-SFA						niedrig
<u>Major</u>						
12 Monate	k.A.	0 (0)	k.A.	0 (0)	k.A.	
IN.PACT SFA						hoch
<u>Major</u>						
12 Monate	207 ^b	0 (0)	107 ^b	0 (0)	k.A.	
24 Monate	198 ^b	0 (0)	106 ^b	0 (0)	>0,999	
36 Monate	197 ^b	0 (0)	103 ^b	0 (0)	k.A.	
48 Monate		(0)		(0)		
60 Monate	184 ^b	1 (0,5)	104 ^b	0 (0)	1	
LEVANT I						hoch
<u>Alle</u>						
12 Monate	45 ^b	1 (2) ^c	42 ^b	0 (0)	k.A.	
24 Monate	42 ^b	1 (2) ^c	41 ^b	0 (0)	k.A.	
LEVANT II						hoch
<u>Major</u>						
12 Monate	286 ^b	1 (0)	140 ^b	0 (0)	0,37	
<u>Amputation am Studienbein</u>						
12 Monate	286 ^b	1 (0)	140 ^b	0(0)	0,37	
<u>Minor</u>						
12 Monate	286 ^b	0 (0)	140 ^b	0 (0)	k.A.	
PACIFIER^d						hoch
<u>Alle</u>						
12 Monate	39 ^b	0 (0)	40 ^b	0 (0)	>0,99	
<u>Major</u>						
12 Monate	39 ^b	0 (0)	40 ^b	0 (0)	>0,99	
<u>Minor</u>						
12 Monate	39 ^b	0 (0)	40 ^b	0 (0)	>0,99	
Freeway						hoch
<u>Alle (nur studienassoziiert)</u>						
12 Monate	90 ^b	0 (0)	81 ^b	0 (0)	k.A.	
ISAR-STATH						hoch
<u>Alle</u>						
24 Monate	48 ^a	0 (0)	52 ^a	0 (0)	k.A.	

Studie Endpunkt Follow-up- Zeitpunkt	DEB N	DEB pAVK-Kranke mit Ereignis- sen N (%)	Kontrolle N	Kontrolle pAVK-Kranke mit Ereignis- sen N (%)	p-Wert	Verzerrungs- potential
Ranger SFA						niedrig
<u>Majorampu-</u> <u>tation am</u> <u>Studienbein</u>						
12 Monate	71 ^a	0	34 ^a	0	k.A.	
IN.PACT SFA						hoch
Japan						
<u>Majorampu-</u> <u>tation am</u> <u>Studienbein</u>						
12 Monate	68 ^{a,b}	0 (0)	32 ^{a,b}	0 (0)	k.A.	
24 Monate	66 ^b	0 (0)	29 ^b	0 (0)	k.A.	
CONSE- QUENT						hoch
<u>Minor</u>						
12 Monate	78 ^a	2	75 ^a	0 (0)	0,166	
24 Monate	78 ^a	2	75 ^a	0 (0)	k.A.	
<u>Major</u>						
12 Monate	78 ^a	0 (0)	75 ^a	0 (0)	k.A.	
24 Monate	78 ^a	0 (0)	75 ^a	0 (0)	k.A.	
<u>Gesamt (Minor- und Majoramputation selbst zusammengeführt)</u>						
12 Monate	78 ^a	2	75 ^a	0 (0)	0,166	
24 Monate	78 ^a	2	75 ^a	0 (0)	k.A.	
ILLUMINATE						hoch
EU						
<u>Minor</u>						
12 Monate	205 ^b	1 (0,5)	60 ^b	0 (0)	>0,99	
24 Monate	188 ^b	2 (1,1)	58 ^b	0 (0)	1,0	
<u>Major</u>						
12 Monate	205 ^b	0 (0)	60 ^b	0 (0)	k.A.	
24 Monate	188 ^b	0 (0)	58 ^b	0 (0)	k.A.	
<u>Gesamt (Minor- und Majoramputation selbst zusammengeführt)</u>						
12 Monate	205 ^b	1 (0,5)	60 ^b	0 (0)	>0,99	
24 Monate	188 ^b	2 (1,1)	58 ^b	0 (0)	1,0	
ILLUMINATE						hoch
Pivotal						
<u>Major</u>						
12 Monate	189 ^b	0 (0)	95 ^b	0 (0)	k.A.	
RAPID						Endpunkt nicht berichtet
EffPac						hoch
<u>Minor am Studienbein</u>						
12 Monate	85 ^a	0 (0)	86 ^a	1 ^e (1,2)	k.A.	
<u>Major am Studienbein</u>						
12 Monate	85 ^a	0 (0)	86 ^a	0 (0)	k.A.	
<u>Gesamt am Studienbein (Minor- und Majoramputation selbst zusammengeführt)</u>						
12 Monate	85 ^a	0 (0)	86 ^a	1 ^e (1,2)	k.A.	

Studie	DEB	DEB	Kontrolle	Kontrolle	p-Wert	Verzerrungs- potential
Endpunkt	N	pAVK-Kranke	N	pAVK-Kranke		
Follow-up- Zeitpunkt		mit Ereignis- sen N (%)		mit Ereignis- sen N (%)		
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria politea						
FAIR						hoch
Major						
12 Monate	k.A.	0 (0)	k.A.	0 (0)	k.A.	
ISAR-PEBIS						hoch
Amputation am Studienbein						
24 Monate	36 ^a	0	34 ^a	0	k.A.	
PACUBA	Nicht berichtet					
De-novo oder Restenose der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II						niedrig
Am Studienbein						
12 Monate	34 ^b	8 (24)	35 ^b	9 (26)	0,988	
Major am Studienbein						
12 Monate	36 ^a	1 (3)	36 ^a	2 (6)	0,631	
Haddad						hoch
Major						
12 Monate	48 ^a	1 (2)	45 ^a	2 (4)	0,6	

a: Angabe bezieht sich jeweils auf Anzahl an Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn

b: Angabe bezieht sich jeweils auf Anzahl der nachbeobachteten Patientinnen und Patienten

c: Bei 1 Patient traten sowohl das Ereignis Amputation als auch das Ereignis Tod auf

d: Falls dieselbe Person 2x in die Studie eingeschlossen wurde (z. B. wegen einer im Verlauf der Studie auftretenden Stenose im kontralateralen Bein), wurden nur Ergebnisse des 1. Einschlusses ausgewertet

e: eigene Berechnung

Meta-Analysen

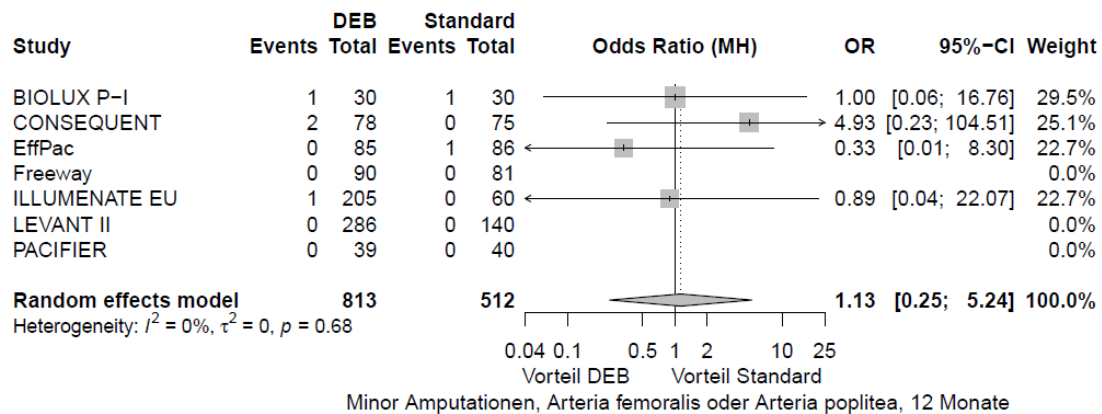
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Abbildung 23: Minor-Amputationsrate nach 12 Monaten

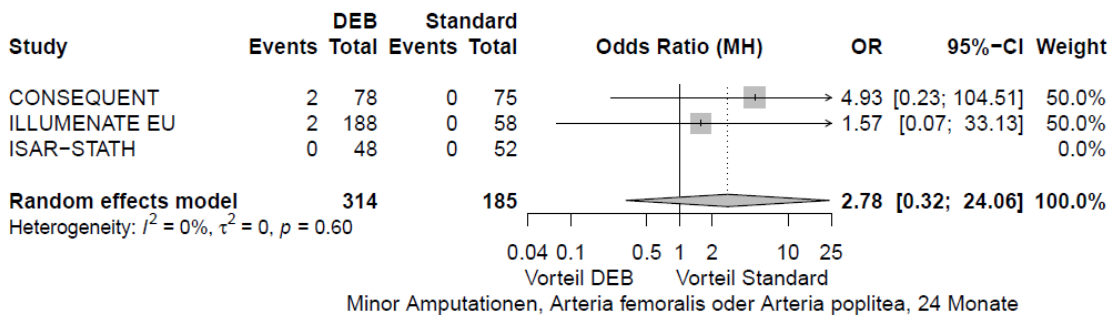


Abbildung 24: Minor-Amputationsrate nach 24 Monaten

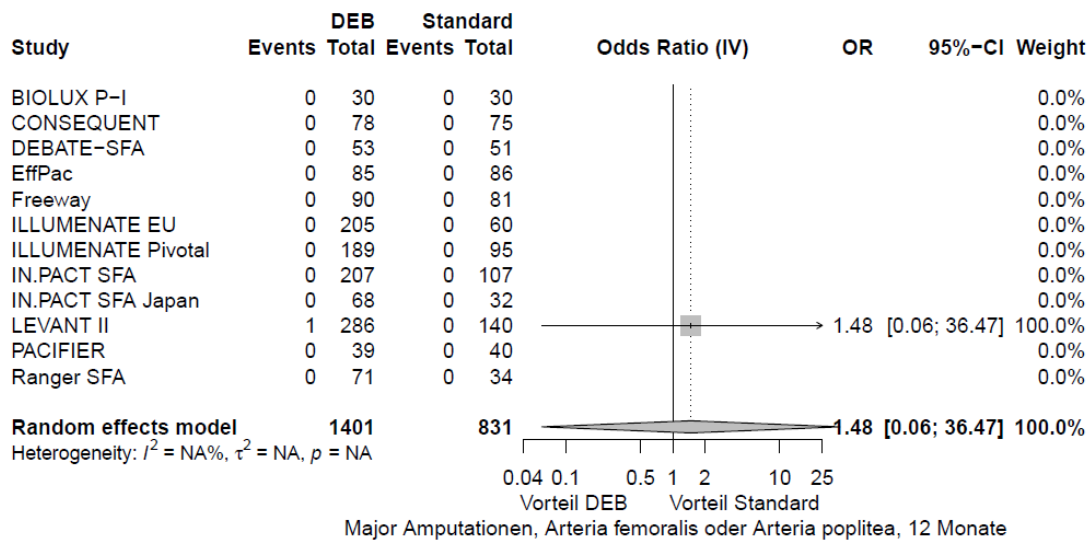


Abbildung 25: Major-Amputationsrate nach 12 Monaten

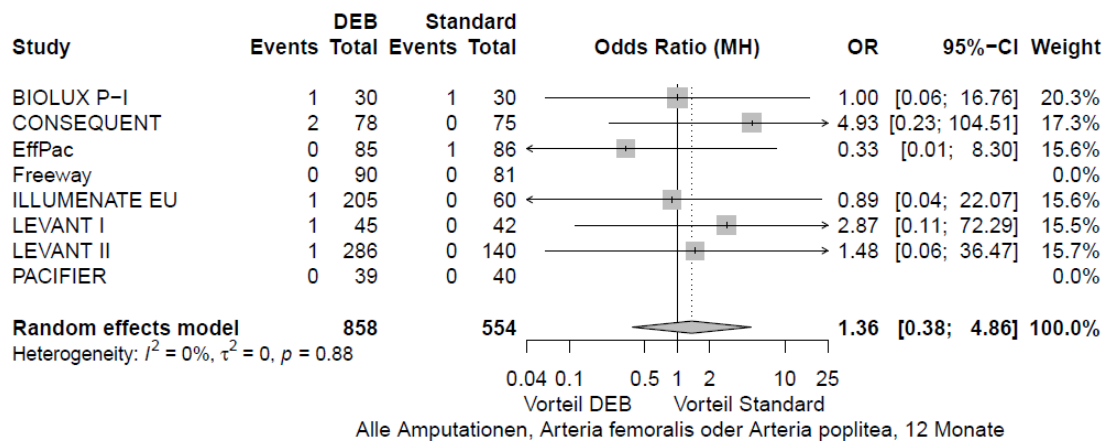


Abbildung 26: Amputations-Gesamtrate nach 12 Monaten

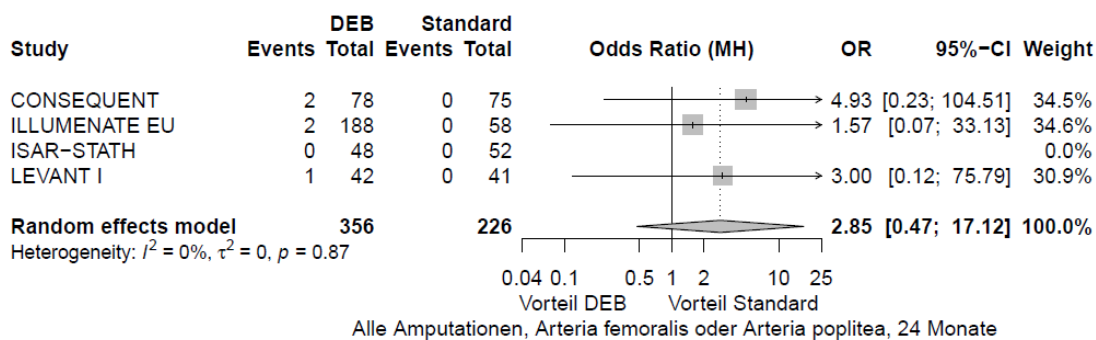


Abbildung 27: Amputations-Gesamtrate nach 24 Monaten

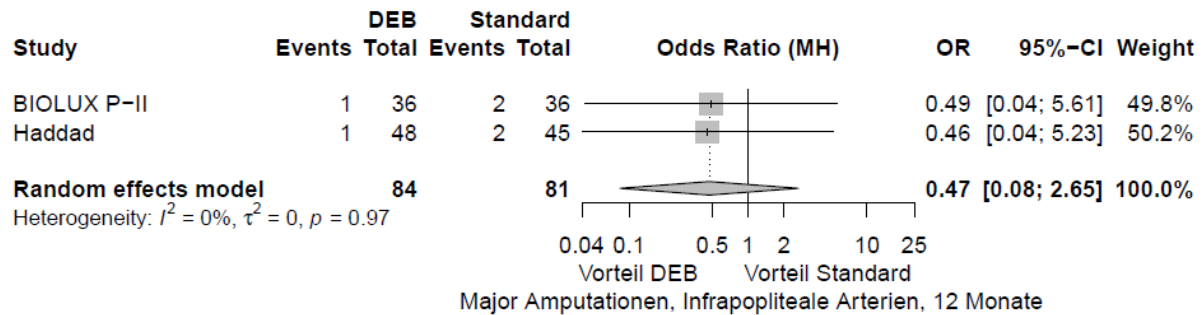
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien

Abbildung 28: Major-Amputationsrate nach 12 Monaten

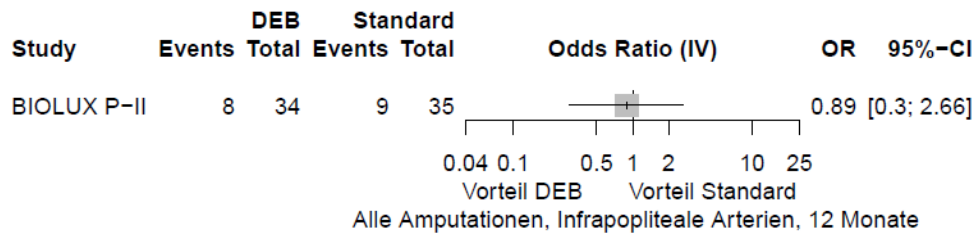


Abbildung 29: Amputations-Gesamtrate nach 12 Monaten

4.6.6 Mortalität

4.6.6.1 Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus allen 15 eingeschlossenen Studien vor. In 2 Studien (DEBATE-SFA, Ranger SFA) ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu beurteilen, siehe Tabelle 19. Für weitere 13 Studien wurde das Verzerrungspotential hoch bewertet, siehe Tabelle 19.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus allen 3 eingeschlossenen Studien vor. Das Verzerrungspotential in der PACUBA-Studie wurde als niedrig bewertet, das Verzerrungspotential in den anderen beiden Studien als hoch.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus beiden eingeschlossenen Studien vor. Das Verzerrungspotential in der BIOLUX P-II-Studie wurde als niedrig bewertet, das Verzerrungspotential in der Haddad-Studie als hoch.

Tabelle 19: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Mortalität

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges Verzerrungspotential	Insgesamt
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
DEBATE SFA	niedrig	ja	ja	ja	ja ^a	niedrig
IN.PACT SFA	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
LEVANT I	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
LEVANT II	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
PACIFIER	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
Freeway	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
ISAR-STATH	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Ranger SFA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IN.PACT SFA Japan	hoch	ja	12 Monate ja 24 Monate Nein 36 Monate nein	ja	ja	hoch
CONSEQUENT	hoch	ja	12 Monate nein 24 Monate	ja	ja	hoch

Studie	Verzerrungs- potential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunab- hängige Be- richterstatt- ung	Kein sonsti- ges Verzer- rungspoten- tial	Insgesamt
			nein			
ILLUME- NATE EU	niedrig	ja	12 Monate nein 24 Monate nein 36 Monate nein	12 Monate ja ^b 24 Monate ja	ja	hoch
ILLUME- NATE Pivotal	hoch	ja	12 Monate Ja 24 Monate nein 36 Monate nein	ja	unklar ^c	hoch
RAPID	hoch	ja	12 Monate unklar ^d 24 Monate unklar ^d	ja	ja	hoch
EffPac	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
ISAR-PEBIS	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
PACUBA	niedrig	nein	ja ^e	ja ^e	ja	niedrig
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Haddad	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

a: Die Auswertung erfolgte auf Personen-Basis, nicht auf Läsions- bzw. Bein-Basis.

b: aus dem Flussdiagramm wird ersichtlich, dass Todesfälle auftraten. Belastbare Ergebnisse sind der Publikation nicht zu entnehmen. Dies wurde durch die Autorenanfrage aufgelöst.

c: Diskrepanz hinsichtlich der Anzahl Todesfälle zwischen Flowchat (Intervention N=4; Kontrolle N=1) und Tabelle (Intervention N=5; Kontrolle N=2)

d: Es ist wahrscheinlich, dass nur Patientinnen und Patienten mit erfolgreicher Prozedur in die Analyse eingeschlossen wurden. D. h. 8,8% der Patientinnen und Patienten im DEB-Arm und 1,3% der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm mit wahrscheinlich erhöhtem Mortalitätsrisiko werden in der Analyse nicht berücksichtigt (12 Monate); in die Analyse der 24-Monats-Ergebnisse gehen aus diesem Grund 8,8% im DEB-Arm und 3,8% der Patientinnen und Patienten Kontrollarm nicht in die Analyse ein.

e: durch Autorenanfrage geklärt

4.6.6.2 Ergebnisse

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen für alle 15 eingeschlossenen Studien Daten zur Mortalität in den ersten 12 bzw. 24 Monaten vor (Tabelle 20). Die 12-Monats-Mortalitätsraten liegen aus 14 Studien vor, die 24-Monats-Mortalitätsraten aus 9 Studien. Aus der IN.PACT SFA Studie liegen zudem Langzeitergebnisse zu den Zeitpunkten 36, 48 und 60 Monate vor. Einem FDA-Bericht, der auf der FDA-Homepage [35] zur Verfügung stand, konnten für einige Studien Daten entnommen werden, die über die aus den Publikationen verfügbaren Daten hinausgingen. Für die LEVANT II-Studie konnten so 24-, 36-, 48- und 60-Monats-Ergebnisse, für ILLUMENATE Pivotal 24- und 36-Monats-Ergebnisse, für ILLUMENATE EU 36-Monats-Ergebnisse und für IN.PACT SFA Japan 36-Monats-Ergebnisse herangezogen werden.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen für alle 3 eingeschlossenen Studien Daten zur 12-Monats-Mortalitätsrate vor. In der ISAR-PEBIS-Studie werden zudem Daten zur 24-Monats-Mortalitätsrate berichtet (Tabelle 20).

Aus einer Antwort auf Autorenanfrage zur PACUBA-Studie lagen weitere Informationen zur Mortalitätsrate eines aktuellen Datenschnitts von 2020 vor. Da jedoch die Beobachtungsdauer je Fall unklar ist, konnten diese Daten keinem Nachbeobachtungszeitpunkt zugeordnet und somit nicht verwendet werden.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen aus beiden Studien lediglich Daten zur 12-Monats-Mortalitätsrate vor.

Nachfolgend werden die Ergebnisse separat für die 3 Indikationsgebiete in Tabelle 20 dargestellt. Die zugrundeliegenden Meta-Analysen finden sich in Abbildung 30 bis Abbildung 38.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 12 Monaten liegen die Studienergebnisse aus 14 der 15 Studien vor. Dabei wurde das Verzerrungspotential von zwei dieser Studien (DEBATE-SFA, Ranger SFA) als niedrig bewertet. In den Studien wurden 1536 Patientinnen und Patienten mit einem DEB und 960 Patientinnen und Patienten mit der Kontrollintervention behandelt.

Die Ergebnisse nach 12 Monaten zeigen keine Heterogenität zwischen den Studienergebnissen ($p=0,88$). Die Todesrate ist gemeinhin niedrig und liegt in den DEB-Armen zwischen 0 % und 4 %. In den Kontrollarmen liegt die Mortalitätsrate zwischen 0 % und 10 %. Insgesamt lässt sich nach 12 Monaten kein Gruppenunterschied zwischen einer Behandlung mit einem DEB und einer Behandlung mit einem Standardballon zeigen (OR=0,84; 95%-KI: 0,47 – 1,51) (Abbildung 30).

Die Ergebnisse der niedrig-verzerrten Studien sind homogen ($p=0,68$) und zeigen ebenfalls keinen Gruppenunterschied (OR=1,37; 95%-KI: 0,25 – 7,66) (Abbildung 31).

Zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 24 Monaten können die Studienergebnisse aus 9 der 15 Studien metaanalytisch zusammengefasst werden. Dabei wurde das Verzerrungspotential von keiner der Studien als niedrig bewertet. In den Studien wurden 1.173 Patientinnen und Patienten mit einem DEB und 673 Patientinnen und Patienten mit der Kontrollintervention behandelt.

Die Ergebnisse nach 24 Monaten zeigen keine Heterogenität zwischen den Studienergebnissen ($p=0,63$). Die Mortalitätsrate in den DEB-Armen liegt zwischen 2,8 % und 9,5 %, in den Kontrollarmen zwischen 9,4% und 12,2%. Insgesamt lässt sich nach 24 Monaten kein Gruppenunterschied zwischen einer Behandlung mit einem DEB und einer Behandlung mit einem Standardballon beobachten ($OR=1,26$; 95%-KI: 0,8 – 1,99) (Abbildung 32). Jedoch liegt der Effektschätzer der Meta-Analyse deutlich auf der Seite des Nachteils der DEB-Behandlung. Ferner zeigt eine große Studie (IN.PACT SFA) einen statistisch signifikanten Nachteil der DEB-Behandlung gegenüber der Behandlung mit einem Standardballon. Dies gibt Anlass, zu untersuchen, ob sich die Ergebnisse mit fortschreitender Nachbeobachtungsdauer zu Ungunsten des DEB entwickeln.

Zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 36 Monaten konnten dem FDA-Bericht Daten für die Studien LEVANT II, ILLUMENATE Pivotal, ILLUMENTA EU und IN.PACT SFA Japan entnommen werden. Zusätzlich liegen Ergebnisse aus der IN.PACT SFA-Studie vor. Alle Studien weisen ein hohes Verzerrungspotential auf. Insgesamt gehen in das Ergebnis der Meta-Analyse 869 Patienten, die mit einem DEB behandelt wurden, und 398 Patienten aus den Kontrollarmen ein.

Bei einer metaanalytischen Zusammenfassung lag Heterogenität zwischen den Studien vor ($p=0,18$). Diese Heterogenität scheint sich vor allem durch die Ergebnisse der IN.PACT SFA-Studie zu ergeben, die einen statistisch signifikanten Nachteil der DEB-Behandlung ausweist ($OR=6,03$; 95%-KI: 1,38 – 26,23). In den anderen Studien liegt der Effektschätzer jeweils deutlich näher an der 1 (s. Abbildung 33). Es lässt sich nach 36 Monaten kein Gruppenunterschied zwischen einer Behandlung mit einem DEB und einer Behandlung mit einem Standardballon beobachten ($OR=1,37$; 95%-KI: 0,75 – 2,5) (s. Abbildung 33). Jedoch liegt auch hier der Effektschätzer der Meta-Analyse deutlich auf der Seite des Nachteils der DEB-Behandlung.

Zu einer Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten liegen die Daten aus der IN.PACT SFA-Studie sowie der LEVANT II-Studie vor. Dabei wurden die Daten zur LEVANT II-Studie dem FDA-Bericht entnommen. Beide Studien weisen ein hohes Verzerrungspotential auf. Insgesamt gehen in das Ergebnis der Meta-Analyse 464 Patienten, die mit einem DEB behandelt wurden, und 243 Patienten aus den Kontrollarmen ein.

Die Ergebnisse nach 48 Monaten zeigen keine Heterogenität zwischen den Studienergebnissen ($p=0,88$). Dabei ist der Effektschätzer zwischen den Studien konsistent. Die gepoolten Daten ergeben einen statistisch signifikanten Nachteil der DEB-Behandlung ($OR=1,94$; 95%-KI: 1,15 – 3,29) (s. Abbildung 34).

Zu einer Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten liegen ebenfalls die Daten aus der IN.PACT SFA- sowie aus der LEVANT II-Studie vor. Dabei wurden die Daten zur LEVANT II-Studie dem FDA-Bericht entnommen. Beide Studien weisen ein hohes Verzerrungspotential auf. Insgesamt gehen in das Ergebnis der Meta-Analyse 450 Patienten, die mit einem DEB behandelt wurden, und 241 Patienten aus den Kontrollarmen ein.

Die Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 60 Monaten sind mit den 48-Monats-Ergebnissen konsistent. Zwischen den Studienergebnissen lässt sich keine Heterogenität feststellen ($p=0,96$). Auch die Effektschätzer sind zwischen den Studien konsistent. Die gepoolten Daten ergeben einen statistisch signifikanten Nachteil der DEB-Behandlung ($OR=1,78$; 95%-KI: 1,12 – 2,84) (s. Abbildung 35).

In 2 der 5 Studien, zu denen Ergebnisse zu einem Nachbeobachtungszeitraum von 36 Monaten oder länger vorliegen, zeigen sich numerische Nachteile einer Behandlung mit einem DEB (für die IN.PACT

SFA-Studie ist dieser Nachteil zu 36 Monaten statistisch signifikant). Dies sind auch die einzigen beiden Studien, zu denen Ergebnisse zu 48 und 60 Monaten vorliegen und die somit die Ergebnisse der Meta-Analysen zu diesen Zeitpunkten ausschließlich bestimmen. Die verbleibenden Studien mit 36-Monats-Daten zeigen jeweils keinen Gruppenunterschied; die Effektschätzer liegen jeweils nahe der 1.

Insgesamt zeigt sich ein Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballons hinsichtlich der Mortalität, und dabei spezifisch der Langzeitmortalität (4 bzw. 5 Jahre). Hingegen zeigt sich für die 1-, 2- bzw. 3-Jahres-Mortalität weder ein Vorteil noch ein Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballons. Die Ergebnisse zur Mortalität bis zu 2 Jahren basieren auf allen 15 eingeschlossenen Studien, die Ergebnisse zur Langzeitmortalität von 4 bzw. 5 Jahren auf nur 2 Studien. Die Ergebnisse aller Studien mit Daten zu einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren oder länger sind dabei potentiell hochverzerrt.

Indikationsgebiet „In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 12 Monaten liegen die Studienergebnisse aus allen drei Studien vor. Dabei wurde das Verzerrungspotential von einer dieser Studien (PACUBA) als niedrig bewertet. In den Studien wurden 118 Patientinnen und Patienten mit einem DEB und 117 Patientinnen und Patienten mit der Kontrollintervention behandelt.

Die Ergebnisse nach 12 Monaten zeigen keine Heterogenität zwischen den Studienergebnissen ($p=0,407$). Die Todesrate liegt in den DEB-Armen zwischen 0% und 4%. In den Kontrollarmen liegt die Mortalitätsrate zwischen 0 % und 7 %. Insgesamt lässt sich nach 12 Monaten kein Gruppenunterschied zwischen einer Behandlung mit einem DEB und einer Behandlung mit einem Standardballon zeigen ($OR=0,89$; 95%-KI: 0,18 – 4,41) (Abbildung 36). Dabei gehen die Studienergebnisse der niedrig verzerrten PACUBA-Studie nicht in die Analyse ein, da der Studie aufgrund von 0 Todesfällen kein Gewicht beigemessen wird.

Ergebnisse zur Mortalität nach einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten liegen nur aus der potentiell hochverzerrten ISAR-PEBIS-Studie vor. Es gehen 36 Patientinnen und Patienten aus dem DEB-Arm und 34 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Analyse ein. Dabei ist kein Gruppenunterschied nachweisbar ($OR=7,21$; 95%-KI: 0,36 – 144,95) (Abbildung 37).

Auch in dieser Studie ist zu sehen, dass sich die Ergebnisse zwischen der Nachbeobachtungszeit von 12 zu 24 Monaten tendentiell zu Ungunsten des DEB entwickeln. Da es sich allerdings nur um die Ergebnisse einer hochverzerrten Studie handelt, lassen sich hieraus keine belastbaren Rückschlüsse ziehen.

Insgesamt zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballons hinsichtlich der Mortalität.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien“

Zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 12 Monaten liegen die Studienergebnisse aus beiden Studien vor. Dabei wurde das Verzerrungspotential von einer dieser Studien (BIOLUX P-II) als niedrig bewertet. In den Studien wurden 84 Patientinnen und Patienten mit einem DEB und 81 Patientinnen und Patienten mit der Kontrollintervention behandelt.

Die Ergebnisse nach 12 Monaten zeigen keine Heterogenität zwischen den Studienergebnissen ($p=0,31$). Die Todesrate liegt in den DEB-Armen zwischen 9 % und 13 %. In den Kontrollarmen liegt die Mortalitätsrate zwischen 6 % und 22 %. Insgesamt lässt sich nach 12 Monaten kein Gruppenunterschied zwischen einer Behandlung mit einem DEB und einer Behandlung mit einem Standardballon zeigen (OR=0,68; 95%-KI: 0,25 – 1,83) (Abbildung 38).

Ergebnisse zu einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten liegen nicht vor.

Insgesamt zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballons hinsichtlich der Mortalität.

Tabelle 20: Ergebnisse der Einzelstudien zur Mortalität

Studie Follow-up- Zeitpunkt	DEB N	DEB pAVK-Kranke mit Ereignis- sen N (%)	Kontrolle N	Kontrolle pAVK-Kranke mit Ereignis- sen N (%)	p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I						hoch
6 Monate	k.A.	0 (0)	27 ^a	1 (4)	1	
12 Monate	30 ^b	0 (0)	30 ^b	2 (8)	0,492	
DEBATE-SFA						niedrig
12 Monate	53 ^b	2 (4)	51 ^b	1 (2)	1,000 ^c	
IN.PACT SFA						hoch
12 Monate	207 ^a	4 (2)	107 ^a	0 (0)	0,93	
24 Monate	198 ^a	16 (8)	106 ^a	1 (1)	0,008	
36 Monate	197 ^a	21 (11)	103 ^a	2 (2)	0,006	
48 Monate ^e	192 ^a	25 (13) ^g	103	7 (7) ^g	0,116	
60 Monate	184 ^a	29 (16)	104 ^a	10 (10)	0,156	
LEVANT I						
12 Monate	45 ^a	2 (4) ^d	42 ^a	4 (10)	0,423 ^c	
24 Monate	42 ^a	4 (10) ^d	41 ^a	5 (12)	0,738 ^c	
LEVANT II						hoch
12 Monate	290 ^a	7 (2)	144 ^a	4 (3)	0,82	
24 Monate ^e	285 ^a	19 (7) ^g	146 ^a	8 (5) ^g	k.A.	
36 Monate ^e	277 ^a	28 (10) ^g	140 ^a	9 (6) ^g	k.A.	
48 Monate ^e	272 ^a	44 (16) ^g	140 ^a	13 (9) ^g	k.A.	
60 Monate ^e	266 ^a	54 (20) ^g	137 ^a	17 (12) ^g	k.A.	
PACIFIER ^f						
12 Monate	39 ^a	0 (0)	40 ^a	3 (8)	0,24	
Freeway						hoch
12 Monate	90 ^a	1 (1)	81 ^a	2 (2)	k.A.	
ISAR-STATH						hoch
24 Monate	48 ^b	3 (8)	52 ^b	1 (3)	k.A.	
Ranger SFA						niedrig
12 Monate	71 ^b	2 (3) ^f	34 ^b	1 (3) ^g	k.A.	
IN.PACT SFA Japan						hoch
12 Monate	68 ^{a,b}	0 (0)	32 ^{a,b}	0 (0)	k.A.	
24 Monate	66 ^a	4 (6)	29 ^a	1 (3)	1.0	
36 Monate ^e	65 ^a	4 (6) ^g	29 ^a	2 (7) ^g	k.A.	
CONSE- QUENT						hoch
12 Monate	71 ^{a,g}	2 (3)	71 ^{a,g}	1 (1)	0,585	
24 Monate	70 ^a	2 (3)	65 ^a	1 (2)	0,604	
ILLUME- NATE EU						hoch
12 Monate	215 ^a	6 (3)	66 ^a	1 (2)	1,000	
24 Monate	199 ^a	13 (7)	59 ^a	3 (5)	1	
36 Monate ^e	174 ^a	18 (10) ^g	49 ^a	5 (10) ^g	k.A.	

ILLUMINATE Pivotal						hoch
12 Monate	192 ^a	5 ^f (3)	96 ^a	2 ^f (2)	>0,999	
24 Monate ^e	185 ^a	13 (7) ^g	95 ^a	7 (7) ^g	k.A.	
36 Monate ^e	156 ^a	17 (11) ^g	77 ^a	10 (6) ^g	k.A.	
RAPID						hoch
12 Monate	80 ^b	1 (1) ^f	80 ^b	2 (3) ^g	KM: 0,483	
24 Monate	80 ^b	3 (4) ^f	80 ^b	4 (5) ^g		
Effpac						hoch
12 Monate	85 ^b	1 (1)	86 ^b	2 (2)	k.A.	
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR						hoch
12 Monate	47 ^a	2 (4)	44	3 (7) ^a	0,591	
ISAR-PEBIS						hoch
12 Monate	36 ^b	1 (3) ^g	34 ^b	0 (0) ^g	k.A.	
24 Monate	36 ^b	3 (8) ^g	34 ^b	0 (0) ^g	0,24	
PACUBA						niedrig
12 Monate ^h	35 ^b	0	39 ^b	0	k.A.	
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II						niedrig
12 Monate	36 ^b	3 ⁱ (9)	36 ^b	2 (6)	0,575	
Haddad						hoch
12 Monate	48 ^b	6 (13)	45 ^b	10 (22)	k.A.	

a: Angabe bezieht sich jeweils auf Anzahl der nachbeobachteten Patientinnen und Patienten.

b: Angabe bezieht sich jeweils auf Anzahl an Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn.

c: Eigene Berechnung mittels Fisher-Test

d: Bei 1 Person traten sowohl das Ereignis Amputation als auch das Ereignis Tod auf.

e: Angaben stammen aus einem FDA-Bericht.

f: Falls dasselbe Individuum 2x in die Studie eingeschlossen wurde (z. B. wegen einer im Verlauf der Studie auftretenden Stenose im kontralateralen Bein), wurden nur Ergebnisse des 1. Einschlusses ausgewertet.

g: Eigene Berechnung

h: Ergebnisse durch Autorenanfrage ermittelt.

Meta-Analysen

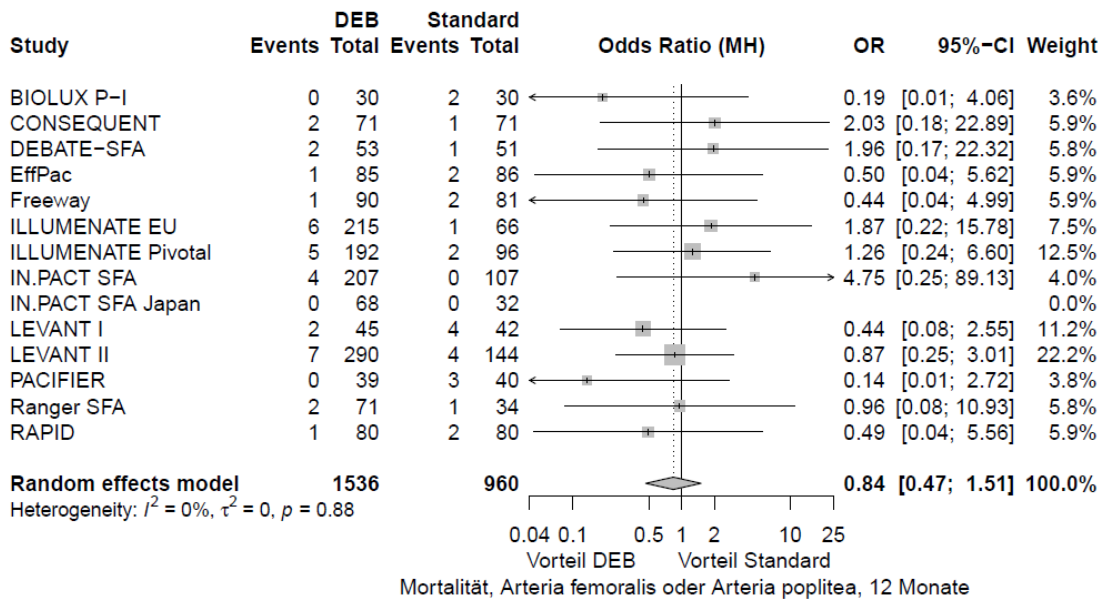
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Abbildung 30: Mortalitätsrate nach 12 Monaten

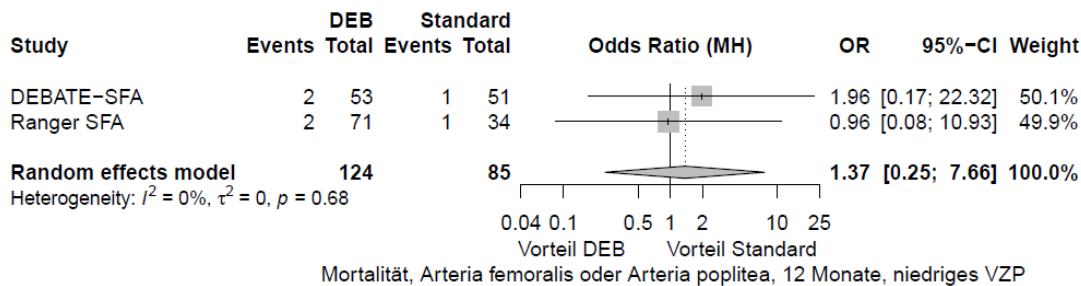


Abbildung 31: Mortalitätsrate nach 12 Monaten; niedrig verzerrte Studien

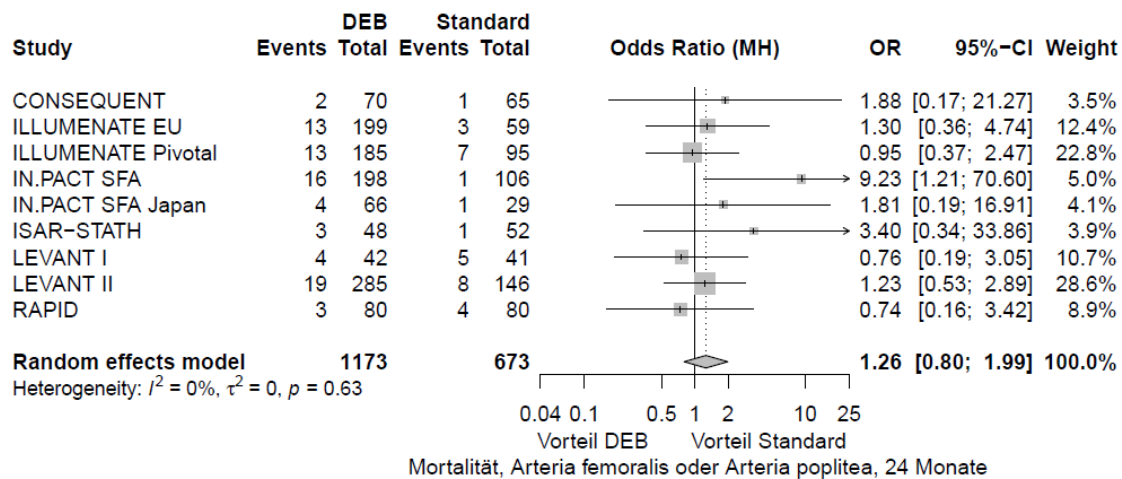


Abbildung 32: Mortalitätsrate nach 24 Monaten

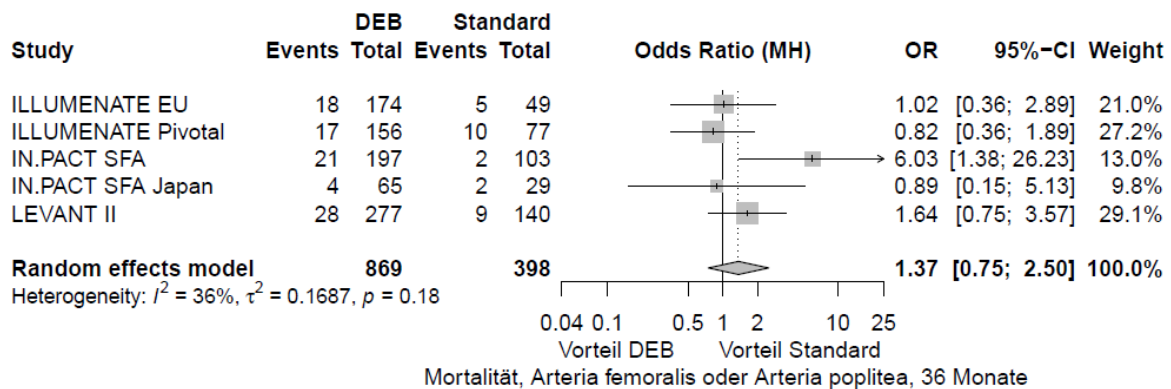


Abbildung 33: Mortalitätsrate nach 36 Monaten

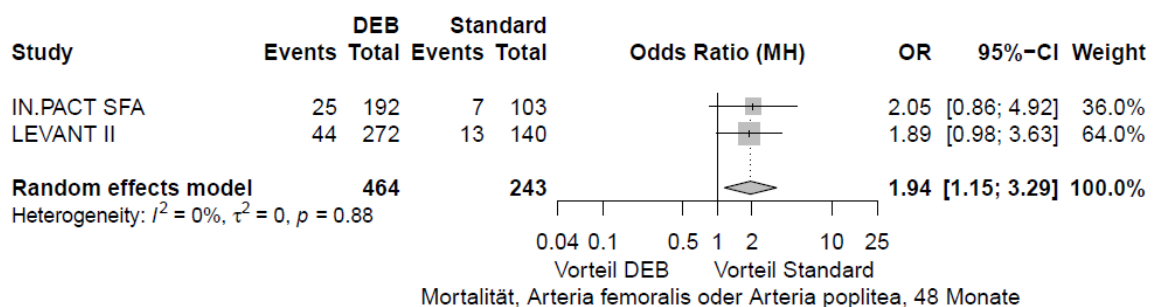


Abbildung 34: Mortalitätsrate nach 48 Monaten

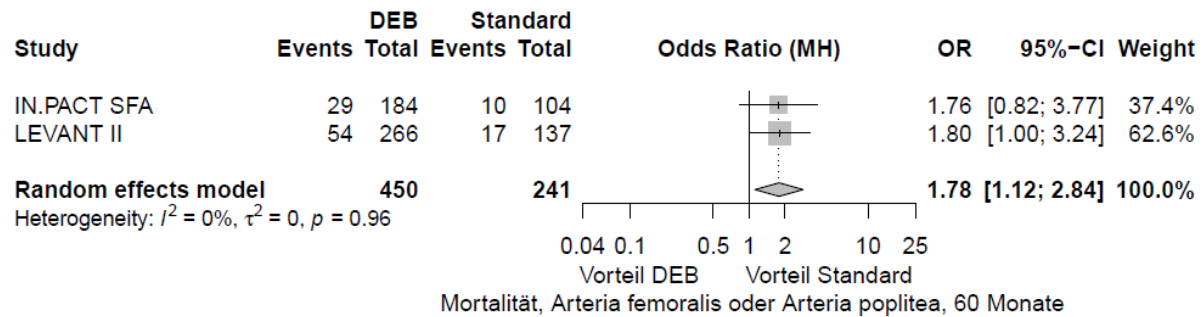


Abbildung 35: Mortalitätsrate nach 60 Monaten

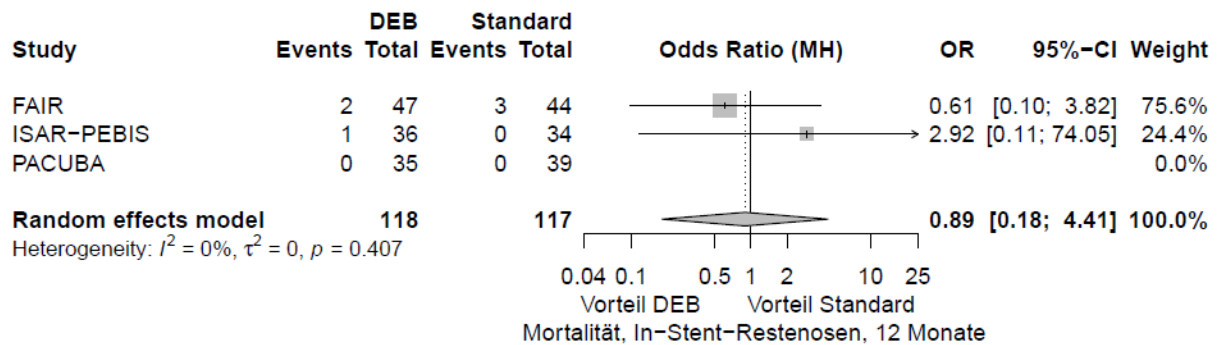
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Abbildung 36: Mortalitätsrate nach 12 Monaten

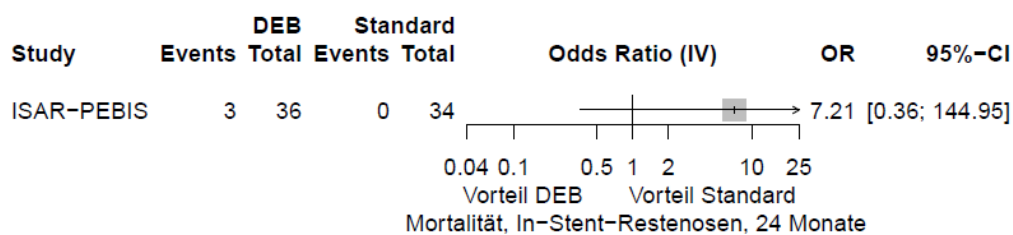
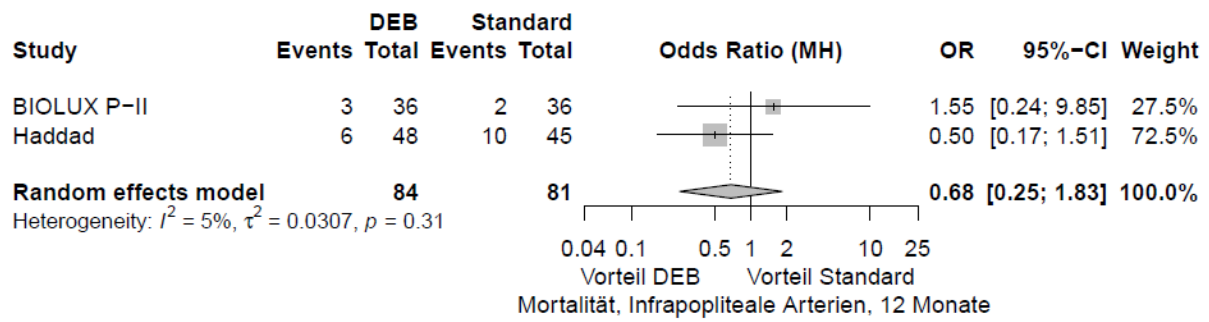


Abbildung 37: Mortalitätsrate nach 24 Monaten

De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien**Abbildung 38: Mortalitätsrate nach 12 Monaten**

4.6.7 Major Adverse Events (MAE)

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen Ergebnisse zum Endpunkt „Major Adverse Events“ (MAE) aus 9 der 15 eingeschlossenen Studien vor. In den Studien wurden verschiedene Definitionen des zusammengesetzten Endpunktes (compositive end-point) MAE verwendet; diese sind in Tabelle 21 dargestellt.

Die Definitionen unterscheiden sich zwar, sind aber dennoch recht ähnlich. Alle umfassen die Komponenten Tod, Amputation und Revaskularisation, einige zusätzlich noch die Komponente Thrombose. Eine Ausnahme bildet die Freeway-Studie, in der Revaskularisationen nicht Teil der MAE-Definition sind.

Für alle hier verwendeten Definitionen wird der Endpunkt MAE als patientenrelevant bewertet.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen keine Ergebnisse zum Endpunkt MAE vor.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen Ergebnisse zum Endpunkt MAE aus der BIOLUX P-II-Studie vor. Der Endpunkt MAE wird in dieser Studie als das Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert: Tod, Majoramputation am Zielbein, Thrombose in Zielläsion, TVR. Diese Definition des Endpunktes MAE wird als patientenrelevant bewertet.

Tabelle 21: Definitionen des Endpunktes MAE in den eingeschlossenen Studien

Studie	Definition MAE
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea	
BIOLUX P-I	Mit Produkt in Verbindung gebrachter Tod oder Amputation, Thrombose in Zielläsion, CD-TLR
DEBATE-SFA	—
INPACT.SFA	Tod, Majoramputation am Zielbein, Thrombose, CD-TVR
LEVANT I	Tod, Amputation, Thrombose in Zielläsion, Reintervention
LEVANT II	Zielbein-assoziiertes Tod, Tod innerhalb von 30 Tagen, Amputation am Zielbein, Revaskularisation am Zielbein
PACIFIER	Tod, Amputation am Studienbein, TLR
Ranger SFA	—
ISAR-STATH	—
Freeway	Tod, interventionsassoziierte Amputation, Thrombose der Zielläsion
IN.PACT SFA Japan	Tod, CD-TVR, Major Amputation am Zielbein, Thrombose an der Zielläsion
CONSEQUENT	—
ILLUMINATE EU	kardiovaskulärer Tod, Amputation am Zielbein, CD-TLR
ILLUMINATE Pivotal	kardiovaskulärer Tod, Amputation am Zielbein, CD-TLR
RAPID	—
EffPac	—

In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea	
FAIR	—
ISAR-PEBIS	—
PACUBA	—
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien	
BIOLUX P-II	Tod, Majoramputation am Zielbein, Thrombose in Zielläsion, TVR
Haddad	—

— : Keine Ergebnisse zum Endpunkt MAE berichtet

CD-TLR: Klinisch indizierte Revaskularisation an der Zielläsion

CD-TVR: Klinisch indizierte Revaskularisation am Zielgefäß

4.6.7.1 Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zum Endpunkt MAE aus 9 der 15 eingeschlossenen Studien vor. Nur in einer Studie (LEVANT I) ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu beurteilen, siehe Tabelle 22. Für alle anderen 8 Studien wurde das Verzerrungspotential als hoch bewertet.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen keine Ergebnisse zum Endpunkt MAE vor.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen Ergebnisse zum Endpunkt MAE aus der BIOLUX P-II-Studie vor. Das Verzerrungspotential dieser Studie wird als niedrig bewertet.

Tabelle 22: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt MAE

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges Verzerrungspotential	Insgesamt
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
DEBATE SFA	Endpunkt nicht berichtet (nur „in-hospital“)					
IN.PACT SFA	niedrig	ja	12 Monate nein 36 Monate nein 60 Monate nein	ja	ja	hoch
LEVANT I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LEVANT II	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
PACIFIER	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Ranger SFA	Endpunkt nicht berichtet					
ISAR-STATH	Endpunkt nicht berichtet					
Freeway	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
IN.PACT SFA Japan	hoch	ja	12 Monate Nicht berichtet 24 Monate ja	ja	ja	hoch
CONSEQUENT	Endpunkt nicht berichtet					
ILLUMINATE EU	niedrig	ja	12 Monate nein	ja	ja	hoch

Studie	Verzerrungs- potential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunab- hängige Be- richterstat- tung	Kein sonsti- ges Verzer- rungspoten- tial	Insgesamt
			24 Monate nein			
ILLUME- NATE Pivotal	hoch	ja	ja	ja	unklar ^a	hoch
RAPID	Endpunkt nicht berichtet					
EffPac	Endpunkt nicht berichtet					
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR	Endpunkt nicht berichtet					
ISAR-PEBIS	Endpunkt nicht berichtet					
PACUBA	Endpunkt nicht berichtet					
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Haddad	Endpunkt nicht berichtet					

a: In die MAE-Rate gehen nur kardiovaskulär Todesfälle (3 im DEB-Arm und 2 im Kontrollarm) ein; weitere Todesfälle (Todesfälle total im DEB-Arm N=5; Todesfälle total im Kontrollarm N=2) werden für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt.

4.6.7.2 Ergebnisse

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen für 7 der 15 Studien 12-Monats-Ergebnisse zum zusammengesetzten Endpunkt MAE vor, für 4 Studien 24-Monats-Ergebnisse.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen keine Ergebnisse zum Endpunkt MAE vor.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen aus der BIOLUX P-II-Studie 12-Monats-Ergebnisse zum Endpunkt MAE vor.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 23 dargestellt. Nachfolgend werden die Ergebnisse separat für die 3 Indikationsgebiete beschrieben. Die zugrundeliegende Meta-Analyse findet sich in Abbildung 39 bis Abbildung 42.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Die metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse zum Endpunkt MAE nach 12 Monaten schließt die Ergebnisse von sieben Studien mit insgesamt 1050 Patientinnen und Patienten in den DEB-Armen und 558 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarmen ein. Alle Studien weisen ein hohes Verzerrungspotential auf.

Die Studienergebnisse weisen eine signifikante Heterogenität auf ($p = 0,10$). Allerdings sind die Ergebnisse aller 7 Studien deutlich gleichgerichtet; die Ergebnisse von 3 der 7 Studien zeigen einen signifikanten Vorteil der DEB-Gruppe. Die Freeway-Studie, in der Revaskularisationen in der Definition der

MAE nicht berücksichtigt wurde, weist entsprechend im Vergleich mit den anderen Studien eine sehr niedrige Ereignisrate auf. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen keinen Gruppenunterschied (OR=0,40; 95%-KI: 0,26 – 0,62) (Abbildung 39).

Die metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse zum Endpunkt MAE nach 24 Monaten schließt die Ergebnisse von vier Studien mit insgesamt 506 Patientinnen und Patienten in den DEB-Armen und 247 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarmen ein. Nur eine Studie (LEVANT I) weist ein niedriges Verzerrungspotential auf.

Die Meta-Analyse zeigt einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil der DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon (OR=0,51; 95%-KI: 0,36 – 0,72). Heterogenität zwischen den Studien konnte nicht festgestellt werden (p= 0,56) (Abbildung 40).

Das Ergebnis der einzigen niedrigverzerrten Studie (LEVANT I) zeigt keinen Gruppenunterschied zwischen einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon (OR=0,74; 95%-KI: 0,33 – 1,63) (Abbildung 41).

Aus der IN.PACT SFA-Studie liegen zudem 60-Monats-Ergebnisse vor. Nach 60 Monaten traten im DEB-Arm bei 42,9 % der Patientinnen und Patienten MAE ein und im Kontrollarm bei 48,1 % der Patientinnen und Patienten (p=0,459) (s. Tabelle 23).

Insgesamt zeigt sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil der DEB-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Standardballons hinsichtlich des Auftretens von „Major Adverse Events“ (MAE) in den ersten 12 bzw. 24 Monaten. Allerdings basiert dieses Ergebnis auf nur 7 bzw. 4 der 15 eingeschlossenen Studien, wobei nur eine Studie niedrigverzerrt ist. Die niedrigverzerrte Studie kann den signifikanten Vorteil nicht bestätigen, auch wenn der beobachtete Effekt in Richtung eines Vorteils zeigt. Insgesamt werden die Ergebnisse zum Endpunkt MAE durch die vorgenommenen Revaskularisationen dominiert.

Indikationsgebiet „In-Stent Restenosen in der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor, siehe Tabelle 23.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien“

In der einzigen eingeschlossenen Studie, der BIOLUX P II-Studie, wurde hinsichtlich des Auftretens von „Major Adverse Events“ (MAE) in den ersten 12 Monaten kein Gruppenunterschied zwischen einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon beobachtet (OR=0,89; 95%-KI: 0,34 – 2,31), (Abbildung 42). Die Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf. 24-Monats-Ergebnisse liegen nicht vor.

Tabelle 23: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt MAE

Studie	DEB	DEB	Kontrolle	Kontrolle	p-Wert	Verzer- rungspoten- tial
Endpunkt	N	pAVK-	N	pAVK-Kranke		
Follow-up- Zeitpunkt		Kranke mit Ereignissen N (%)		mit Ereignis- sen N (%)		
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I						hoch
12 Monate	30 ^a	5 (19)	30 ^a	10 (42)	0,139	
DEBATE-SFA	Nicht berichtet					
IN.PACT SFA						hoch
12 Monate	207 ^{b,c}	13 ^d (6) ^c	107 ^{b,c}	26 ^d (24) ^c	k.A.	
24 Monate	198 ^b	38 (19)	106 ^b	33 (31)	<0,023	
36 Monate	197 ^b	55 (28)	103 ^b	39 (38)	0,089	
48 Monate	Nicht berichtet					
60 Monate	184 ^b	79 (43)	104 ^b	50 (48)	0,459	
LEVANT I						niedrig
24 Monate	49 ^a	19 (39)	52 ^a	24 (46)	0,45	
LEVANT II						hoch
12 Monate	286 ^b	46 (16)	143 ^b	30 (21)	Test auf Nicht- Unterlegenheit: 0,005 Test auf Unter- schied (Fisher- Test, eigene Be- rechnung): 0,228	
PACIFIER ^e						hoch
12 Monate	39 ^b	3 (8)	40 ^b	13 (33)	0,01	
Ranger SFA	Nicht berichtet					
ISAR-STATH Freeway	Nicht berichtet					
12 Monate	90 ^b	2 ^d (2)	81 ^b	3 ^d (4)	k.A.	hoch
IN.PACT SFA Japan						hoch
24 Monate	66 ^b	10 (15)	29 ^b	7 (24)	0,384	
CONSE- QUENT	Nicht berichtet					
ILLUMINATE EU						hoch
12 Monate	206 ^{b,d}	14 (7)	61 ^{b,d}	11 (18)	0,008	
24 Monate	193 ^b	27 (14)	60 ^b	19 (32)	0,002	
ILLUMINATE Pivotal						hoch
12 Monate	191 ^b	18 (9) ^f	96 ^b	17 (18)	0,043	
RAPID	Nicht berichtet					
EffPac	Nicht berichtet					
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR	Nicht berichtet					
ISAR-PEBIS	Nicht berichtet					
PACUBA	Nicht berichtet					

Studie	DEB	DEB	Kontrolle	Kontrolle	p-Wert	Verzer- rungspoten- tial
Endpunkt	N	pAVK- Kranke mit Ereignissen N (%)	N	pAVK-Kranke mit Ereignis- sen N (%)		
Follow-up- Zeitpunkt						
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II						niedrig
12 Monate	36 ^a	13 (41)	36 ^a	14 (39)	0,957	
Haddad	Nicht berichtet					

a: Angabe bezieht sich jeweils auf Anzahl an Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn.

s: Angabe bezieht sich jeweils auf Anzahl der nachbeobachteten Patientinnen und Patient.

c: Daten wurden dem Registereintrag bei ClinicalTrials.gov entnommen.

d: Eigene Berechnung

e: Falls dieselbe Person 2x in die Studie eingeschlossen wurde (z. B. wegen einer im Verlauf der Studie auftretenden Stenose im kontralateralen Bein), wurden nur Ergebnisse des 1. Einschlusses ausgewertet.

f: In der Definition des Endpunktes MAE werden nur kardiovaskuläre Todesfälle berücksichtigt; Patientinnen und Patienten, die an anderen Ursachen verstarben, gehen nicht in die Analyse der Publikation ein. Da dies für den Endpunkt MAE nicht sachgerecht ist, werden in der meta-analytischen Zusammenstellung auch diese Patientinnen und Patienten berücksichtigt (Gesamt mortalität im DEB-Arm (N=5); Gesamt mortalität im Kontroll-Arm (N=2)). Dies führt zu einer Erhöhung der Anzahl Patientinnen und Patienten im DEB-Arm (auf 192 Patientinnen und Patienten mit 20 MAEs) in der Meta-Analyse.

Meta-Analyse

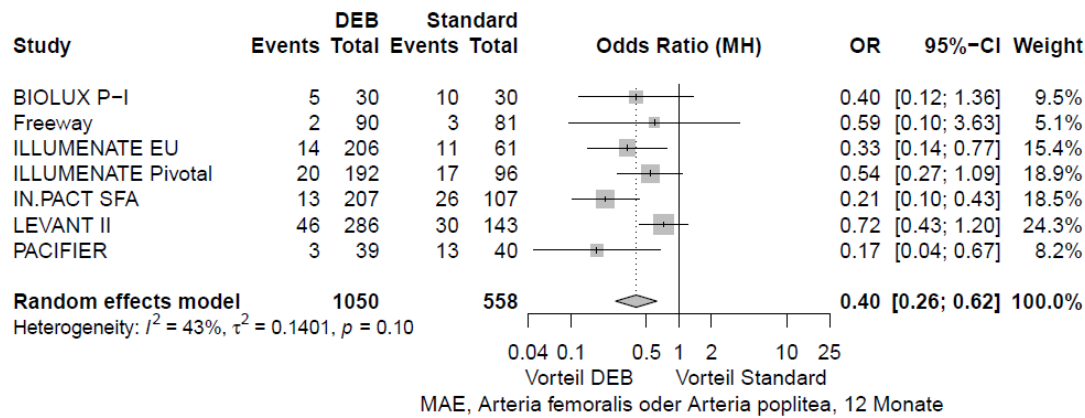
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Abbildung 39: MAE-Rate nach 12 Monaten

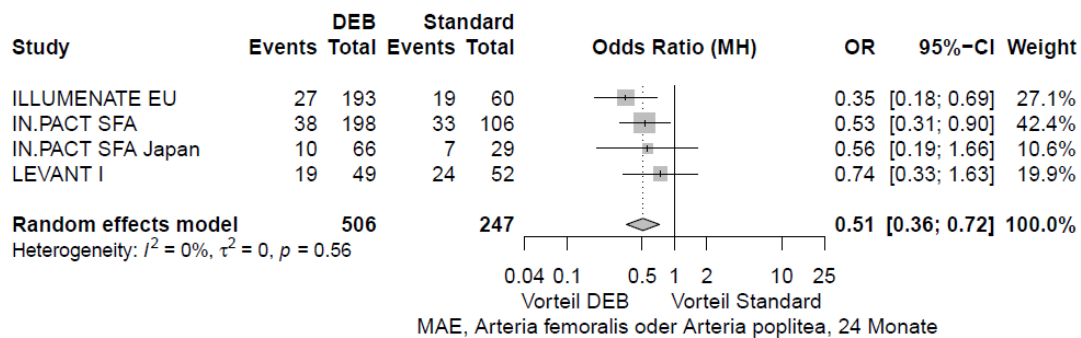


Abbildung 40: MAE-Rate nach 24 Monaten

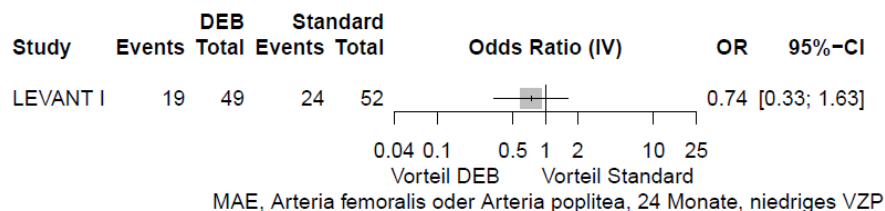


Abbildung 41: MAE-Rate nach 24 Monaten; Studie mit niedrigem Verzerrungspotential

De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien

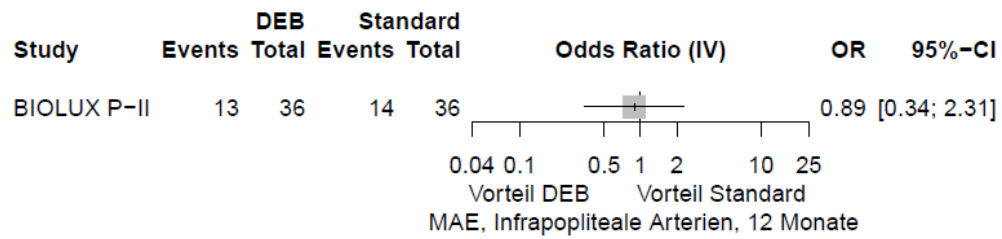


Abbildung 42: MAE-Rate nach 12 Monaten

4.6.8 Rutherford-Klassifikation

4.6.8.1 Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen auswertbare Ergebnisse zum Endpunkt Rutherford-Klassifikation aus 11 der 15 eingeschlossenen Studien vor; die Ergebnisse von zwei weiteren Studien können aufgrund von $\geq 30\%$ fehlender Werte bzw. einer Differenz des Nichtberücksichtigungsanteils zwischen den Behandlungsgruppen von $> 15\%$ nicht sinnvoll ausgewertet werden. Das Verzerrungspotential wurde für alle Studien als hoch bewertet, siehe Tabelle 24.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen auswertbare Ergebnisse zum Endpunkt Rutherford-Klassifikation aus der FAIR-Studie vor. Das Verzerrungspotential dieser Studie wurde als hoch bewertet. Die Ergebnisse der PACUBA-Studie können aufgrund $\geq 30\%$ fehlender Werte nicht sinnvoll ausgewertet werden.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen keine auswertbaren Ergebnisse zum Endpunkt Rutherford-Klassifikation vor. Die Ergebnisse der BIOLUX P-II-Studie können aufgrund $\geq 30\%$ fehlender Werte nicht sinnvoll ausgewertet werden.

Tabelle 24: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Rutherford-Klassifikation

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges Verzerrungspotential	Insgesamt
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
DEBATE SFA	niedrig	ja	ja	nein ^a	ja ^b	hoch
IN.PACT SFA	Endpunkt nicht berichtet					
LEVANT I	keine verwertbaren Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet ^c					
LEVANT II	hoch	ja	nein ^d	ja	ja	hoch
PACIFIER	keine verwertbaren Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet ^e					
Ranger SFA	niedrig	nein	nein ^f	ja	ja	hoch
ISAR-STATH	hoch	nein	nein ^g	ja	ja	hoch
Freeway	hoch	nein	nein	nein	ja	hoch
IN.PACT SFA Japan	Endpunkt nicht berichtet					
CONSEQUENT	hoch	nein	12 Monate nein 24 Monate nein	Ja ^h	ja	hoch
ILLUMINATE EU	niedrig	nein	12 Monate nein ^f 24 Monate nein ^f	ja	ja	hoch

Studie	Verzerrungs- potential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunab- hängige Be- richterstat- tung	Kein sonsti- ges Verzer- rungspoten- tial	Insgesamt
ILLUME- NATE Pivotal	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
RAPID	hoch	ja	12 Monate nein ⁱ 24 Monate nein ⁱ	nein ^j	Ja	hoch
EffPac	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
ISAR-PEBIS	Endpunkt nicht berichtet					
PACUBA	keine verwertbaren Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet ^k					
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II	keine verwertbaren Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet ^k					
Haddad	Endpunkt nicht berichtet					

- a: Im Ergebnisteil dargestellte Auswertungsstrategie wird im Methodenteil nicht erklärt. Dabei handelt es sich bei dem gewählten Response-Kriterium „Verbesserung um mindestens 2 Kategorien“ um ein im Vergleich mit den anderen Studien ungewöhnliches Responsekriterium, das in keiner anderen Studie Anwendung findet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieses Kriterium gewählt wurde, da sich hier ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zeigt.
- b: Die Analyse erfolgte Läsions- bzw. Bein-bezogen und nicht personenbezogen. Angesichts des beobachteten großen Effektes (82% vs. 55%) und angesichts der Tatsache, dass in der DEB-Gruppe 2 Patientinnen oder Patienten doppelt (mit beiden Beinen) und in der Kontrollgruppe 3 Patientinnen oder Patienten doppelt vorkommen, wird der Einfluss der Läsions- bzw. Bein-bezogenen Analyse als vernachlässigbar bewertet (eigene Worst-case-Analyse).
- c: Anteil nichtberücksichtigter Patienten unterscheidet sich zwischen den Studienarmen >15%.
- d: Gemäß Registereintrag bei ClinicalTrials.gov
- e: Es werde nur 6-Monats-Daten berichtet.
- f: Durch Autorenanfrage geklärt.
- g: Klinische Nachverfolgung nach 24 Monaten nur in 74% der Studienteilnehmer durchgeführt; es bleibt unklar, wie sich die fehlenden Studienteilnehmer auf die für diese Fragestellung relevanten Studienarme bzw. den nicht relevanten Studienarm verteilen.
- h: Es war geplant, die Änderung der Rutherford-Kategorie darzustellen; dies wurde bei den 24-Monats-Ergebnissen berichtet, bei der 12-Monats-Ergebnissen nicht (Darstellung der Endwerte).
- i: Es ist nicht ersichtlich, wie viele Patientinnen und Patienten zu den Follow-up-Visiten erschienen und in die Analyse eingingen.
- j: Die Ergebnisdarstellung in den Studienpublikationen weicht von der präspezifizierten Darstellungsmethodik ab. In der Studienpublikation wird die mittlere Veränderung zu Baseline berichtet, geplant war eine Darstellung der Verteilung der Patientinnen und Patienten über die Rutherford-Kategorien hinweg (Studienprotokoll).
- k: Anteil nicht berücksichtigter Patienten ≥30%

4.6.8.2 Ergebnisse

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen aus 11 der 15 Studien auswertbare Ergebnisse zur Rutherford-Klassifikation vor. Die Ergebnisse von einer weiteren Studie (LEVANT I) ist aufgrund einer Differenz des Nichtberücksichtigungsanteils zwischen den Behandlungsgruppen von >15 % nicht sinnvoll auswertbar. Für 10 der 11 Studien mit auswertbaren Ergebnissen liegen 12-Monats-Ergebnisse und für 3 Studien liegen 24-Monats-Ergebnisse vor.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen auswertbare Ergebnisse zur Rutherford-Klassifikation nur aus der FAIR-Studie zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt von 12 Monaten vor. Die Ergebnisse der PACUBA-Studie können aufgrund ≥ 30 % fehlender Werte nicht sinnvoll ausgewertet werden.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen keine auswertbaren Ergebnisse zum Endpunkt Rutherford-Klassifikation vor. Die Ergebnisse der BIOLUX P-II-Studie können aufgrund ≥ 30 % fehlender Werte nicht sinnvoll ausgewertet werden.

Nachfolgend werden die Ergebnisse separat für die 3 Indikationsgebiete in Tabelle 25 dargestellt. Die zugrundeliegenden Meta-Analysen finden sich in Abbildung 43 bis Abbildung 47.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen in der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Für 10 der 15 eingeschlossenen Studien liegen 12-Monats-Ergebnisse zur (Veränderung der) Rutherford-Kategorie vor.

In 8 Studien (LEVANT II, CONSEQUENT, ILLUMENATE EU, ILLUMENATE Pivotal, RAPID, EffPac, Freeway, Ranger SFA) wird die Veränderung der Rutherford-Kategorie zwischen Baseline und 12 Monaten bzw. der Endwert nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten als *stetige* Variable (Mittelwert und Standardabweichung pro Gruppe) berichtet. Alle diese Studien weisen ein hohes Verzerrungspotential auf. Die Ergebnisse dieser Studien können metaanalytisch zusammengefasst werden. Dabei werden 982 Patientinnen und Patienten aus den DEB-Armen und 600 Patientinnen und Patienten aus den Kontrollarmen in der Analyse berücksichtigt. Zwischen den Studienergebnissen kann kein Heterogenität gezeigt werden ($p=0,25$). Insgesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon (MWD: -0,24; 95%-KI: -0,37 – -0,10) (Abbildung 43). Es ergibt sich hier allerdings eine statistische Unsicherheit: Die Rutherford-Skala besteht nur aus 7 Kategorien (0-6). Damit ist die Normalverteilungs-Annahme, die Voraussetzung für Mittelwert-Auswertungen ist, nicht gegeben. Nicht-parametrische Analysen (z. B. Rang-basiert) wären hier eher adäquat, wurden jedoch in keiner der Studien berichtet.

In sieben der Studien wird die Veränderung der Rutherford-Kategorie gegenüber Baseline als *dichotome* Variable (Verbesserung um mindestens eine Kategorie (ja/nein) bzw. Verbesserung um mindestens 2 Kategorien (ja/nein)) berichtet. In die meta-analytische Auswertung gehen 610 Patientinnen und Patienten aus den DEB-Armen und 349 Patientinnen und Patienten aus den Kontrollarmen ein, dabei wird sich auf die sechs Studien beschränkt, die eine Verbesserung um mindestens 1 Rutherford-Kategorie berichten. Alle Studien bis auf BIOLUX P-I berichten den Endpunkt Rutherford-Kategorie auch als stetige Variable und gehen somit in die bereits beschriebene Analyse ein. Alle Studien weisen

ein hohes Verzerrungspotential auf. In der Meta-Analyse zeigte sich Heterogenität ($p=0,18$). Im Gegensatz zu den anderen Studien zeigt sich in der Freeway-Studie ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten der DEB-Behandlung mit einem Effektschätzer, der deutlich von dem der anderen Studien abweicht. Über alle Studien hinweg kann ein numerischer Trend zu Gunsten der DEB-Behandlung festgestellt werden (OR: 1,60; 95%-KI: 0,94 – 11,60) (Abbildung 44). Eine Sensitivitätsanalyse, in der die Ergebnisse der Freeway-Studie ausgeschlossen werden, ist deutlich homogener ($p=0,70$), kann diesen Trend jedoch nicht klar bestätigen (OR: 1,24; 95%-KI: 0,79 – 1,93) (Abbildung 45). Bezüglich der Heterogenität ist zusätzlich zu beachten, dass nicht alle Studien gleichgerichtete Effekte haben: Bei ILLUMENATE Pivotal liegt der Punktschätzer für OR bei 0,88.

Eine Studie (DEBATE-SFA), konnte nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden, da sie im Gegensatz zu den anderen Studien die Dichtomisierung „Verbesserung um mindestens 2 Kategorien“ verwendet hat. Das Ergebnis in dieser Studie war statistisch signifikant zu Gunsten der DEB-Behandlung ($p=0,02$). Jedoch muss hier beachtet werden, dass diese Analyse im Planungs-Teil der Publikation nicht erwähnt wurde. Insbesondere aufgrund der ungewöhnlichen Dichotomisierung ist hier eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung denkbar, so dass diese statistische Signifikanz mit einigem Vorbehalt zu sehen ist.

Für die Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten liegen Ergebnisse aus drei Studien (ILLUMENATE EU, ISAR-STATH, RAPID) vor, die die Veränderung der Rutherford-Kategorie zwischen Baseline und 12 als *stetige* Variable (Mittelwert und Standardabweichung pro Gruppe) berichten. Alle diese Studien weisen ein hohes Verzerrungspotential auf. Die Ergebnisse dieser Studien können metaanalytisch zusammengefasst werden. Dabei werden 280 Patientinnen und Patienten aus den DEB-Armen und 164 Patientinnen und Patienten aus den Kontrollarmen in der Analyse berücksichtigt. Zwischen den Studienergebnissen kann keine Heterogenität festgestellt werden ($p=0,90$). Insgesamt lässt sich kein Gruppenunterschied feststellen (MWD: -0,04; 95%-KI: -0,27 – 0,18) (Abbildung 46). Die bereits erwähnte Verletzung der Normalverteilungs-Annahme bei der Rutherford-Skala erhöht auch hier die Unsicherheit der Analyse.

Für die ILLUMENATE EU-Studie liegen zudem Auswertungen zur Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 1 Rutherford-Kategorie vor. Die Ergebnisse zeigen keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR=1,28; 95%-KI: 0,53 – 3,06) (Abbildung 47).

Hinsichtlich des Endpunktes Rutherford-Kategorie zeigt eine der Analysen nach 12 Monaten einen statistisch signifikanten Vorteil einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon. Diese Analyse ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet und schließt ausschließlich Studien mit hohem Verzerrungspotential ein. Eine weitere Analyse zu den 12-Monats-Ergebnissen, in die weniger Studien und Patientinnen und Patienten eingehen, kann diesen Vorteil allerdings nicht eindeutig bestätigen. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten lässt sich schließlich kein Gruppenunterschied mehr erkennen. Allerdings konnten für diese Auswertung nur drei potentiell hochverzerrte Studien eingeschlossen werden.

Indikationsgebiet „In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

In der einzigen eingeschlossenen Studie mit berichteten Ergebnissen, der FAIR-Studie, wurde hinsichtlich des Endpunktes „Verbesserung um mindestens eine Rutherford-Kategorie zwischen Baseline und

12 Monaten ohne Notwendigkeit einer TLR“ ein signifikanter Vorteil des DEB gegenüber dem Standardballon beobachtet (78 % vs. 52 %; $p=0,015$), siehe Tabelle 25. Das Ergebnis ist jedoch potentiell hochverzerrt. Zudem ist der Endpunkt durch den Zusatz „... ohne Notwendigkeit einer TLR“ hier schwer zu interpretieren.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien“

Es liegen keine Ergebnisse vor.

Tabelle 25: Ergebnisse der Einzelstudien zur Rutherford-Klassifikation

Studie	DEB	DEB	Kontrolle	Kontrolle	p-Wert	Verzer-
Endpunkt	Anteil nach-	Ergebnis	Anteil	Ergebnis		rungs-
Follow-up-	beobachte-		nachbe-			poten-
Zeitpunkt	ter Perso-		obachteter			tial
	nen (%)		Personen			
			(%)			
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I						hoch
<u>Verbesserung um mindestens 1 Kategorie</u>						
12 Monate	25 ^a	18 ^a (72%)	23 ^b	15 ^a (65,2%)	0,846	
DEBATE-SFA						hoch
<u>Verbesserung um mindestens 2 Kategorien</u>						
12 Monate	55/55 (Läsionen)	45/55 (82%)	55/55 (Läsionen)	30/55 (55%)	0,02	
IN.PACT SFA	Nicht berichtet					
LEVANT I	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
LEVANT II					Differenz	hoch
<u>Veränderung gegenüber Baseline</u>						
12 Monate	256 ^c	-1,9±1,1 ^d	131 ^e	-1,7±1,1	-0,2±1,1 (95%-KI: -0,4 – 0,0)	

Studie	DEB	DEB	Kontrolle	Kontrolle	p-Wert	Verzer-
Endpunkt	Anteil nach-	Ergebnis	Anteil	Ergebnis		run-
Follow-up-	beobachte-		nachbe-			run-
Zeitpunkt	ter Perso-		obachteter			poten-
	nen (%)		Personen			tial
			(%)			
PACIFIER	Endpunkt nicht berichtet (nur 6-Monats-Daten)					hoch
Ranger SFA						
Verteilung der Rutherfordkategorien ^b						
	Verteilung zu Baseline		Verteilung zu Baseline		0,308	
	N=71		N=33			
	0	0 (0)	0	0 (0)		
	1	1 (1,4)	1	0 (0)		
	2	32 (45,1)	2	13 (39,4)		
	3	38 (53,5)	3	18 (54,5)		
	4	0 (0)	4	2 (6,1)		
	5	0 (0)	5	0 (0)		
	6	(0)	6	(0)		
12 Monate	Verteilung zu Monat 12		Verteilung zu Monat 12		0,6383	hoch
	N=54		N=27			
	0	35 (62,5)	0	17 (63)		
	1	12 (21,4)	1	4 (15)		
	2	5 (8,9)	2	3 (11)		
	3	2 (3,6)	3	3 (11)		
	4	0 (0)	4	0 (0)		
	5	0 (0)	5	0 (0)		
	6	0 (0)	6	(0)		
Verbesserung um ≥ 1 Kategorie ^b						hoch
12 Monate	54/71 (76)	50/54 (93)	27/34 (79)	22/27 (81)		
MW(SD)	54/71(76)	0,519±0,669	27/34(79)	0,704±1,140		
ISAR-STATH						hoch
Veränderung						
24 Monate	36 ^f	-1,2±0,8	38 ^f	-1,2±0,9	k.A.	

Studie Endpunkt Follow-up- Zeitpunkt	DEB Anteil nach- beobachte- ter Perso- nen (%)	DEB Ergebnis	Kontrolle Anteil nachbe- obachteter Personen (%)	Kontrolle Ergebnis	p-Wert	Verzer- rungs- poten- tial
Freeway						hoch
Baseline	105/105 (100)		99/99 (100)		k.A.	
0		0%		0%		
1		0%		0%		
2		23,8%		25,3%		
3		69,5%		68,7%		
4		1,9%		1,0%		
5		4,8%		2,0%		
6		0%		0%		
Durchschnitt		2,88±0,66		2,72±0,65		
12 Monate	88/105 (84)		79/99 (80)		k.A.	
0						
1		79,5%		62,0%		
2		11,4%		12,7%		
3		5,7%		7,6%		
4		3,4%		15,2%		
5		0%		2,5%		
6		0%		0%		
Durchschnitt		0%		0%		
		0,33±0,47		0,84±1,23		
<u>Verbesserung um ≥ 1 Kategorie</u>						
12 Monate	88 (84)	84 ^a (95,5)	79 (80)	63 ^a (79,9)	0,003	

Studie	DEB	DEB	Kontrolle	Kontrolle	p-Wert	Verzer-
Endpunkt	Anteil nach-	Ergebnis	Anteil	Ergebnis		rungs-
Follow-up-	beobachte-		nachbe-			poten-
Zeitpunkt	ter Perso-		obachteter			tial
	nen (%)		Personen			
			(%)			
CONSE-						hoch
QUENT						
12 Mo-	69 (88)	50 (72,5)	64 (85)	37 (57,8)	0,076	
nate		mit Ru-		mit Ru-		
		therfordka-		therfordka-		
		tegorie 0/1		tegorie 0/1		
		19 (27,5)		27 (42,2)		
		mit Ru-		mit Ru-		
		therfordka-		therfordka-		
		tegorie 2-5		tegorie 2-5		
<u>Verände-</u>	70 (90)	-2,1 ±1,3	65 (87)	-1,7 ±1,3	0,088	
<u>run- zu Ba-</u>						
<u>seline</u>						
ILLUME-						hoch
NATE EU						
Veränderung zu BL – kategoriell ^b						
12 Monate	194 (87,4)		58 (80,6)			
Besser		173 (89,2%)		50 (86,2%)		
Gleich		17 (8,8%)		7 (12,1%)		
Schlechter		4 (2,1%)		1 (1,7%)		
24 Monate	180 (81,1)		53 (73,6)			
Besser		158 (87,8%)		45 (84,9%)		
Gleich		21 (11,7%)		8 (15,1%)		
Schlechter		1 (0,6%)		0 (0,0%)		
Veränderung zu Baseline						
12 Monate	194 (87,4)	-2,0±1,1	58 (80,6)	-1,9±1,2	Diff(95%-KI): -	
					0,1 (-0,5;0,2)	
24 Monate	180 (81,1)	-2,1±1,1	53 (73,6)	-2,0±1,1	Diff(95%-KI): -	
					0,1 (-0,4;0,2)	

Studie Endpunkt Follow-up- Zeitpunkt	DEB Anteil nach- beobachte- ter Perso- nen (%)	DEB Ergebnis	Kontrolle Anteil nachbe- obachteter Personen (%)	Kontrolle Ergebnis	p-Wert	Verzer- rungs- poten- tial
ILLUME- NATE Pivo- tal						hoch
<u>Veränderung zu Baseline</u>						
12 Monate	175 (87,5)	-1,9±1,1 152 (86,9%) mit Verbes- serung	94 (94)	-1,9±1,1 83 (88,3%) mit Verbes- serung	0,6950	
RAPID						hoch
<u>Veränderung zu Baseline</u>						
12 Monate	7 ^g	-2,4±0,90	78 ^g	-1,94±1,48	0,083	
24 Monate	64 ^g	-2,08±1,41	73 ^g	-2,09±1,43	0,986	
EffPac						hoch
<u>Veränderung zu Baseline</u>						
12 Monate	74/85 (87)		68/86 (79)		0,74	
+1		1 (1,4)		1 (1,5)		
0		6 (8,1)		7 (10,3)		
-1		13 (17,6)		12 (17,6)		
-2		17 (23,0)		21 (30,9)		
-3		37 (50,0)		27 (39,7)		
		-		-		
MW(SD)		2,122±1,122		1,971±1,133		
<u>Verbesserung um ≥ 1 Kategorie</u>						
12 Monate	74/85 (87)	67 (90,5) ^h	68/86 (79)	60 (88,2) ^h	k.A.	
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR						hoch
<u>Verbesserung um mindestens 1 Kategorie ohne Notwendigkeit einer TLR</u>						
12 Monate	45/62 (73)	35 (78)	44/57 (77)	23 (52)	0,015	
ISAR-PEBIS	Nicht berichtet					
PACUBA	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
Haddad	Nicht berichtet					

a: Eigene Berechnung aus prozentualen Angaben

b: Ergebnisse aus Autorenanfrage

c: Eigene Berechnung; als Grundlage dient, dass im Kontrollarm gemäß Registereintrag 131 Patientinnen und Patienten nachbeobachtet werden konnten und gemäß Publikation 135 Patientinnen und Patienten für den Efficacy-Endpunkt ausgewertet werden konnten. Analog wird für den DEB-Arm angenommen, dass von den gemäß Publikation 264 Patientinnen und Patienten, für die der Efficacy-Endpunkt ausgewertet werden konnte, 131/135=97% auch für den Endpunkt Rutherford nachbeobachtet werden konnten.

- d: Mittelwert $\pm$ SD
- e: Dem Registereintrag entnommen.
- f: Gemäß Publikation konnte das klinische Follow-Up bei 74% aller Patientinnen und Patienten durchgeführt werden. Es wird daher angenommen, dass der Endpunkt Rutherford in jedem Studienarm bei 74% der randomisierten Patientinnen und Patienten erhoben wurde.
- g: Entspricht der Anzahl Patientinnen und Patienten in der per-protocol-Analyse abzüglich der verstorbenen Patientinnen und Patienten.
- h: Eigene Berechnung

Meta-Analysen

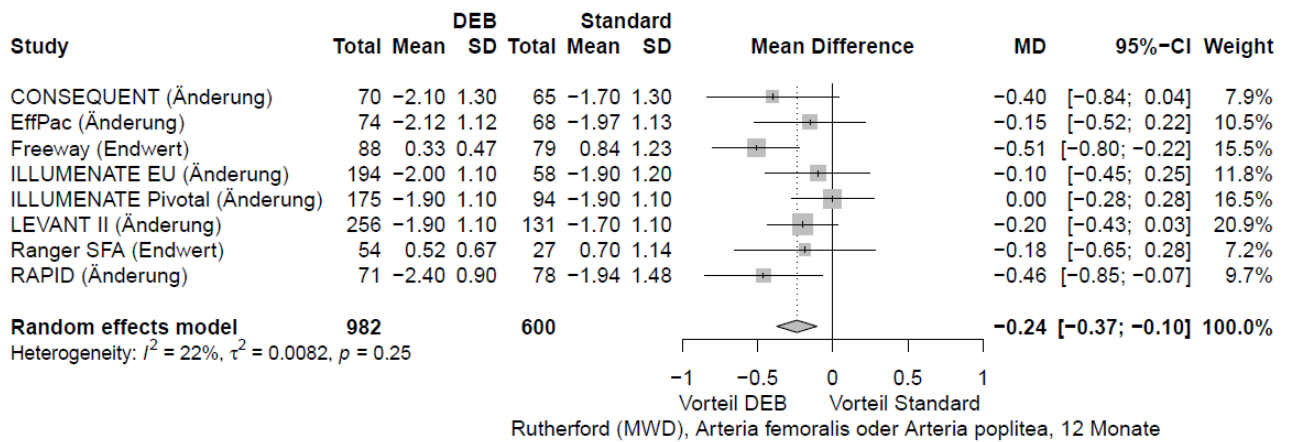
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Abbildung 43: Rutherford-Klassifikation nach 12 Monaten (stetige Variable)

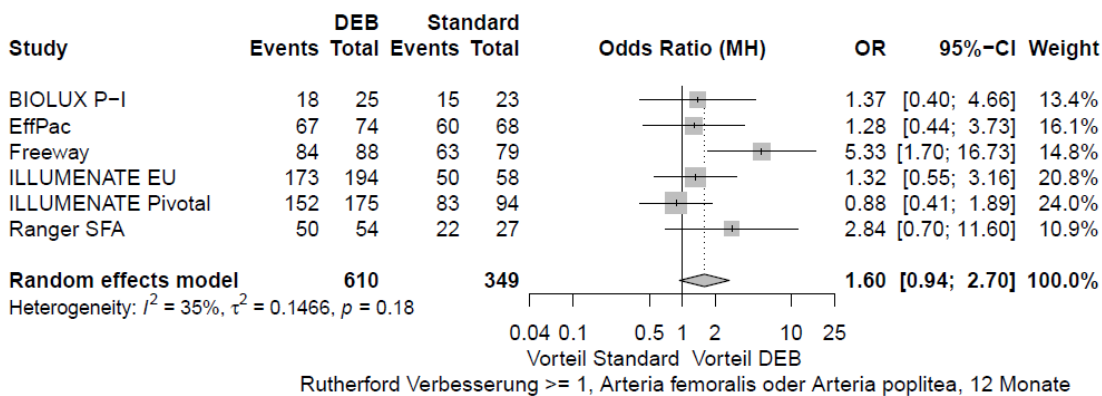


Abbildung 44: Verbesserung um mindestens 1 Rutherford-Kategorie nach 12 Monaten

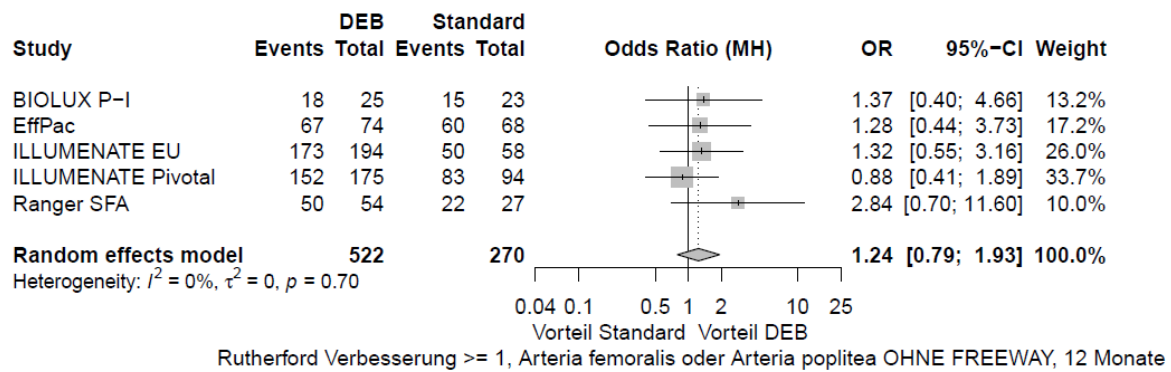


Abbildung 45: Verbesserung um mindestens 1 Rutherford-Kategorie; Sensitivitätsanalyse ohne die Freeway-Studie

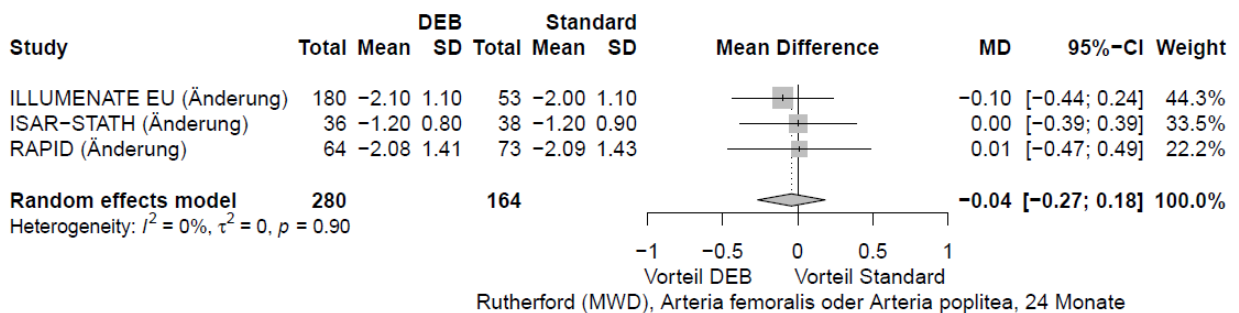


Abbildung 46: Rutherford-Klassifikation nach 24 Monaten (stetige Variable)

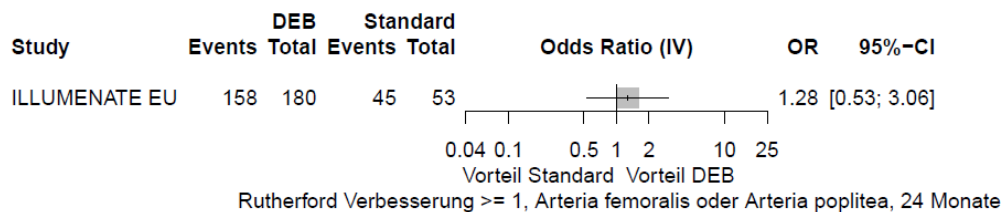


Abbildung 47: Verbesserung um mindestens 1 Rutherford-Kategorie nach 24 Monaten

4.6.9 Lebensqualität

4.6.9.1 Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen Ergebnisse zur Lebensqualität aus nur 5 der 15 eingeschlossenen Studien vor. Die Ergebnisse einer weiteren Studie (ILLUMENATE Pivotal) sind aufgrund $\geq 30\%$ fehlender Werte nicht sinnvoll auswertbar. Das Verzerrungspotential wurde für alle Studien als hoch bewertet, siehe Tabelle 26.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen keine Ergebnisse zur Lebensqualität vor.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen nur Ergebnisse zur Lebensqualität nur aus der BIOLUX P-II-Studie vor. Das Verzerrungspotential dieser Studie wurde als hoch bewertet, siehe Tabelle 26.

Tabelle 26: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges Verzerrungspotential	Insgesamt
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I	Endpunkt nicht berichtet					
DEBATE SFA	Endpunkt nicht berichtet					
FemPac	Endpunkt nicht berichtet					
IN.PACT SFA	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
LEVANT I	Endpunkt nicht berichtet					
LEVANT II	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
PACIFIER	Endpunkt nicht berichtet					
Ranger SFA	niedrig	nein	EQ-5D-Index nein EQ-VAS 12M: nein ^a SF12v2 12M: nein ^a	ja	ja	hoch
ISAR-STATH	Endpunkt nicht berichtet					
Freeway	Endpunkt nicht berichtet					
IN.PACT SFA Japan	hoch	ja	12 Monate unklar ^b 24 Monate nein	ja	ja	hoch
CONSEQUENT	Endpunkt nicht berichtet					

Studie	Verzerrungs- potential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunab- hängige Be- richterstat- tung	Kein sonsti- ges Verzer- rungspoten- tial	Insgesamt
ILLUME- NATE EU	Endpunkt nicht berichtet					
ILLUME- NATE Pivotal	keine verwertbaren Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet ^c					
RAPID	Endpunkt nicht berichtet					
EffPac	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR	Endpunkt nicht berichtet					
ISAR-PEBIS	Endpunkt nicht berichtet					
PACUBA	Endpunkt nicht berichtet					
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
Haddad	Endpunkt nicht berichtet					

a: Durch Autorenanfrage geklärt.

b: Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingehen, ist unklar.

c: 41,0% der Patientinnen und Patienten im DEB-Arm und 34,0% der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm gehen nicht in die Analyse der 12-Monats-Daten ein.

4.6.9.2 Ergebnisse

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen für 5 der 15 eingeschlossenen Studien 12- oder 24-Monats-Ergebnisse zur Lebensqualität vor. Die Ergebnisse einer weiteren Studie (ILLUMENATE Pivotal) sind aufgrund $\geq 30\%$ fehlender Werte nicht sinnvoll auswertbar.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen keine Ergebnisse zur Lebensqualität vor.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen aus der BIOLUX P-II-Studie 12-Monats-Ergebnisse zur Lebensqualität vor.

Nachfolgend werden die Ergebnisse separat für die 3 Indikationsgebiete in Tabelle 27 dargestellt. Die zugrundeliegenden Meta-Analysen finden sich in Abbildung 48 bis Abbildung 50.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Für 5 der 15 eingeschlossenen Studien liegen auswertbare 12-Monats-Ergebnisse zur Lebensqualität vor. Dabei wird in 4 Studien die Lebensqualität – gemessen mit dem EQ-5D-Index – als *stetige* Variable (Mittelwert und Standardabweichung pro Gruppe) berichtet, in 3 dieser Studien als Veränderung zwischen Baseline und 12 Monaten, in einer als Endwert zu 12 Monaten. Alle vier Studien weisen ein hohes Verzerrungspotential auf.

Diese Ergebnisse konnten meta-analytisch zusammengefasst werden. Dabei gehen die Ergebnisse von 570 Patientinnen und Patienten, die mit einem DEB behandelt wurden, und von 289 Patientinnen und

Patienten, die mit der Kontrollintervention behandelt wurden, in die Analyse ein. Die Ergebnisse sind zwischen den Studien homogen ($p=0,31$), nicht statistisch signifikant und zeigen keinen klaren Trend zu Gunsten eines der Behandlungsarme (MD: 0,02; 95%-KI: -0,01 – 0,05). Es sind nur 3 der 4 Studien gleichgerichtet bezüglich eines Vorteils für DEB, eine Studie (IN.PACT SFA Japan) weist tendenziell in die andere Richtung (s. Abbildung 48). Allerdings kann aufgrund der betragsmäßig kleinen unteren KI-Grenze von -0,01 (somit 0,05 Standardabweichungen bei der durchschnittlichen Standardabweichung von etwa 0,2) von einer Nicht-Unterlegenheit der DEB- gegenüber der Kontrollbehandlung ausgegangen werden.

In 2 Studien wird die Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D-VAS berichtet. Dabei liegt für eine Studie die Veränderung der Lebensqualität zwischen Baseline und 12 Monaten als *stetige* Variable (Mittelwert und Standardabweichung pro Gruppe) und für eine Studie der Mittelwert und Standardabweichung pro Gruppe zu Baseline sowie zu 12 Monaten vor. In der Studie, die die Veränderung zwischen Baseline und 12 Monaten berichtet, zeigt sich ein numerischer Trend zu Ungunsten des DEB, der allerdings nicht statistisch signifikant ist. In der anderen Studie ist bei einer Augenscheinprüfung kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu erkennen.

Für eine Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten liegen nur die Ergebnisse von 2 potentiell hochverzerrten Studien zum EQ-5D-Index vor. Die Ergebnisse der Meta-Analyse, in die 227 Patientinnen und Patienten aus den DEB-Armen und 120 Patientinnen und Patienten aus den Kontrollarmen eingeschlossen werden konnten, zeigen auch hier keine statistische Signifikanz und keinen klaren Trend zu Gunsten eines der Behandlungsarme (MD: 0,03; 95%-KI: -0,02 – 0,08) (Abbildung 49). Auch hier kann jedoch wegen der betragsmäßig kleinen unteren KI-Grenze von -0,02 (somit unter 0,1 Standardabweichungen bei der durchschnittlichen Standardabweichung von über 0,2) von einer Nicht-Unterlegenheit der DEB- gegenüber der Kontrollbehandlung ausgegangen werden.

Insgesamt zeigte sich hinsichtlich der Lebensqualität weder nach 12 noch nach 24 Monaten ein Vor- oder Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballons. Es lässt sich jedoch eine Nicht-Unterlegenheit der DEB- gegenüber der Kontrollbehandlung zu 12 und 24 Monaten ableiten. Dabei basieren diese Ergebnisse auf nur 4 bzw. 2 der 15 eingeschlossenen Studien, wobei alle Studien potentiell hochverzerrt sind.

Indikationsgebiet „In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien“

In der einzigen eingeschlossenen Studie, der BIOLUX P-II-Studie, wurde hinsichtlich der Lebensqualität zum Zeitpunkt 12 Monate (gemessen mit dem EQ-5D) kein Unterschied zwischen einer Behandlung mit einem DEB und einer Behandlung mit einem Standardballon festgestellt (MD: -0,10; 95%-KI: -0,24 – 0,04) (Abbildung 50). Es zeigte sich aber ein nicht-signifikanter Trend zu einem Nachteil des DEB gegenüber dem Standardballon. Das Ergebnis ist potentiell hochverzerrt.

Tabelle 27: Ergebnisse der Einzelstudien zur Lebensqualität

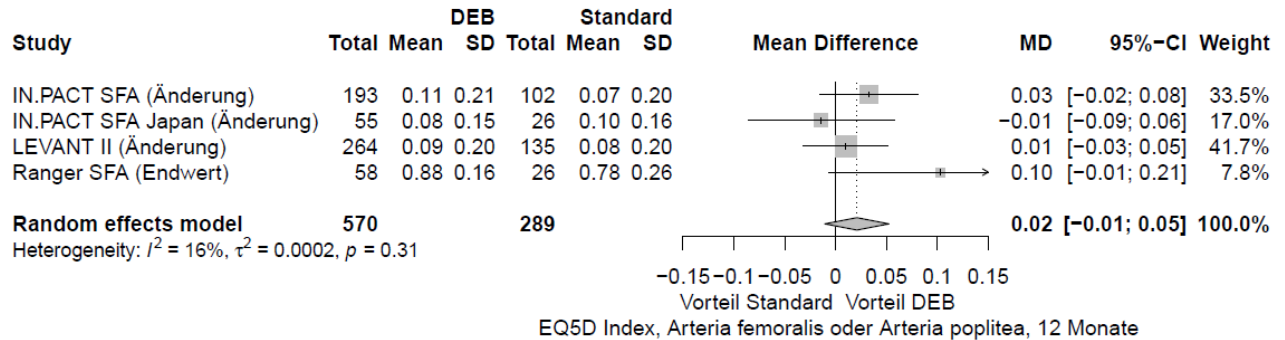
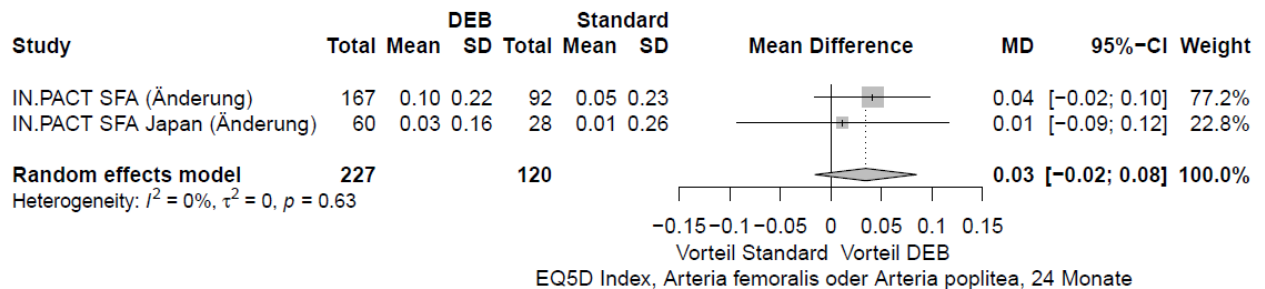
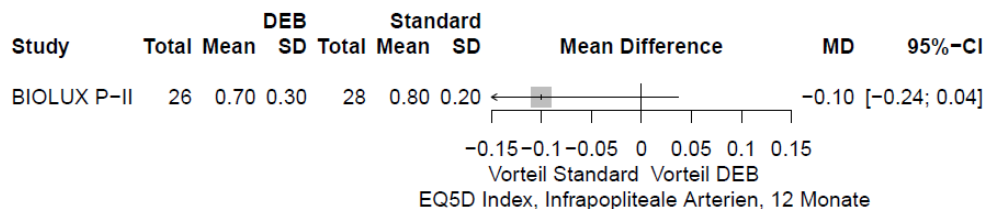
Studie Endpunkt Follow-up- Zeitpunkt	DEB Anteil nachbe- obachteter Per- sonen (%)	DEB Ergebnis	Kontrolle Anteil nach- beobachte- ter Perso- nen	Kontrolle Ergebnis	p-Wert	Ver- zer- rungs- po- tential
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I	Nicht berichtet					
DEBATE-SFA	Nicht berichtet					
IN.PACT SFA						hoch
<u>EQ-5D-Index</u>						
Veränderung Baseline → 12 Monate	193 ^a /220 (89)	0,1059 ± 0,2089 ^b	102 ^c /111	0,0730 ± 0,1951	0,095	
Veränderung Baseline → 24 Monate	167/220 (76)	0,0957 ± 0,2159	92/111 (83)	0,0545 ± 0,2286	0,151	
LEVANT I	Nicht berichtet					
LEVANT II						hoch
<u>EQ-5D-Index</u>						
Veränderung Baseline -> 12 Monate	264/316 (84)	0,09±0,20	135 /160 (84)	0,08±0,20	MW-Differenz: 0,01 (95%-KI: -0,03 - 0,05)	
<u>SF-36 physische Komponente</u>						
12 Monate	unklar	6,0±11,4	unklar	5,4±10,2	MW-Differenz: 0,6 (95%-KI: -1,7 – 2,9)	
<u>SF-36 psychische Komponente</u>						
12 Monate	unklar	0,2±12,4	unklar	0,4±13,4	MW-Differenz: -0,2 (95%-KI: -2,9 – 2,5)	
PACIFIER	Nicht berichtet					
Ranger SFA						hoch
<u>EQ-VAS</u>						
Baseline	71	62±15	34	61±18	0,9162	
12 Monate	60 (85)	71±19	26 (77)	70±20	0,7534	
<u>EQ-5D-Index^c</u>						
Baseline	71/71 (100)	0,70 ± 0,23	33/34 (97)	0,70 ± 0,24	k.A.	
12 Monate	58/71 (82)	0,88 ± 0,26	26/34 (76)	0,78 ± 0,16	k.A.	
<u>Physical com- ponent sum- mary des SF12v2</u>						
Baseline	71	41±8,3	34	41±9,3	0,9844	
12 Monate	57 ^c (80)	45±11	27 ^c (79)	46±11	0,9579	

Studie Endpunkt Follow-up- Zeitpunkt	DEB Anteil nachbe- obachteter Per- sonen (%)	DEB Ergebnis	Kontrolle Anteil nach- beobachte- ter Perso- nen	Kontrolle Ergebnis	p-Wert	Ver- zer- rungs- po- tential
<u>Mental com- ponent sum- mary des SF12v2</u>						
Baseline	71	53±12	34	53±9,2	0,3688	
12 Monate	57 ^c (80)	51±13	27 ^c (79)	53±8,3	0,8404	
ISAR-STATH	Nicht berichtet					
Freeway	Nicht berichtet					
IN.PACT SFA Japan						hoch
Veränderung des EQ5D-Index gegenüber Baseline						
12 Monate	55 (85)	0,081±0,14 9	26 (84)	0,095±0,157	0,705	
24 Monate	60 (88)	0,0264±0,1 629	28 (88)	0,0149±0,26 06	0,831	
CONSEQUENT	Nicht berichtet					
ILLUMENATE EU	Nicht berichtet					
ILLUMENATE Pivotal						hoch
<u>Veränderung des EQ5D-Index gegenüber Baseline</u>						
12 Monate	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
RAPID	Nicht berichtet					
EffPac						hoch
<u>Veränderung des EQ5D-VAS gegenüber Baseline</u>						
12 Monate	74 (87)	3,2±16,4	70 (81)	8,0±18,8	0,101	
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR	Nicht berichtet					
ISAR-PEBIS	Nicht berichtet					
PACUBA	Nicht berichtet					
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II						hoch
<u>EQ-5D-Index</u>						
Baseline	36/36 (100)	0,6 ± 0,3	36/36 (100)	0,6 ± 0,2	0,793	
12 Monate	26/36 (72)	0,7 ± 0,3	28/36 (78)	0,8 ± 0,2	0,230	
Haddad	Nicht berichtet					

a: Anzahl wurde dem Eintrag bei clinicaltrials.gov entnommen.

b: Mittelwert ± SD

c: Daten durch Autorenanfrage ermittelt.

Meta-Analyse**De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea****Abbildung 48: EQ-5D-Index nach 12 Monaten****Abbildung 49: EQ-5D-Index nach 24 Monaten****De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien****Abbildung 50: EQ-5D-Index nach 12 Monaten**

4.6.10 Gehbehinderung und Gehstrecke

4.6.10.1 Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen auswertbare Ergebnisse zum Endpunkt Gehbehinderung oder Gehstrecke aus 6 der 15 eingeschlossenen Studien vor. Die Ergebnisse von drei weiteren Studien (LEVANT I, CONSEQUENT, ILLUMENATE EU) sind wegen $\geq 30\%$ fehlender Werte nicht sinnvoll auswertbar. Das Verzerrungspotential für alle 6 Studien als hoch zu bewerten, siehe Tabelle 28.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen keine auswertbaren Ergebnisse zum Endpunkt Gehbehinderung oder Gehstrecke vor. Die Ergebnisse der FAIR-Studie sind wegen $\geq 30\%$ fehlender Werte nicht sinnvoll auswertbar.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen keine auswertbaren Ergebnisse zum Endpunkt Gehbehinderung oder Gehstrecke vor.

Tabelle 28: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Gehstrecke/Geh-Behinderung

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges Verzerrungspotential	Insgesamt
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I	Endpunkt nicht berichtet					
DEBATE SFA	Endpunkt nicht berichtet					
IN.PACT SFA	niedrig	6 MWT nein WIQ ja	nein	ja	ja	hoch
LEVANT I	keine verwertbaren Ergebnisse berichtet ^a					
LEVANT II	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
PACIFIER	Endpunkt nicht berichtet					
Ranger SFA	niedrig	nein	nein ^b	ja	ja	hoch
ISAR-STATH	Endpunkt nicht berichtet					
Freeway	Endpunkt nicht berichtet					
IN.PACT SFA Japan	hoch	nein	WIQ 12 Monate nicht berichtet 24 Monate nein 6 MWT 12 / 24 Monate keine verwertbaren	WIQ unklar 6 MWT ja	ja	hoch

Studie	Verzerrungs- potential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat	Ergebnisunab- hängige Be- richterstat- tung	Kein sonsti- ges Verzer- rungspoten- tial	Insgesamt
			Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet ^c			
CONSE- QUENT	keine verwertbaren Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet ^a					
ILLUME- NATE EU	keine verwertbaren Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet ^d					
ILLUME- NATE Pivotal	hoch	6MWT/Laufband nein WIQ ja	6MWT nein WIQ nein	ja	ja	hoch
RAPID	Endpunkt nicht berichtet					
EffPac	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR	keine verwertbaren Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet ^e					
ISAR-PEBIS	Endpunkt nicht berichtet					
PACUBA	Endpunkt nicht berichtet					
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II	Endpunkt nicht berichtet					
Haddad	Endpunkt nicht berichtet					

A: Der Nichtberücksichtigungsanteil lag nach 12 und 24 Monaten >30%.

b: Durch Autorenanfrage ermittelt.

c: Der Nichtberücksichtigungsanteil lag nach 12 (eigene Berechnung auf Basis des p-Wertes) und nach 24 Monaten >30%.

d: Gemäß Antwort auf Autorenanfrage lag der Nichtberücksichtigungsanteil in zumindest einem Studienarm >30%.

e: Aufgrund der in der Publikation berichteten Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte können nur 21 bis 22 Patientinnen und Patienten je Gruppe in die Analyse eingegangen sein. Damit fehlen die Werte von mehr als 60% der randomisierten Patientinnen und Patienten.

4.6.10.2 Ergebnisse

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen für 6 der 15 eingeschlossenen Studien auswertbare 12- oder 24-Monats-Ergebnisse zur Gehbehinderung oder zur Gehstrecke vor. Für eine Studie (IN.PACT SFA) liegen Ergebnisse bis zu 36 Monate vor.

In der Indikation der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea liegen keine auswertbaren Ergebnisse zum Endpunkt Gehbehinderung oder Gehstrecke vor.

In der Indikation der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien liegen keine auswertbaren Ergebnisse zum Endpunkt Gehbehinderung oder Gehstrecke vor.

Nachfolgend werden die Ergebnisse separat für die 3 Indikationsgebiete in Tabelle 29 dargestellt. Die zugrundeliegenden Meta-Analysen finden sich in Abbildung 51 und Abbildung 52.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen in der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Gehbehinderung

Für 5 der 15 eingeschlossenen Studien liegen auswertbare 12-Monats-Ergebnisse zur Gehbehinderung vor. Die Ergebnisse aller Studien sind potentiell hochverzerrt. In allen Studien wurde der Gehbehinderungsfragebogen „Walking Impairment Questionnaire (WIQ)“ verwendet. Dieser Fragebogen führt zu einem Gesamtscore für die Kategorie „Walking Impairment“, der Werte von 0 bis 100 annehmen kann. Je höher der Wert dieses Scores ist, desto geringer ist die Gehbehinderung der oder des Betroffenen.

Die 12-Monats-Ergebnisse der Studien konnten metaanalytisch zusammengefasst werden. In der Meta-Analyse wurden 765 Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mit einem DEB behandelt wurden, und 424 Patientinnen und Patienten, die mit der Kontrollintervention behandelt wurden. Heterogenität konnte zwischen den einzelnen Studienergebnissen nicht festgestellt werden ($p=0,49$).

Die Ergebnisse zeigen keinen Gruppenunterschied (MD: 1,86; 95%-KI: -1,56 – 5,27) (Abbildung 51). Es kann jedoch aufgrund der betragsmäßig kleinen unteren KI-Grenze von -1,56 (somit etwa 0,05 Standardabweichungen bei der durchschnittlichen Standardabweichung von etwa 29) von einer Nicht-Unterlegenheit der DEB- gegenüber der Kontrollbehandlung ausgegangen werden.

Für den Nachbeobachtungszeitpunkt von 24 Monaten konnten nur zwei potentiell hochverzerrte Studien mit insgesamt 230 Patientinnen und Patienten in den DEB-Armen und 121 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarmen berücksichtigt werden. Dabei konnte keine Heterogenität zwischen den Studienergebnissen festgestellt werden ($p=0,44$). Insgesamt zeigt sich kein Gruppenunterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MD: 3,55; 95%-KI: -3,75 – 10,84) (Abbildung 52). Auch hier kann jedoch aufgrund der betragsmäßig kleinen unteren KI-Grenze von -3,75 (somit etwa 0,11 Standardabweichungen bei der durchschnittlichen Standardabweichung von etwa 33) von einer Nicht-Unterlegenheit der DEB- gegenüber der Kontrollbehandlung ausgegangen werden.

Gehstrecke

Verwertbare Ergebnisse zur Gehstrecke nach 12 Monaten liegen aus nur einer Studie, aus der ILLUMINATE Pivotal-Studie, vor. In dieser Studie wurde der 6-Minuten-Gehtest verwendet. Hinsichtlich der

Veränderung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest zwischen Baseline und 12 Monaten wurde weder ein Vorteil noch ein Nachteil noch eine Nicht-Unterlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon beobachtet ($p=0,8165$), siehe Tabelle 29.

Insgesamt zeigte sich hinsichtlich der Gehbehinderung weder nach 12 noch nach 24 Monaten ein Vor- oder Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballons. Es lässt sich jedoch eine Nicht-Unterlegenheit der DEB- gegenüber der Kontrollbehandlung zu 12 und 24 Monaten ableiten. Dabei basieren diese Ergebnisse auf nur 5 bzw. 2 der 15 eingeschlossenen Studien, wobei alle Studien potentiell hochverzerrt sind.

Hinsichtlich der Veränderung der Gehstrecke in den ersten 12 Monaten zeigte sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil noch eine Nicht-Unterlegenheit einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballon. Allerdings basiert dieses Ergebnis auf nur einer der 15 eingeschlossenen Studien, wobei diese Studie potentiell hochverzerrt ist.

Indikationsgebiet „In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea“

Zu den Endpunkten Gehbehinderung und Gehstrecke liegen keine Ergebnisse vor.

Indikationsgebiet „De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien“

Weder zum Endpunkt Gehbehinderung noch zum Endpunkt Gehstrecke liegen Ergebnisse vor.

Tabelle 29: Ergebnisse der Einzelstudien zur Gehstrecke/Gehbehinderung

Studie	DEB	DEB	Kontrolle	Kontrolle	p-Wert	Verzerrungs- potential
Endpunkt	Anteil nachbe- obachteter Perso- nen (%)	Ergebnis	Anteil nachbe- obachteter Perso- nen (%)	Ergebnis		
Follow-up- Zeitpunkt						
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
BIOLUX P-I	Nicht berichtet					
DEBATE-SFA	Nicht berichtet					
IN.PACT SFA						hoch
Geh-Behinderungsfragebogen WIQ						
Baseline	214/220 (97) ^a	42,1±28,9 ^b	109/111 (98) ^a	41,3±29,9	0,799	
12 Monate	196 ^c /220 (94)	72,7±31,4	104 ^c /111 (96)	73,6±29,5	0,59	
24 Monate	170/220 (77)	72,5±34,1	93/111 (84)	67,2±33,6	0,228	
36 Monate	158/220 (72) ^a	71,8±34,2	91/111 (82) ^a	74,7±29,2	0,785	
Veränderung 6 Minuten-Gehtest (Meter)						
12 Monate	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
24 Monate	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
LEVANT I	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
LEVANT II						hoch
Verbesserung Geh-Behinderungsfragebogen WIQ						
12 Monate	262 ^d /316 (83)	23,9±27,6	130 ^d /160 (81)	19,2±26,5	4,7±27,3	
					(95%-KI:- 1,1 – 10,4)	
PACIFIER	Nicht berichtet					
Ranger SFA						hoch
WIQ-Gesamtschore						
Baseline	71	38±22	34	33±22	0,5384	
12 Monate	57 ^e (80)	64±28	27 ^e (79)	59±31	0,7644	
ISAR-STATH	Nicht berichtet					
Freeway	Nicht berichtet					
IN.PACT SFA Japan						hoch
Post-Baseline-Wert Geh-Behinderungsfragebogen						
12 Monate	Nicht berichtet					
24 Monate	60 (88)	73,8±30,0	28 (88)	75,0±31,9	0,859	
Veränderung im 6-Minuten-Gehtest						
12 Monate	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
24 Monate	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
CONSE- QUENT	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
ILLUMENATE EU						
6MWT	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
WIQ	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					

Studie	DEB	DEB	Kontrolle	Kontrolle	p-Wert	Verzerrungs- potential
Endpunkt	Anteil nachbe- obachteter Perso- nen (%)	Ergebnis	Anteil nachbe- obachteter Perso- nen (%)	Ergebnis		
Follow-up- Zeitpunkt						
ILLUMENATE						hoch
PIVOTAL						
6 MWT durchschnittliche Veränderung zu Baseline und Anteil Personen mit Verbesserung						
12 Monate	160 (80)	70±114	89 (89)	73±178	0,8165	
	160 (80)	118 (73,8%) mit Verbes- serung	89 (89)	65 (73,0%) mit Verbes- serung	k.A.	
WIQ durchschnittliche Veränderung zu Baseline und Anteil Personen mit Verbesserung						
12 Monate	176 (88)	20.1±29.4	93 (93)	22.5±28.1	0,5508	
12 Monate	176 (88)	138 (78,4%) mit Verbes- serung	93 (93)	73 (78,5%) mit Verbes- serung		
RAPID						Endpunkt nicht berichtet
EffPac						hoch
WIQ Veränderung zu Baseline						
12 Monate	74 (87)	26,7±30,7	70 (81)	21,9±29,4	0,356	
In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea						
FAIR						
Relative Gehstrecke (Meter) ^f						
12 Monate	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
Absolute Gehstrecke (Meter) ^f						
12 Monate	Wegen zu vieler fehlender Werte ist eine Auswertung nicht sinnvoll					
ISAR-PEBIS						Nicht berichtet
PACUBA						Nicht berichtet
De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien						
BIOLUX P-II						Nicht berichtet
Haddad						Nicht berichtet

a: Eigene Berechnung

b: Mittelwert ± SD

c: Anzahl nachbeobachteter Patientinnen und Patienten dem Registereintrag bei Clinicaltrials.gov entnommen.

d: Eigene Berechnung aufgrund des Konfidenzintervalls

e: Durch Autorenanfrage ermittelt.

f: Definition des Endpunktes nicht verfügbar.

Meta-Analyse

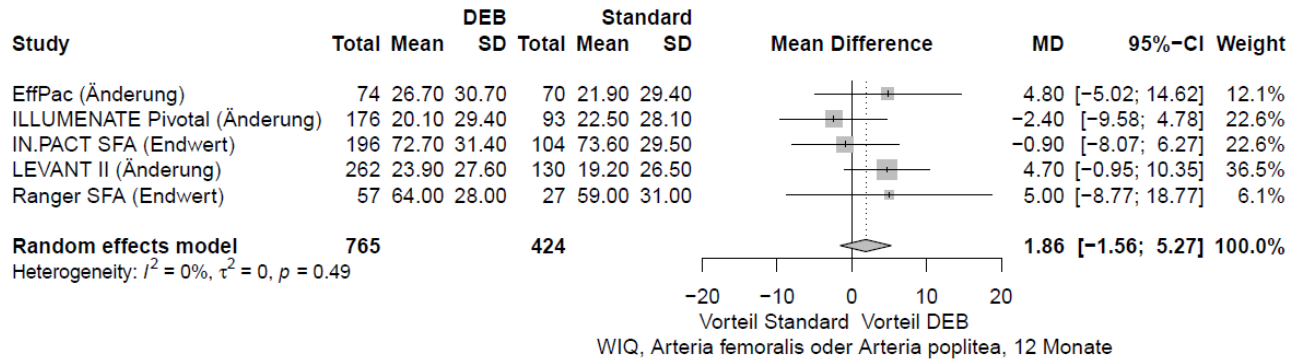
De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Abbildung 51: Gehbehinderung nach 12 Monaten

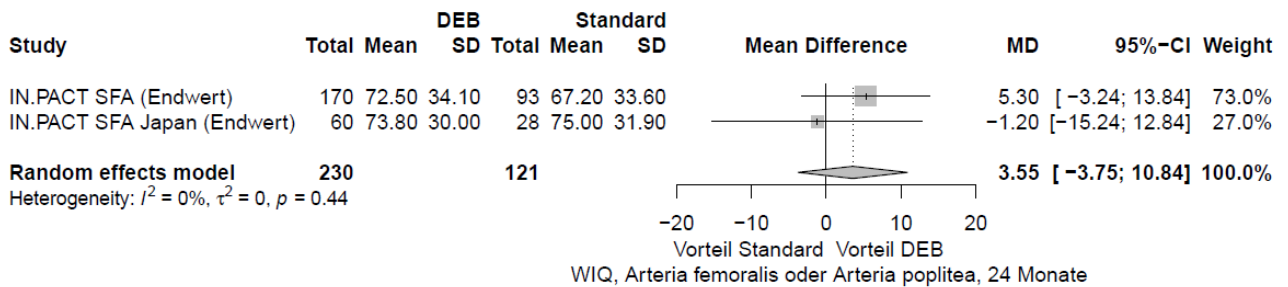


Abbildung 52: Gehbehinderung nach 24 Monaten

5 Zusammenfassende Bewertung der Datenlage

Zur Methode Drug Eluting Balloon bei Patientinnen und Patienten mit pAVK liegen Ergebnisse aus 20 RCTs (28 Publikationen) vor. In allen Studien wurde ein Vorgehen mit einem DEB im Interventionsarm mit einem Vorgehen mit einem Standardballon im Kontrollarm verglichen. Unterschiede zwischen den Studien bestehen hinsichtlich der exakten Indikationen; in 15 RCTs wurden der DEB und der Standardballon in De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea eingesetzt, in 3 RCT in In-Stent Restenosen der Arteria femoralis und 2 RCTs in De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien. Insgesamt wurden den DEB-Armen 1.883 Patientinnen und Patienten randomisiert zugeteilt, davon 1.666 Patientinnen und Patienten in den Studien zur Behandlung von De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea. Den Kontrollarmen wurden 1.399 Patientinnen und Patienten randomisiert zugeteilt, davon 1.188 Patientinnen und Patienten in den Studien zur Behandlung von De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea.

Die im Folgenden dargestellte zusammenfassende Bewertung der Datenlage je Indikationsgebiet bezieht sich, falls nicht anders gekennzeichnet, auf Tabelle 30, Tabelle 31, Tabelle 32 oder Tabelle 33.

Zusammenfassende Bewertung der Datenlage je Indikationsgebiet

Tabelle 30: Überblick über die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

	BIOLUX P-I	DEBATE SFA	IN.PACT SFA	LEVANT I	LEVANT II	PACIFIER	Ranger SFA	Freeway	IN.PACT SFA Ja- pan	ISAR STATH	CONSE- QUENT	ILUME- NATE EU	ILLUME- NATE Pivotal	Rapid	EffPac	GESAMT
Revaskula- risationen jeglicher Lokalisation																n.d.
CD-TLR 12 Mo	(↑) VP hoch	(↑) VP niedrig	↑ VP hoch			↑ VP hoch		(↑) VP hoch	↑ VP hoch			↑ VP hoch	↑ VP hoch	↔ VP hoch		↑
CD-TLR 24 Mo			↑ VP hoch						(↑) VP hoch	↑ VP hoch		↑ VP hoch		↔ VP hoch		↑
TLR 12 Mo	(↑) VP hoch		↑ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch		↑ VP hoch		↑ VP hoch		↑ VP hoch		↑ VP hoch		↑ VP hoch	↑
TLR 24 Mo			↑ VP hoch	↔ VP hoch					(↑) VP hoch	↑ VP hoch	↑ VP hoch					↑
CD-TVR 12 Mo			↑ VP hoch						↑ VP hoch							↑
CD-TVR 24 Mo			↑ VP hoch						(↑) VP hoch							↑
TVR 12 Mo			↑ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch										↑ VP hoch	↑
TVR 24 Mo				↔ VP hoch												↔

	BIOLUX P-I	DEBATE SFA	IN.PACT SFA	LEVANT I	LEVANT II	PACIFIER	Ranger SFA	Freeway	IN.PACT SFA Japan	ISAR STATH	CONSEQUENT	ILLUMINATE EU	ILLUMINATE Pivotal	Rapid	EffPac	GESAMT
Thrombosen 12 Mo	↔ VP hoch		↔ VP hoch	↔ VP hoch				↔ VP hoch	↔ VP hoch				↔ VP hoch			↔
Thrombosen 24 Mo			↔ VP hoch	↔ VP hoch					↔ VP hoch	↔ VP hoch						↔
Majoramputation 12 Mo	↔ VP hoch	↔ VP niedrig	↔ VP hoch		↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP niedrig	↔ VP hoch	↔ VP hoch		↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch		↔ VP hoch	↔
Majoramputation 24 Mo			↔ VP hoch						↔ VP hoch		↔ VP hoch	↔ VP hoch				↔
Minoramputation 12 Mo	↔ VP hoch				↔ VP hoch	↔ VP hoch		↔ VP hoch			↔ VP hoch	↔ VP hoch			↔ VP hoch	↔
Minoramputation 24 Mo										↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch				↔
Amputationen 12 Mo	↔ VP hoch			↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch		↔ VP hoch			↔ VP hoch	↔ VP hoch			↔ VP hoch	↔
Amputationen 24 Mo				↔ VP hoch						↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch				↔

	BIOLUX P-I	DEBATE SFA	IN.PACT SFA	LEVANT I	LEVANT II	PACIFIER	Ranger SFA	Freeway	IN.PACT SFA Japan	ISAR STATH	CONSEQUENT	ILUMENATE EU	ILLUMENATE Pivotal	Rapid	EffPac	GESAMT
Mortalität 12 Mo	↔ VP hoch	↔ VP niedrig	↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP niedrig	↔ VP hoch	↔ VP hoch		↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔
Mortalität 24 Mo			↓ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch				↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch		↔
Mortalität 36 Mo			↓ VP hoch		↔ VP hoch				↔ VP hoch			↔ VP hoch	↔ VP hoch			↔
Mortalität 48 Mo			(↓) VP hoch		(↓) VP hoch											↓
Mortalität 60 Mo			(↓) VP hoch		(↓) VP hoch											↓
MAE 12 Mo	(↑) VP hoch		↑ VP hoch		↔ VP hoch	↑ VP hoch		↔ VP hoch				↑ VP hoch	(↑) VP hoch			↑
MAE 24 Mo			↑ VP hoch	↔ VP niedrig					↔ VP hoch			↑ VP hoch				↑
Rutherford-Kateg. 12 Mo	↔ VP hoch	↑ VP hoch			(↑) VP hoch		(↑) VP hoch	↑ VP hoch			(↑) VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP hoch	↑ VP hoch	↔ VP hoch	(↑)
Rutherford-Kateg. 24 Mo										↔ VP hoch		↔ VP hoch		↔ VP hoch		↔
Lebensqualität 12 Mo (EQ-5D-INDEX)			↔ VP hoch		↔ VP hoch		(↑) VP hoch		↔ VP hoch							=
Lebensqualität 24 Mo			↔ VP hoch						↔ VP hoch							=

	BIOLUX P-I	DEBATE SFA	IN.PACT SFA	LEVANT I	LEVANT II	PACIFIER	Ranger SFA	Freeway	IN.PACT SFA Ja- pan	ISAR STATH	CONSE- QUENT	ILUME- NATE EU	ILLUME- NATE Pivotal	Rapid	EffPac	GESAMT
(EQ-5D-IN- DEX)																
Gehbehin- derung 12 Mo			↔ VP hoch		↔ VP hoch		↔ VP hoch						↔ VP hoch		↔ VP hoch	=
Gehbehin- derung 24 Mo			↔ VP hoch						↔ VP hoch							=
Gehstrecke 12 Mo													↔ VP hoch			↔
Gehstrecke 24 Mo																n.d.

Mo = Monate; VP = Verzerrungspotential auf Endpunktebene; Niedr. VP = niedriges Verzerrungspotential auf Endpunktebene; TLR = Revaskularisation im Bereich der Zielläsion; CD-TLR = klinisch indizierte / getriebene Revaskularisation im Bereich der Zielläsion, TVR = Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes, CD-TVR = klinisch indizierte/getriebene Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes; Kateg. = Kategorie; n.d. = nicht durchgeführt (d.h. für diesen Endpunkt wurde keine Gesamtbewertung durchgeführt)

Grau hinterlegte Zelle = keine oder keine verwertbaren Angaben in der Publikation bzw. den Publikationen verfügbar.

↑ : signifikante Überlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon

(↑) : nicht-signifikanter Trend hin zu einer Überlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon

↔ : weder Vorteil noch Nachteil noch Nicht-Unterlegenheit (bzw. Äquivalenz) beobachtet

↓ : signifikante Unterlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon

(↓) : nicht-signifikanter Trend hin zu einer Unterlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon

Tabelle 31: Überblick über die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Endpunkt	FAIR	ISAR-PEBIS	PACUBA	GESAMT
Revaskularisationen jeglicher Lokalisation				n.d.
CD-TLR 12 Mo	↑ VP hoch			↑
CD-TLR 24 Mo		↑ VP hoch		↑
TLR 12 Mo			(↑) VP hoch	(↑)
TLR 24 Mo		↑ VP hoch		↑
CD-TVR 12 Mo				n.d.
CD-TVR 24 Mo				n.d.
TVR 12 Mo				n.d.
TVR 24 Mo				n.d.
Thrombosen 12 Mo	↔ VP hoch		↔ VP hoch	↔
Thrombosen 24 Mo		↔ VP hoch		↔
Majoramputation 12 Mo	↔ VP hoch			↔
Majoramputation 24 Mo				n.d.
Minoramputation 12 Mo				n.d.
Minoramputation 24 Mo				n.d.
Amputationen 12 Mo				n.d.
Amputationen 24 Mo		↔ VP hoch		↔
Mortalität 12 Mo	↔ VP hoch	↔ VP hoch	↔ VP niedrig	↔
Mortalität 24 Mo		↔ VP hoch		↔
MAE 12 Mo				n.d.
MAE 24 Mo				n.d.

Endpunkt	FAIR	ISAR-PEBIS	PACUBA	GESAMT
Rutherford-Kategorie 12 Mo	↑ VP hoch			↑
Rutherford- Kategorie. 24 Mo				n.d.
Lebensqualität 12 Mo				n.d.
Lebensqualität 24 Mo				n.d.
Gehbehinderung 12 Mo				n.d.
Gehbehinderung 24 Mo				n.d.
Gehstrecke 12 Mo				n.d.
Gehstrecke 24 Mo				n.d.

Mo = Monate; VP = Verzerrungspotential auf Endpunktebene; Niedr. VP = niedriges Verzerrungspotential auf Endpunktebene; TLR = Revaskularisation im Bereich der Zielläsion; CD-TLR = klinisch indizierte/getriebene Revaskularisation im Bereich der Zielläsion, TVR = Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes, CD-TVR = klinisch indizierte/getriebene Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes, n.d. = nicht durchgeführt (d.h. für diesen Endpunkt wurde keine Gesamtbewertung durchgeführt)
 Grau hinterlegte Zelle = keine oder keine verwertbaren Angaben in der Publikation bzw. den Publikationen verfügbar.

↑ : signifikante Überlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon

(↑) : nicht-signifikanter Trend hin zu einer Überlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon

↔ : weder Vorteil noch Nachteil noch Nicht-Unterlegenheit (bzw. Äquivalenz) beobachtet

↓ : signifikante Unterlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon

(↓) : nicht-signifikanter Trend hin zu einer Unterlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon

Tabelle 32: Überblick über die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien

Endpunkt	BIOLUX P-II	Haddad	GESAMT
Revaskularisationen jeglicher Lokalisation			n.d.
CD-TLR 12 Mo	↔ VP niedrig		↔
CD-TLR 24 Mo			n.d.
TLR 12 Mo	↔ VP niedrig	↑ VP hoch	↔
TLR 24 Mo			n.d.
CD-TVR 12 Mo			n.d.
CD-TVR 24 Mo			n.d.
TVR 12 Mo	↔ VP niedrig		↔
TVR 24 Mo			n.d.
Thrombosen 12 Mo	↔ VP niedrig	↔ VP hoch	↔
Thrombosen 24 Mo			n.d.
Majoramputation 12 Mo	↔ VP niedrig	↔ VP hoch	↔
Majoramputation 24 Mo			n.d.
Minoramputation 12 Mo			n.d.
Minoramputation 24 Mo			n.d.
Amputationen 12 Mo	↔ VP niedrig		↔
Amputationen 24 Mo			n.d.
Mortalität 12 Mo	↔ VP niedrig	↔ VP hoch	↔
Mortalität 24 Mo			n.d.
MAE 12 Mo	↔ VP niedrig		↔
MAE 24 Mo			n.d.

Endpunkt	BIOLUX P-II	Haddad	GESAMT
Rutherford-Kategorie 12 Mo			n.d.
Rutherford- Kategorie. 24 Mo			n.d.
Lebensqualität 12 Mo	(↓) VP hoch		(↓)
Lebensqualität 24 Mo			n.d.
Gehbehinderung 12 Mo			n.d.
Gehbehinderung 24 Mo			n.d.
Gehstrecke 12 Mo			n.d.
Gehstrecke 24 Mo			n.d.

Mo = Monate; VP = Verzerrungspotential auf Endpunktebene; Niedr. VP = niedriges Verzerrungspotential auf Endpunktebene; TLR = Revaskularisation im Bereich der Zielläsion; CD-TLR = klinisch indizierte/getriebene Revaskularisation im Bereich der Zielläsion, TVR = Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes, CD-TVR = klinisch indizierte/getriebene Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes, n.d. = nicht durchgeführt (d.h. für diesen Endpunkt wurde keine Gesamtbewertung durchgeführt)

Grau hinterlegte Zelle = keine oder keine verwertbaren Angaben in der Publikation bzw. den Publikationen verfügbar.

↑ : signifikante Überlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon

↔ : weder Vorteil noch Nachteil noch Nicht-Unterlegenheit (bzw. Äquivalenz) beobachtet

(↓) : nicht-signifikanter Trend hin zu einer Unterlegenheit des DEB gegenüber dem Standardballon

Tabelle 33: Landkarte der Nutzennachweise

Revask. jeglicher Lokalisa- tion	TLR	TVR	Throm- bose	Amputation			Morta- lität	MAE	Schwere der pAVK	Lebens- qualität	Gehbe- hinde- rung	Gehstre- cke
				Major	Minor	Alle						
DE NOVO STENOSEN ODER RESTENOSEN DER ARTERIA FEMORALIS ODER DER ARTERIA POPLITEA												
keine Daten	↑ Nach- weis	↑ Hin- weise	↔↔	↔↔	↔↔	↔↔	↓ erste Hin- weise	↑ Hin- weise	↑* erste Hin- weise	= erste Hinweise	= erste Hin- weise	↔↔
IN-STENT RESTENOSEN DER ARTERIA FEMORALIS ODER DER ARTERIA POPLITEA												
keine Daten	↑ Hinweise	keine Daten	↔↔	↔↔	keine Daten	↔↔	↔↔	keine Daten	↑** erste Hin- weise	keine Daten	keine Daten	keine Da- ten
DE NOVO STENOSEN ODER RESTENOSEN DER INFRAPOPLITEALEN ARTERIEN												
keine Daten	↔↔	↔↔	↔↔	↔↔	keine Daten	↔↔	↔↔	↔↔	keine Da- ten	↔↔	keine Daten	keine Daten

TLR = Revaskularisation im Bereich der Zielläsion; TVR = Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes, Revask. = Revaskularisationen

* Die Metaanalyse bezüglich der Mittelwertsdifferenz war statistisch signifikant, jedoch ist die Mittelwertsdifferenz bei der gegebenen Skala kein adäquates Effektmaß

** nur 1 Studie, und diese hat hohes Verzerrungspotential

↑ : Vorteil der DEB gegenüber den Standardballons

↔ : weder Vorteil noch Nachteil noch Nicht-Unterlegenheit (bzw. Äquivalenz)

= : Nicht-Unterlegenheit der DEB gegenüber den Standardballons

5.1 De novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

5.1.1 Schadenendpunkte

Zum Endpunkt **Rate aller Revaskularisationen** (jeglicher Lokalisation) liegen aus keiner der 15 Studien dieses Indikationsgebietes Daten vor.

Aus den Studienergebnissen ergibt sich ein Nachweis für eine deutlich niedrigere **TLR-Rate** bei der Behandlung mit einem DEB verglichen mit einer Standardbehandlung. Dieser Nachweis beruht primär auf den Ergebnissen zum Auftreten der CD-TLR. Sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten konnte ein statistisch signifikanter Vorteil der DEB-Behandlung hinsichtlich der CD-TLR-Rate festgestellt werden. Allerdings wiesen alle Studien bis auf DEBATE-SFA – für die nur Ergebnisse zum Zeitpunkt 12 Monate vorliegen – ein hohes Verzerrungspotential auf. Die DEBATE-SFA-Studie zeigte nur einen statistisch nicht-signifikanten Trend zu Gunsten des DEB. Da die statistische Signifikanz allerdings nur knapp nicht erreicht wurde (95%-KI: 0,16-1,03) und nur eine geringe Heterogenität zwischen den Studien vorliegt, wurde dem über alle Studien hinweg gepoolten Schätzer eine hohe Validität beigemessen. Zudem stützten die Ergebnisse zur TLR-Gesamtrate dieses Resultat, sodass trotz der statistischen Nicht-Signifikanz der einzig niedrigverzerrten Studie ein Nachweis für einen Vorteil der DEB-Behandlung abgeleitet wurde. Dabei konnten 9 (CD-TLR) bzw. 10 (TLR-Gesamtrate) Studien relevante Daten entnommen werden, die in den Meta-Analysen verwendet werden konnten.

Hinweise auf einen Vorteil der DEB-Behandlung zeigen sich auch bei der Bewertung des Endpunktes **TVR**. Diese Hinweise beruhen primär auf den Meta-Analysen zur CD-TVR, die sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil der DEB-Behandlung zeigen. Die Ergebnisse beruhen zwar lediglich auf den Daten von jeweils zwei potentiell hochverzerrten Studien, werden allerdings durch das gepoolte Ergebnis zur TVR-Gesamtrate nach 12 Monaten gestützt, für das die Daten von vier potentiell hochverzerrten Studien genutzt werden konnten. Für die TVR-Gesamtrate nach 24 Monaten konnten nur die Daten einer potentiell hochverzerrten Studie herangezogen werden, die nur einen nicht-signifikanten Trend zu Gunsten der DEB-Behandlung zeigt. Dass die Ergebnisse zum Endpunkt TVR ähnlich ausfallen, wie zum Endpunkt TLR, überrascht nicht, da der größte Teil der TVR auf Reinterventionen im Bereich der Zielläsion zurückzuführen waren. Diese TLR sind somit in beiden Endpunkten erfasst. Allerdings sind für die TVR-Rate auf Grund der schlechteren Datenlage nur Hinweise auf einen Vorteil der DEB-Behandlung abzuleiten. Zum Endpunkt **Thrombose-Rate** liegen lediglich die Ergebnisse von 6 Studien mit 12 Monaten Nachbeobachtungszeit (BIOLUX P-I, IN.PACT SFA, LEVANT I, Freeway, IN.PACT SFA Japan, ILLUMENATE Pivotal) bzw. 4 Studien mit 24 Monaten Nachbeobachtungszeit (IN.PACT SFA, LEVANT I, IN.PACT SFA Japan, ISAR-STATH) vor, die alle für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential aufweisen. Die Thrombose-Rate ist in allen Studien gering und in keiner Studie zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei der Zusammenschau aller Ergebnisse zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil der DEB gegenüber den Standardballons.

Der Endpunkt **Amputationsrate** wird in 14 Studien adressiert, allerdings unterschiedlich berichtet. Teilweise wird die Gesamtrate aller Amputationen aufgeführt oder die Rate von Minor- und Majoramputationen werden getrennt dargestellt (wobei partiell auf die Darstellung von Ergebnissen zu Minoramputationen verzichtet wird). Dabei weisen nur 2 der 14 Studien (DEBATE SFA, Ranger SFA), die diesen Endpunkt berichten, ein für diesen Endpunkt niedriges Verzerrungspotential auf. Unabhängig von der

Art der Darstellung lässt sich den metaanalytischen Zusammenfassungen weder für die Minoramputationsrate, die Majoramputationsrate noch die Gesamtrate aller Amputationen ein Vorteil oder ein Nachteil einer DEB-Behandlung im Vergleich zur Standardbehandlung feststellen. Dabei ist zu beachten, dass die Ereignisrate extrem niedrig ist – nur in einer von 12 Studien wurde innerhalb von 12 Monaten eine Major-Amputation vorgenommen. Die Gesamtzahl vorgenommener Amputationen nach 24 Monaten liegt in den 4 Studien, die diesen Endpunkt berichten, bei maximal 2 in einem Studienarm.

Der Endpunkt **Mortalität** wird in allen 15 Studien adressiert. Die Interpretation der Studienergebnisse ist nicht eindeutig. In der Zusammenschau aller Studien konnte nach 12 Monaten weder ein Vorteil noch ein Nachteil der DEB-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Standardballons festgestellt werden. Auch ein nicht-signifikanter Trend zu Gunsten einer der Behandlungsalternativen ist nicht zu beobachten.

Ergebnisse zu 24-Monats-Daten liegen aus 9 der 15 Studien (IN.PACT SFA, LEVANT I, IN.PACT SFA Japan, ISAR-STATH, CONSEQUENT, ILLUMENATE EU, RAPID, LEVANT I, LEVANT II) vor. Das Verzerrungspotential wurde für alle Ergebnisse als hoch bewertet. Statistisch abgesichert lässt sich auch nach 24 Monaten weder ein Vorteil noch ein Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballons konstatieren.

Auch für die 36-Monats-Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer DEB-Behandlung und einer Behandlung mit Standardballons. Dieses Ergebnis basiert auf 5 der 15 eingeschlossenen Studien.

Studien, zu denen Langzeitdaten vorliegen (teilweise wurden diese Daten einem FDA-Dokument entnommen), zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Einerseits zeigt sich bei den ILLUMENATE-Studien und der Studie IN.PACT SFA Japan keinerlei Trend – im gesamten Nachbeobachtungszeitraum liegt der Effektschätzer nahe der 1 und zeigt keinen Gruppenunterschied. Anders stellt sich die Situation in den Studien IN.PACT SFA und LEVANT II dar. Die Mortalitätsergebnisse entwickeln sich im Zeitverlauf deutlich zu Ungunsten des DEB. In der IN.PACT SFA-Studie ist zu 12 Monaten ein deutlicher Trend zu Ungunsten des DEB zu erkennen, der sich nach 24 Monaten deutlich verstärkt und statistisch signifikant ist. Auch nach 36 Monaten ist dieser Nachteil statistisch signifikant, nach 48 bzw. 60 Monaten hingegen nicht mehr. Ähnliches ist in der LEVANT II-Studie zu beobachten. Nach 12 Monaten zeigt sich kein Gruppenunterschied, nach 36 Monaten allerdings ein Trend zu Ungunsten des DEB und nach 60 Monaten ein statistisch knapp nicht-signifikanter Nachteil. In die Meta-Analyse zu Monat 48 und zu Monat 60 gehen mangels Daten nur die beiden Studien ein, die einen Trend zu Ungunsten des DEB zeigen, nicht aber die 3 Studien, die zu Monat 36 keinen Gruppenunterschied zeigen. So ergibt sich für diese Nachbeobachtungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Nachteil der DEB-Behandlung. Möglicherweise würde sich dieser Nachteil aber nicht feststellen lassen, lägen zu den anderen Studien ebenfalls 48- bzw. 60-Monats-Ergebnisse vor.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt „Mortalität“ somit erste Hinweise auf einen Nachteil einer DEB-Behandlung. Bei der Gewichtung dieses Nachteils ist aber zu beachten, dass Studien, die zumindest zu einem früheren Nachbeobachtungszeitpunkt keinen Gruppenunterschied zeigten, nicht in den entscheidenden Analysen zu Monat 48 bzw. 60 berücksichtigt werden konnten.

Insgesamt liefern die Studienergebnisse Hinweise darauf, dass die **MAE-Rate** bei Behandlungen mit einem DEB niedriger ist als bei Behandlungen mit einem Standardballon. Die Meta-Analysen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der DEB-Behandlung, der allerdings lediglich auf den Ergebnissen

von 7 bzw. 4 der 15 Studien beruht. In der Studie (LEVANT I) mit einem niedrigen Verzerrungspotential ließ sich nach 24 Monaten weder ein Vorteil noch ein Nachteil des DEB gegenüber dem unbeschichteten Ballon zeigen. Daher können die gepoolten Ergebnisse nur als Hinweise gewertet werden. Der Endpunkt MAE umfasst dabei unterschiedlich schwerwiegende Ereignisse, die in den Behandlungsarmen auch unterschiedlich oft eintraten. So wird die MAE-Rate in den Studien maßgeblich von den Häufigkeiten der Reinterventionen bestimmt, während der Einfluss der Mortalitäts-Rate gering ist. Somit ist die MAE-Rate der dritte Schadenendpunkt, dessen Ausprägung maßgeblich durch die TLR-Rate bestimmt wird.

5.1.2 Nutzenendpunkte

Ergebnisse zur **Schwere der pAVK** (gemessen mit der Rutherford-Kategorie) werden in 11 Studien berichtet, von denen keine Studie ein für diesen Endpunkt niedriges Verzerrungspotential aufweist. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten ist ein statistisch signifikanter Vorteil der DEB-Behandlung zu sehen. Kritisch anzumerken ist, dass die Analysemethode in dieser Situation fehleranfällig ist und nur gewählt wurde, da geeignetere Methoden nicht angewendet werden konnten (vgl. Absatz 4.6.8.2). Der nach 12 Monaten gezeigte Vorteil bestätigt sich in den Ergebnissen zu Monat 24 nicht. Die gepoolten Ergebnisse von lediglich drei potentiell hochverzerrten Studien zeigen keinerlei Gruppenunterschied.

Insgesamt lassen sich aus den vorliegenden Daten zur Schwere der pAVK somit erste Hinweise auf einen Vorteil einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon ableiten.

In nur 5 der 15 eingeschlossenen Studien (IN.PACT SFA, LEVANT II, Ranger SFA, IN.PACT SFA Japan, EffPac) werden Ergebnisse zum Endpunkt **Lebensqualität** berichtet. Alle Studien weisen für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential auf. In den Studien wurden verschiedene Instrumente eingesetzt, um die Lebensqualität zu messen. In vier Studien (IN.PACT SFA, IN.PACT SFA Japan, LEVANT II, Ranger SFA) wurde die Lebensqualität mit dem EQ-5D-Index erhoben. Die Ergebnisse dieser Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst und es konnte eine Nicht-Unterlegenheit der DEB- gegenüber der Standardbehandlung abgeleitet werden. In zwei Studien (Ranger SFA, EffPac) wurde der EQ-5D-VAS eingesetzt. In diesen Studien ist kein Gruppenunterschied zu erkennen. Daten zum EQ-5D-Index zu einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten liegen aus nur 2 potentiell hochverzerrten Studien vor. Auch hier ließ sich aus dem Ergebnis der Meta-Analyse eine Nicht-Unterlegenheit der DEB- gegenüber der Standardbehandlung ableiten.

Da insgesamt nur Daten aus wenigen, hochverzerrten Studien vorliegen, ergeben sich erste Hinweise auf eine Nicht-Unterlegenheit einer DEB-Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Standardballon hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Ergebnisse zur **Gehbehinderung** werden nur in 6 der 15 eingeschlossenen Studien berichtet (IN.PACT SFA, LEVANT II, Ranger SFA, IN.PACT SFA Japan, ILLUMINATE Pivotal, EffPac). Auch hinsichtlich dieses Endpunktes weisen die Studien ein hohes Verzerrungspotential auf. Die Meta-Analyse zum Beobachtungszeitpunkt 12 Monate schließt 5 Studien ein und zeigt ebenfalls eine Nicht-Unterlegenheit der DEB- gegenüber der Standardbehandlung. In die Meta-Analyse zum Nachbeobachtungszeitpunkt 24

Monate gehen die Ergebnisse von zwei hochverzerrten Studien ein. Auch hier ließ sich aus dem Ergebnis der Meta-Analyse eine Nicht-Unterlegenheit der DEB- gegenüber der Standardbehandlung ableiten.

Da nur wenige, hochverzerrte Studien Daten für diesen Endpunkt liefern, ergeben sich erste Hinweise auf eine Nicht-Unterlegenheit einer DEB-Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Standardballon hinsichtlich der Gehbehinderung.

Die Effekte einer DEB-Behandlung auf die **Gehstrecke** wurden nur in einer der 15 eingeschlossenen Studien (ILLUMENATE Pivotal) berichtet. Die Studie weist für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential auf. Die Ergebnisse zeigen weder einen Vorteil noch einen Nachteil der DEB-Behandlung gegenüber der Behandlung mit einem Standardballon.

5.1.3 Gesamtbetrachtung

Die Vorteile, die sich für den DEB in den Endpunkten TLR, TVR und MAE zeigen, basieren allesamt auf einer niedrigeren TLR-Rate im DEB-Arm und sind somit nicht unabhängig voneinander zu betrachten. Für die Endpunkte Lebensqualität, Gehbehinderung und Gehstrecke, die eher Einsicht in die Lebenswirklichkeit der Patientinnen und Patienten geben, konnte keine Überlegenheit des DEB festgestellt werden. Hinsichtlich der Langzeit-Mortalität konnte ein Nachteil der DEB-Behandlung festgestellt werden. Dieser Nachteil beruht allerdings auf den 4- bzw. 5-Jahres-Ergebnissen von nur 2 Studien, die möglicherweise eine Negativ-Selektion darstellen. Für die 1-, 2- und 3-Jahres-Mortalität zeigte sich kein Nachteil einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Standardballons. In der Bilanzierung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich insgesamt erste Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit DEB gegenüber der Behandlung mit unbeschichteten Ballons im Indikationsgebiet der De-novo Stenosen und Restenosen (nicht In-Stent Restenosen) der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea.

Diese Bilanzierung steht unter dem Vorbehalt, dass insbesondere die Langzeit-Mortalitätsergebnisse regelmäßig auf neu publizierte Evidenz hin überprüft werden und sich der Nachteil hinsichtlich der Langzeit-Mortalität nicht bestätigt.

5.2 In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

5.2.1 Schadenendpunkte

Zum Endpunkt **Rate aller Revaskularisationen** (jeglicher Lokalisation) liegen keine Daten vor.

Zum Endpunkt der **TLR-Rate** liegen Daten aus allen Studien vor. Alle Studien weisen für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential auf. Die Analysenweisen für die primär relevante CD-TLR-Rate nach 12 sowie nach 24 Monaten einen statistisch signifikanten Vorteil einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Standardbehandlung ohne Einsatz eines DEB aus. Dabei konnten für die Nachbeobachtungszeitpunkte von 12 (FAIR) und 24 Monaten (ISAR-PEBIS) jeweils die Ergebnisse nur einer Studie herangezogen werden. Die Ergebnisse zur TLR-Gesamtrate stützen diese Ergebnisse: nach 12 Monaten konnte ein statistisch nicht-signifikanter Trend zu Gunsten des DEB und nach 24 Monaten ein statistisch signifikanter Vorteil des DEB festgestellt werden. Dabei beruhen sowohl die Ergebnisse zu Monat 12 (PACUBA) als auch zu Monat 24 (ISAR-PEBIS) auf den Daten jeweils nur einer Studie.

Insgesamt ergeben sich daraus Hinweise auf einen Vorteil einer DEB-Behandlung im Vergleich mit einer Behandlung mit einem Standardballon hinsichtlich der TLR-Rate.

Zum Endpunkt **TVR** liegen keine Daten vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt **Thrombose-Rate** zeigen weder einen Vorteil noch einen Nachteil des DEB gegenüber dem Standardballon.

Auch hinsichtlich der **Majoramputationsrate und der Amputationsgesamtrate** wird weder ein Vorteil noch ein Nachteil des DEB gegenüber dem Standardballon festgestellt. Dabei lagen zu Monat 12 (FAIR) und zu Monat 24 (ISAR-PEBIS) die Ergebnisse nur einer Studie vor, in der jeweils keine (Major-)Amputation berichtet wurde.

Daten zur **Minoramputationsrate** liegen nicht vor.

Daten zur **Mortalität** liegen zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 12 Monaten aus allen drei Studien und zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 24 Monaten aus einer Studie vor. Die Ergebnisse zeigen weder nach 12 Monaten noch nach 24 Monaten einen Vor- oder Nachteil des DEB gegenüber dem Standardballon hinsichtlich der Mortalitätsrate.

Daten zur **MAE-Rate** liegen nicht vor.

5.2.2 Nutzenendpunkte

Ergebnisse zur **Schwere der pAVK** (gemessen anhand der Rutherford-Klassifizierung) liegen aus einer der 3 Studien vor. Die FAIR-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der DEB-Behandlung; sie weist für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential auf. Aus den Ergebnissen sind somit erste Hinweise auf einen Vorteil der DEB-Behandlung hinsichtlich dieses Endpunktes ableitbar.

Daten zur **Lebensqualität**, zur **Gehbehinderung** und zur **Gehstrecke** liegen nicht vor.

5.2.3 Gesamtbetrachtung

Es liegen Hinweise auf einen Vorteil der DEB-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Standardballon hinsichtlich der TLR-Rate und erste Hinweise auf einen Vorteil der DEB für den Endpunkt der Schwere der pAVK vor. Diese ersten Hinweise basieren allerdings lediglich auf den Ergebnissen einer potentiell hochverzerrten Studie. Für die Endpunkte Lebensqualität, Gehbehinderung und Gehstrecke, die eher Einsicht in die Lebenswirklichkeit der Patientinnen und Patienten geben, konnten keinerlei relevante Studiendaten identifiziert werden. Somit können Nachteile des DEB gegenüber einer Standardbehandlung für diese wichtigen Endpunkte zumindest nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren besteht auch hier Unsicherheit über das Langzeitverhalten für den Endpunkt Mortalität. Die beschriebenen, zum Teil sehr wenig gesicherten, Vorteile des DEB reichen so nicht aus, um insgesamt einen Vorteil ableiten zu können. In der Bilanzierung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich somit keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit DEB gegenüber der Behandlung mit unbeschichteten Ballons im Indikationsgebiet der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea.

5.3 De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien

5.3.1 Schadenendpunkte

Zum Endpunkt **Rate aller Revaskularisationen** (jeglicher Lokalisation) liegen keine Daten vor.

Ergebnisse zur primär relevanten CD-TLR-Rate liegen nur aus der niedrig verzerrten BIOLUX P-II-Studie zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 12 Monaten vor. Die Ergebnisse zeigen keinen Vor- oder Nachteil einer DEB-Behandlung. Auch die Ergebnisse zur TLR-Gesamtrate nach 12 Monaten zeigen weder einen Vor- oder Nachteil einer DEB-Behandlung. Während die niedrigverzerrte BIOLUX P-II-Studie keinen Gruppenunterschied aufweist, zeigt sich in der potentiell hochverzerrten Haddad-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten des DEB. Aufgrund der hohen Heterogenität zwischen den Studien ist eine Betrachtung des gepoolten Ergebnisses nur eingeschränkt sinnvoll. Dieses zeigt keinen Gruppenunterschied.

In der Gesamtschau ergibt sich hieraus weder ein Vor- noch ein Nachteil einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon hinsichtlich der **TLR-Rate**.

Zur **TVR-Rate** liegen nur Ergebnisse TVR-Gesamtrate aus der BIOLUX P-II-Studie vor. Sie zeigen keinen Gruppenunterschied. Insgesamt ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon hinsichtlich der TVR-Rate.

Zur **Thrombose-Rate** liegen Ergebnisse aus beiden Studien vor, die keinen Gruppenunterschied zeigen. Insgesamt ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon hinsichtlich der Thrombose-Rate.

Hinsichtlich der **Amputationsrate** liegen Ergebnisse der BIOLUX P-II-Studie zur Amputationsgesamtrate sowie zur Majoramputationsrate vor. Aus der Haddad-Studie liegen Ergebnisse zur Majoramputationsrate vor. Keine der Analysen zeigt einen Gruppenunterschied. Auffällig ist jedoch, dass die Amputations-Gesamtrate nach 12 Monaten in der BIOLUX P-II-Studie mit 23,5 % (DEB-Arm) bzw. 25,7 % (Kontrollarm) deutlich höher liegt als in den übrigen Indikationsgebieten. Insgesamt ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon hinsichtlich der Amputationsraten.

Ergebnisse zum Endpunkt **Mortalität** liegen aus beiden Studien vor. Aus beiden Studien ergibt sich kein Gruppenunterschied. Insgesamt ergibt sich daraus weder ein Vor- noch ein Nachteil einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon hinsichtlich der Mortalität.

Hinsichtlich der **MAE-Rate** liegen Ergebnisse der BIOLUX P-II-Studie vor. Diese Ergebnisse zeigen keinen Gruppenunterschied. Hieraus ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon hinsichtlich der MAE-Rate.

5.3.2 Nutzenendpunkte

Ergebnisse zur **Schwere der pAVK** liegen nicht vor.

Hinsichtlich des Endpunktes **Lebensqualität** werden in der BIOLUX P-II Studie, die für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential aufweist, im DEB-Arm tendenziell schlechtere Ergebnisse erzielt als im Kontrollarm. Dieser Trend entwickelt allerdings keine statistische Signifikanz. Hieraus ergibt sich weder

ein Vor- noch ein Nachteil einer Behandlung mit einem DEB gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon hinsichtlich der Lebensqualität.

Ergebnisse zur **Gehbehinderung** oder zur **Gehstrecke** liegen nicht vor.

5.3.3 Gesamtbetrachtung

In der Bilanzierung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit DEB gegenüber der Behandlung mit unbeschichteten Ballons im Indikationsgebiet der De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien.

6 Diskussion

6.1 Publication Bias

In dieses Gutachten konnten nur Ergebnisse eingeschlossen werden, die in Studienpublikationen oder in einem Studienregister veröffentlicht wurden; zusätzlich konnten Ergebnisse aus einer FDA-Analyse auf Basis individueller Patientendaten genutzt werden. Inwieweit diese Daten vollständig sind oder wichtige Ergebnisse nicht veröffentlicht wurden und daher in den Aussagen dieses Gutachtens keine Berücksichtigung finden, lässt sich nicht bestimmen. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass ein nicht unwesentlicher Teil relevanter Daten nicht zugänglich ist.

In Tabelle 5 werden 14 laufende Studien aus Studienregistern gelistet, deren erwartetes oder geplantes Studienende in der Vergangenheit liegt. Von 9 dieser Studien lag dieses Studienende 2018 oder früher – es scheint unwahrscheinlich, dass für diese Studien noch Daten publiziert werden und das, obwohl 2 dieser 9 Studien gemäß Studienregister abgeschlossen sind. Zu einer dieser Studien (Anwendung des DEB in BTK-Arterien) findet sich eine Meldung, dass der DEB anscheinend schlechtere Behandlungsergebnisse liefert als ein Standardballon. Ein anderes Beispiel ist der Registereintrag mit dem Identifier NCT02063672. Diese Studie war anscheinend ursprünglich als RCT geplant; nachdem Patientinnen und Patienten aber augenscheinlich zunächst ausnahmslos dem DEB-Arm zugeordnet wurden, wurde das Studiendesign zu einer einarmigen Studie umgewandelt. Dieses Vorgehen ist hochproblematisch, zumal für diesen Studieneintrag vermerkt wurde, dass sich der Sponsor das Recht vorbehält, dem Studienleiter zu untersagen, die Studienergebnisse zu publizieren.

Zudem sind die Langzeitdaten aus den ILLUMENATE-Studien, die keinerlei Mortalitätsunterschied aufzeigen, erst als Reaktion auf eine Publikation veröffentlicht worden, die das Risiko einer erhöhten Mortalität bei einer DEB-Behandlung thematisierte. Hier besteht die Gefahr, dass mit der Entscheidung dazu, Langzeitdaten zu den ILLUMENATE-Studien, nicht aber für andere Studien zu veröffentlichen, ein selektiver Studienpool gewählt wurde.

Aus diesen Gründen scheint es nicht unplausibel, dass wichtige Daten bei der Erstellung dieses Gutachtens nicht berücksichtigt werden konnten. Dabei ist davon auszugehen, dass durch das Fehlen dieser Daten eine Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten des DEB verursacht wird.

6.2 Ergebnissicherheit der Studien

Über alle Indikationen hinweg stammten die in den Meta-Analysen und für die Schlussfolgerungen genutzten Ergebnisse zum weit überwiegenden Teil aus Studien mit einem für den jeweiligen Endpunkt hohen Verzerrungspotential.

Für einige Studien wurde bereits das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch bewertet, sodass auch alle in dieser Studie berichteten Endpunkte potentiell hoch verzerrt waren. Wichtiges Kriterium für ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene war die Gewährleistung einer verdeckten Gruppeneinteilung. Dieser kam in den Studien eine hohe Wichtigkeit zu, da auf Grund der Behandlungsalternativen eine Verblindung der behandelnden Ärztinnen oder Ärzte nicht möglich war. Trotz eines niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene wurden die Ergebnisse vieler Endpunkte als potentiell hoch verzerrt bewertet. Ein häufiger Grund hierfür war, dass die Ausfallrate nachbeobachteter

Patientinnen und Patienten hoch war und deshalb der Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten, die nicht in die Auswertungen eingingen, zu hoch war. So konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung aller randomisierter Patientinnen und Patienten qualitativ anders ausgefallen wären.

6.3 Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und mögliche Implikationen für die Ergebnisse

Die in den Studien eingeschlossenen Patientenkollektive unterschieden sich teilweise hinsichtlich der Schwere der zu behandelnden pAVK und der Prävalenz bestimmter Risikofaktoren zu Studienbeginn.

Hinsichtlich der Hauptrisikofaktoren für die chronische pAVK auf dem Boden einer Arteriosklerose, des Rauchens, des arteriellen Hypertonus und des Vorhandenseins eines Diabetes mellitus bildet die Patientenpopulation der eingeschlossenen Studien die typische Patientengruppe gut ab. Mit mindestens 44 % (FAIR) bis 88 % (ILLUMENATE EU) derzeitigen oder früheren Rauchern, 72 % (PACUBA) bis 94 % (ILLUMENATE Pivotal) mit Hypertonie und 25 % (ISAR-STATH) bis 96 % (Haddad) mit Diabetes bei Studien mit Angaben hierzu, handelt es sich um eine multipel vorerkrankte Population mit den passenden Risikofaktoren für das Vorhandensein einer pAVK. Zudem handelt es sich mit mindestens 58 % (PACUBA) bis 79 % (BIOLUX P-II) männlichen Patienten um eine vermehrt männliche Population.

An einer besonders schweren pAVK litten beispielsweise die Patientinnen und Patienten in der Studie DEBATE-SFA, in der zu Studienbeginn 53 % der Patientinnen und Patienten an einer pAVK der Rutherford-Kategorie ≥ 5 litten, während in 13 der anderen Studien in der Indikation der De-novo oder Restenosen der Arteria femoralis oder Arteria poplitea der Anteil dieser Patientinnen und Patienten unter 10 % lag (in 11 Studien sogar unter 5 %) (keine Angaben in einer weiteren Studie). Auch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn war in DEBATE-SFA mit deutlichem Abstand am höchsten. Im Gegensatz dazu war der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Rutherford-Kategorie 2 in der IN.PACT SFA Japan-Studie mit 56 % am höchsten. Insgesamt 10 Studien wiesen einen Anteil > 90 % von Patientinnen und Patienten mit einer pAVK der Kategorie 2-3 auf (eine Studie ohne Angaben). Stehen je nach Grad der Erkrankung Behandlungsziele, wie die symptomatische Besserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke mit Erhalt der Mobilität und der damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität oder der Gliedmaßen-erhalt im Vordergrund, wären unterschiedlich hohe Ereignisraten in den Studien zum Teil auf diese Eigenschaften der an pAVK Erkrankten zu Studienbeginn zurückzuführen. In dieser Hinsicht überrascht, dass in der DEBATE-SFA-Studie beispielsweise keine Amputationen vorgenommen werden mussten; dass auch in der IN.PACT SFA-Studie keine Amputationen vorgenommen wurden, erscheint plausibler. Inwieweit die etwas höhere TLR-Rate in der DEBATE-SFA-Studie im Vergleich mit den anderen Studien oder Unterschiede hinsichtlich anderer Endpunkte durch die Eigenschaften der an pAVK Erkrankten zu Studienbeginn beeinflusst werden, bleibt unklar.

Dass die Schwere der Erkrankung einen Effektmodifikator für den Vergleich einer DEB-Behandlung mit einer Standardbehandlung darstellt, erscheint auf Basis der vorliegenden Ergebnisse unwahrscheinlich. Mit anderen Worten: egal, ob Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn an einer eher leichten oder einer besonders schweren Form der pAVK leiden, bleibt der Vorteil/Nachteil, den eine DEB-Behandlung im Vergleich mit einer Standardbehandlung bietet, gleich. Diese Vermutung wird dadurch gestützt, dass die Effekte der Behandlungsstrategien über alle Studien in der Indikation der De-novo

Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder Arteria poplitea hinweg – und somit über alle pAVK-Schweregradverteilungen der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn hinweg – grundsätzlich vergleichbar sind. Beispielsweise weisen die Ergebnisse der DEBATE-SFA-Studie, die Patientinnen und Patienten mit einer besonders schweren pAVK eingeschlossen hat, und die Ergebnisse der IN.PACT SFA Studie, die Patientinnen und Patienten mit eher leichter pAVK eingeschlossen hat, immer in die gleiche Richtung (bezogen auf die Endpunkte, die in beiden Studien berichtet wurden).

6.4 In den Studien berichtete Endpunkte

Wesentliche patientenrelevante Schadenendpunkte werden in allen Studien berichtet; TLR sowie Mortalität werden in allen Studien dargestellt, Amputationsraten in 18 der 20 Studien. Angaben zu den patientenrelevanten Endpunkten Thrombose und TVR fehlen hingegen in einigen Studien, Ergebnisse zur Rate aller Revaskularisationen (jeglicher Lokalisation) fehlen in allen Studien. Gerade für den Endpunkt TVR kann dies kritisiert werden, da aus der Sicht der Betroffenen im Wesentlichen die Frage interessiert, ob eine Reintervention durchgeführt werden muss; ob diese in der Zielläsion oder im weiteren Strömungsgebiet des Gefäßes erfolgt, scheint von untergeordnetem Interesse.

Zu bemerken ist weiterhin, dass in allen Studien mit der Ausnahme der Freeway-Studie (CD-TLR nach 6 Monaten) die primären Endpunkte zumeist angiografisch bestimmte, auf das Gefäßlumen bezogene Parameter darstellen und damit nicht primär als patientenrelevant einzustufen sind. In 4 der 20 Studien wurden parallel ein primärer Sicherheits- und ein primärer Effektivitätspunkt definiert, was als teilweise patientenrelevant betrachtet werden kann.

In den meisten Studien wird zudem zwischen den Raten klinisch indizierter TLR/TVR sowie den Gesamtraten von TLR/TVR unterschieden. Diese Unterscheidung erscheint sinnvoll, da im klinischen Alltag eine routinemäßige angiographische Nachuntersuchung der Zielläsion nach mehreren Monaten wahrscheinlich unterbleibt; Reinterventionen nach klinischen Auffälligkeiten scheinen der Normalfall zu sein. Daher ist davon auszugehen, dass die Relevanz der Rate klinisch indizierter TLR/TVR höher zu werten ist als die Gesamtrate. Dasselbe gilt für den Endpunkt Thrombose: eine routinemäßige angiographische Kontrolluntersuchung zur Detektion von klinisch unauffälligen Thrombosen scheint nicht dem klinischen Alltag zu entsprechen. Darüber hinaus scheint die Patientenrelevanz von angiographisch indizierten Behandlungen fraglich, da der Entschluss zur Behandlung auf für die Patientin oder den Patienten nicht spürbaren Ursachen getroffen wird. In diesem Gutachten wurde für die Meta-Analysen daher die Rate klinisch indizierter Reinterventionen berücksichtigt, falls diese berichtet wurden.

Im Gegensatz zu den Schadenendpunkten werden aussagekräftige Ergebnisse zu verschiedenen Nutzenendpunkten nur in wenigen Studien berichtet. Aussagekräftige Ergebnisse zur Schwere der pAVK, zur Lebensqualität, zur Gehbehinderung und zur Gehstrecke fehlen in vielen Studien. Da für Personen mit einer pAVK der Fontaine-Kategorie 2 (entspricht den Rutherford-Kategorien 1-3) das Behandlungsziel die symptomatische Besserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke mit Erhalt der Mobilität und der damit verbundenen Lebensqualität ist, wird diesen Endpunkten für die Nutzenbewertung eine hohe Relevanz beigemessen. Diese patientenrelevanten, klinisch erhobenen Endpunkte sollten in allen Studien berichtet werden, sind sie doch wesentlicher Bestandteil der Nutzenbewertung.

6.5 Abhängigkeit der Endpunkte voneinander

Auch wenn keine Daten hierzu vorliegen, erscheint es möglich, dass sich einige der dargestellten und im Gutachten ausgewerteten Endpunkte gegenseitig beeinflussen. Dies betrifft insbesondere die Endpunkte der Reinterventionen, also TLR und TVR. So kann eine erhöhte Reinterventionsrate in einem der Behandlungsarme dazu führen, dass sich die Amputationsraten der zu vergleichenden Behandlungsmethoden annähern. Schließlich könnte eine drohende Amputation erst durch die Reintervention verhindert werden. Auch ist es möglich, dass erst eine Reintervention zur merklichen Verbesserung der pAVK-Symptomatik führt. Auf die Ergebnisse im Gutachten übertragen würde dies bedeuten, dass etwa die Amputationsrate und die Ergebnisse zur Lebensqualität von DEB- und Standardbehandlung erst dadurch vergleichbar werden, dass im Kontrollarm öfter Reinterventionen durchgeführt wurden als im DEB-Arm. Ob eine solche Interaktion allerdings tatsächlich vorliegt und wie stark die Zusammenhänge wären, ist spekulativ. Darüber hinaus wären die Implikationen eines solchen Zusammenhanges gering; der Schaden, der durch eine Reintervention verursacht wird, wird bei der Nutzenbewertung berücksichtigt, und ob ein Vorteil – bspw. ein Gliedmaßenerhalt oder verbesserte Lebensqualität – durch die Initial- oder Reintervention entsteht, ist im Kontext der Nutzenbewertung unerheblich.

6.6 Indikation

In den 20 Studien zur Evaluation der Wirkung eines DEBs im Vergleich mit einer Standardbehandlung bei pAVK wurden die DEB bzw. Standardballons in unterschiedlichen Läsionen eingesetzt. In 15 Studien wurden De-novo Stenosen und Restenosen der Arteria femoralis oder Arteria poplitea als Einsatzgebiet gewählt. Teilweise wurde in diesen Studien (LEVANT I, LEVANT II, IN.PACT SFA Japan) ausgeschlossen, dass Patientinnen und Patienten mit In-Stent Restenosen eingeschlossen wurden. In der PACIFIER-Studie wurden zu einem geringen Teil (bis zu 14 %) auch Patientinnen und Patienten mit In-Stent Restenosen behandelt. In den anderen Studien wurden keine diesbezüglichen Angaben gemacht (BIOLUX P-I, IN.PACT SFA) oder betrug der Anteil Patientinnen und Patienten mit In-Stent Restenosen 0 % (DEBATE-SFA, Ranger SFA, CONSEQUENT, LLUMEATE EU, ILLUMENATE Pivotal, Freeway, ISAR-STATH, RAPID).

In drei Studien (FAIR, PACUBA, ISAR-PEBIS) wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit In-Stent Restenosen der Arteria femoralis eingeschlossen. Diese in den Studien vorgenommene Selektion der Teilnehmenden lässt auf ein Problembewusstsein in der Fachwelt schließen, dass Behandlungsergebnisse, die bei der Behandlung von noch nicht gestenteten Läsionen erzielt werden, nicht ohne weiteres auf bereits gestentete Läsionen übertragbar sind (und vice versa). Auch bei den laufenden, potentiell relevanten Studien, werden in Studien explizit Patientinnen und Patienten mit In-Stent Restenosen eingeschlossen (in wie vielen dieser laufenden Studien zum Einsatz des DEB in De-novo Stenosen oder Restenosen andererseits Patientinnen und Patienten mit In-Stent Restenosen ausgeschlossen wurden, wurde nicht geprüft). Aus den Studienergebnissen lässt sich allerdings nicht ableiten, dass sich das Nutzen-Schaden-Profil des DEBs im Vergleich zur Standardtherapie zwischen gestenteten und nicht gestenteten Restenosen der Arteria femoralis unterscheidet. Zwar ist die Datenlage für dieses Indikationsgebiet deutlich schlechter und somit die Aussagesicherheit hinsichtlich der Ergebnisse geringer, doch weisen die Ergebnisse tendentiell in die gleiche Richtung wie im großen Anwendungsgebiet der De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder Arteria poplitea.

Im Gegensatz dazu scheint es relativ sicher, dass sich das Nutzen-Schaden Profil einer DEB-Behandlung in infrapoplitealen Arterien deutlich von dem einer DEB-Behandlung in der Arteria femoralis oder Arteria poplitea unterscheidet. So konnten keine Vorteile bezüglich der TLR-/TVR-Raten einer DEB-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon festgestellt werden.

Weiterhin wurden in 4 der 20 eingeschlossenen Studien Patientinnen und Patienten mit mehreren Läsionen in die Studien eingeschlossen. Dieses Vorgehen war in 2 Studien (LEVANT I und EffPac) per Einschlusskriterien nicht möglich und in den restlichen 14 Studien wurden keine Angaben zu einem solchen Vorgehen gemacht bzw. es bleibt unklar, um wie viele Läsionen pro Person es sich bei einer höheren Anzahl von Läsionen als Personen handelt. Bestimmte Endpunkte, wie etwa die TVR-, Amputations- oder Mortalitätsrate können durch die dadurch entstehende Uneinheitlichkeit mit größeren Fehlern behaftet sein.

6.7 Produkte

In den Studien, die in dieses Gutachten eingeschlossen wurden, wurden 10 verschiedene DEBs eingesetzt. Dabei wurden auch in den Indikationen der In-Stent Restenosen und der Behandlung von Läsionen in den infrapoplitealen Gefäßen solche DEBs eingesetzt, die auch zur Behandlung der De-novo oder Restenosen der Arteria femoralis oder Arteria poplitea zum Einsatz kamen. Alle DEB waren mit Paclitaxel beschichtet. Auch alle weiteren DEB, für die genauere Informationen vorliegen, die aber nicht in den Studien dieses Gutachtens untersucht wurden, weisen eine Paclitaxel-Beschichtung auf.

Eine Besonderheit stellt der IN.PACT Amphirion dar; dieser DEB, dessen Indikationsgebiet Stenosen der infrapoplitealen Arterien sind, wurde vom Hersteller aus Sicherheitsgründen zurückgerufen. Da dieser DEB nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wurden alle Studien ausgeschlossen, in denen der IN.PACT Amphirion eingesetzt wurde⁴.

Die vorliegenden Daten reichen nicht aus, um eine Aussage bezüglich möglicher produktspezifischer Unterschiede zu treffen. Es wurden mögliche Konzentrations- und Dosiseffekte untersucht⁵. Dabei ergaben sich keine klaren Ergebnisse, was zum einen an der nicht sicher bestimmbar Dosis je Studie, zum anderen an unterschiedlichen Studienpools zu den verschiedenen Endpunkten liegen könnte. Das schließt jedoch nicht aus, dass solche Konzentrations- und/oder Dosiseffekte existieren (wobei die Richtung der Dosiseffekte je nach Endpunkt unterschiedlich sein könnte).

Zusätzlich ist auf die Relevanz der begleitenden Thrombozytenaggregationshemmung bei PTA und DEB-Behandlung hinzuweisen. Wie in Kapitel 4.4 beschrieben, unterscheiden sich die Regime zur prä-, post- und periinterventionellen Plättchenhemmung zwischen den Studien. Zudem ließ sich in einem Fall (DEBATE-SFA) eine unterschiedlich lange Clopidogrel-Therapie zwischen den Studienarmen feststellen. Die Patientinnen und Patienten, die einen DEB bekommen hatten, wurden 2 Monate länger mit dem Medikament behandelt. Eine lebenslange Therapie wurde in 14 der 20 Studien verschrieben.

⁴ https://www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/DE/07/2013/06771-13_kundeninfo_de.pdf?__blob=publication-File&v=1, letzter Aufruf: 11.08.2020

⁵ Die Ergebnisse sind nicht im Gutachten dargestellt, können aber bei Bedarf beim MDS abgerufen werden.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Regime der Plättchenhemmung sich teilweise stark unterscheiden, was insbesondere bei unterschiedlicher Behandlung der beiden Studienarme Auswirkungen auf die Endpunkte mit Bezug zu Thrombosen bedeuten kann.

6.8 Mortalitätsdebatte über DEB

Hinsichtlich des Signals einer erhöhten Langzeit-Mortalität unter einer DEB-Behandlung, das in diesem Gutachten mit einem Studienpool aus 5 hochverzerrten Studien ab 3 Jahren und 2 hochverzerrten Studien für 4 und 5 Jahre detektiert wurde, gibt es bereits zahlreiche Publikationen. Dabei beschränkt sich die Diskussion in der Fachwelt nicht auf die DEB, sondern schließt auch andere Devices mit Paclitaxel-Beschichtung, die in der Angiographie eingesetzt werden können (Stents), ein.

Insbesondere eine 2018 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit von Katsanos et al. zu Stents und DEB mit Paclitaxelbeschichtung, die zur Schlussfolgerung eines erhöhten Mortalitätsrisikos bei Applikation dieser Devices im Vergleich zur Applikation unbeschichteter Ballons bzw. Stents im femoropoplitealen Bereich (für den die Leitlinienempfehlung gilt) kam, fand hohe Berücksichtigung [54]. Langzeitdaten wurden dabei für 4 Jahre aus einer Präsentation zur IN.PACT SFA-Studie auf einer Konferenz [65], für 5 Jahre aus den Studien THUNDER [97] und ZILVER-PTX [26] gewonnen.

Die von Katsanos in die Bewertung eingeschlossenen Studien THUNDER und ZILVER PTX wurden im vorliegenden Gutachten ausgeschlossen, da ein auf dem deutschen Markt nicht verfügbarer DEB (THUNDER) bzw. ein Paclitaxel-beschichteter Stent (DES) und kein DEB (ZILVER-PTX) eingesetzt wurde, so dass lediglich die Ergebnisse der IN.PACT SFA-Studie sowohl im vorliegenden Gutachten als auch im Review von Katsanos Berücksichtigung fanden. Konkret wurden in den Analysen bei Katsanos DEB und DES gemeinsam betrachtet. Ab 2 Jahren wurde eine erhöhte Mortalität für die Ballons und Stents mit Paclitaxelbeschichtung gegenüber unbeschichteten Ballons und Stents gefunden, wobei 12 RCTs mit insgesamt 2.316 Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden (RR: 1,68; 95%-KI: 1,15-2,47). Die Heterogenität war gering ($p=0,8$). Der Mortalitätsunterschied zwischen den beschichteten und den unbeschichteten Produkten stieg bei Nachverfolgung bis 5 Jahre (1 Studie (IN.PACT SFA) mit 4-Jahresdaten; 2 Studien (THUNDER und ZILVER-PTX) mit 5-Jahresdaten) weiter an (RR: 1,93; 95%-KI: 1,27-2,93). Hierbei war die Heterogenität ebenfalls gering ($p=0,92$). Unter den Einschränkungen geringer Power, variabler Nachverfolgungszeiträume und weniger Studien, wurde in Subgruppenanalysen für den DEB alleine (ohne Mitbetrachtung von DES) ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber unbeschichteten Ballons festgestellt (RR: 1,44; 95%-KI: 1,04-2,00). Darüber hinaus führten Katsanos et al. Subgruppenanalysen nach den Paclitaxeldosierungen der DEB durch. Dabei wurden für ansteigende Dosierungen steigende Mortalitätsunterschiede zwischen DEB und Standardballons beobachtet (für $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$: RR: 1,27; 95%-KI: 0,7-2,32; für $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$: RR: 1,65; 95%-KI: 0,95-2,87; für $3,5\mu\text{g}/\text{mm}^2$: RR: 2,31; 95%-KI: 1,15-4,63). In einer Metaregressionsanalyse wurde für alle eingeschlossenen RCTs und

alle Devices ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Paclitaxelexposition und der Gesamtmortalität gefunden ($0,4 \pm 0,1\%$ erhöhtes Mortalitätsrisiko je Paclitaxel-Milligramm-Jahr⁶; 95%-KI: 0,1-0,6%; $p < 0,001$).

Im vorliegenden Gutachten wurde zwar ebenfalls ein Signal für eine erhöhte Langzeitmortalität im femoropoplitealen Einsatzbereich detektiert, jedoch wurde im Unterschied zum systematischen Review von Katsanos kein signifikanter Zusammenhang mit der Paclitaxelexposition beobachtet. Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen dem vorliegenden Gutachten und der Katsanos-Publikation sind vermutlich, dass sich der Pool der Studien mit verfügbaren Ergebnissen zur Langzeitmortalität unterscheidet (s. o.), dass hier DES nicht betrachtet und Studien ausgeschlossen wurden, deren DEB nicht auf dem deutschen Markt verfügbar sind.

Die amerikanische FDA gab aufgrund des Reviews von Katsanos et al. [54] im Januar 2019 [36] mit Updates im März [37] und August 2019 [34] einen sog. „letter to healthcare providers“ heraus, in dem auf eine möglicherweise erhöhte Mortalität bei DEB-Einsatz aufmerksam gemacht wurde. Im Juni 2019 wurden in einem öffentlichen Treffen eigene Analysen der FDA vorgestellt, die auf eine erhöhte Langzeitmortalität unter DEB bzw. DES im Vergleich zu unbeschichteten Produkten hinweisen. Es handelt sich hierbei um eine Meta-Analyse basierend auf individuellen Patientendaten. Subgruppenanalysen wurden für das Geschlecht und geografische Unterschiede berechnet (USA- vs. Nicht-USA-Daten), jedoch nicht für DEB getrennt von DES. Studien zu DEB, die nicht durch die FDA zugelassen sind, wurden nicht für die primäre Analyse herangezogen. Langzeitmortalitätsdaten wurden für einen Nachverfolgungszeitraum von 3 Jahren aus 4 Studien (ILLUMENATE Pivotal, IN.PACT SFA, LEVANT II und ZILVER PTX) mit insgesamt 1320 Probandinnen und Probanden, für einen Nachverfolgungszeitraum von 4 bzw. 5 Jahren aus 3 Studien (IN.PACT SFA, LEVANT II und ZILVER PTX) herangezogen. Insgesamt ist also mit der ZILVER PTX-Studie in allen primären Analysen der Langzeitwerte ab 3 Jahren eine Studie zu DES enthalten. Für die Zeiträume von 3, 4 und 5 Jahren nach der Intervention wurde eine statistisch signifikant erhöhte Mortalität nach DEB- bzw. DES-Behandlung gegenüber der Behandlung mit unbeschichteten Ballons bzw. Stents beobachtet. Dabei ist der Mortalitätsunterschied zwischen beschichteten und unbeschichteten Produkten über die Zeit ansteigend (3 Jahre: RR: 1,48; 95%-KI: 0,85-2,57; 4 Jahre: RR: 1,62; 95%-KI: 1,12-2,33; 5 Jahre: RR: 1,72; 95%-KI: 1,22-2,38). Im vorliegenden Gutachten konnte ebenfalls eine erhöhte Langzeitmortalität unter DEB im Vergleich zu Standardballons im Indikationsgebiet der De-novo oder Restenosen der Arteria femoralis oder Arteria poplitea festgestellt werden (vgl. Kapitel 4.6.6.2). Für den Nachverfolgungszeitraum von 3 Jahren konnten im vorliegenden Gutachten Daten aus 5 Studien (IN.PACT SFA, LEVANT II, IN.PACT SFA Japan, ILLUMENATE Pivotal, ILLUMENATE EU), für die Nachverfolgungszeiträume von 4 und 5 Jahren Daten aus 2 Studien (IN.PACT SFA und LEVANT II) herangezogen werden. Somit unterscheidet sich der Studienpool für die Metaanalyse des vorliegenden Gutachtens von der primären Analyse der FDA insofern, dass jeweils Studien zu Produkten, die auf dem amerikanischen bzw. deutschen Markt nicht verfügbar waren, nicht betrachtet wurden. Weiterhin berücksichtigt die FDA für die Langzeitmortalität auch die Stent-Studie ZILVER-PTX, die im vorliegenden Gutachten ausgeschlossen wurde. Dennoch wurde in beiden Arbeiten eine signifikant erhöhte Langzeitmortalität detektiert.

⁶ Die Paclitaxel-Milligramm-Jahre wurden dabei als Exposition = Paclitaxeldosis x (π x Gefäßdurchmesser x Läsionslänge) x Nachverfolgungszeit definiert.

Als Reaktion auf die Veröffentlichung von Katsanos et al. wurden in der FDA-Analyse zudem Anstrengungen unternommen, um Ursachen für eine möglicherweise erhöhte Mortalität unter DEB zu erklären. Dabei konnte weder eine Clusterung von Todesursachen noch ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang festgestellt werden [35].

Im „letter to healthcare providers“ von August 2019 wird auf die Limitationen der Ergebnisinterpretation aufgrund der gemeinsamen Analyse von Paclitaxel-beschichteten Stents und Ballons, fehlender Werte, breiter Konfidenzintervalle, fehlender Dosis-Wirkungsbeziehung (entgegen der Befunde durch Katsanos et al. [54]) und einer fehlenden pathophysiologischen Erklärung für die späten Todesfälle verwiesen. Neben der Anerkennung guter Ergebnisse bei Revaskularisationsraten wird eine Fortführung der RCTs ermutigt, um weitere Langzeitergebnisse zu gewinnen und im klinischen Umgang mit paclitaxelbeschichteten Devices ein wachsaues, aufklärendes und individuell mit den Patientinnen und Patienten abgestimmtes Vorgehen empfohlen. Die FDA arbeitet laut eigenen Angaben mit den Studienautorinnen und -autoren und Herstellern an einer Verbesserung der verfügbaren Langzeitdaten und der Aufklärung bezüglich des Themas [34].

Die Ergebnisse anderer systematischer Übersichtsarbeiten sind nicht konsistent, selbst wenn sich die Fragestellung konkret auf DEB im femoropoplitealen Einsatzbereich beschränkt [7, 19, 59]. Insbesondere die Ergebnisse für längere Zeiträume ab 3 Jahren scheinen nur sehr unsicher zu sein.

So verglich beispielsweise ein systematischer Review von Anantha-Narayanan et al. (2019) DEB mit Standardballonangioplastie im femoropoplitealen Bereich und fand kein erhöhtes Mortalitätsrisiko für den DEB-Einsatz. Hier wurde eine mittlere Follow-up-Zeit berechnet, wobei die Mortalitätsdaten aller für dieses Review genutzten Primärstudien in diese Analyse eingingen. 4 der 17 dafür herangezogenen Primärstudien sind deshalb nicht im vorliegenden Gutachten enthalten, da sie Medizinprodukte untersuchen, die nicht auf dem deutschen Markt verfügbar sind. In die Analyse gingen weiterhin die Daten aus der DEBATE ISR-Studie zu In-Stent Restenosen ein, die im vorliegenden Gutachten von den femoropoplitealen De-novo oder Restenosen getrennt betrachtet wurden. Es werden im Review von Anantha-Narayanan et al. 2 Studien mit 5-Jahresdaten und eine Studie mit 4-Jahresdaten herangezogen, die nicht benannt werden [7]. In der Analyse mit einem mittleren Nachverfolgungszeitraum von $21,6 \pm 14,4$ Monaten scheinen die 2 berücksichtigten Studienergebnisse zur 5-jährigen Nachverfolgung und das Ergebnis zur 4-jährigen Nachverfolgung (in dem wohl auch Stent-Daten enthalten sind [7]) wenig ins Gewicht zu fallen, sodass die insgesamt nicht als erhöht gezeigte Mortalität wohl eher von kürzeren Zeiträumen beeinflusst wird. Zu einer sicheren Aussage über die Langzeitmortalität geben die Autoren an, weitere Langzeitdaten aus der Nachverfolgung der RCTs zu benötigen [7]. Die Unterschiede der Ergebnisse dieser Analyse im Vergleich zur Analyse der Langzeitmortalität im vorliegenden Gutachten lassen sich insofern durch einen anderen Studienpool und die unterschiedliche Analysemethode hinsichtlich der Nachverfolgungszeiträume erklären.

Im Unterschied zu Anantha-Narayanan et al. (2019) kommen beispielsweise Klumb et al. (2019) [59] in ihrem systematischen Review für den femoropoplitealen DEB-Einsatz im Vergleich zu Standardballons zur Schlussfolgerung einer erhöhten 2- und 3-Jahresmortalität. Die 3-Jahreswerte stammen jedoch ausschließlich aus der IN.PACT-SFA-Studie [65]. Im vorliegenden Gutachten ist dies die einzige Studie, deren 3-Jahresdaten einen signifikanten Nachteil von DEB zeigen, während sich in den anderen 4 Studien mit 3-Jahres-Daten kein signifikanter Nachteil ergibt (vgl. Abbildung 33: Mortalitätsrate nach 36 Monaten).

Die 2-Jahres-Daten bei Klumb et al. stammen aus 7 Studien. Drei dieser Studien wurden im vorliegenden Gutachten ausgeschlossen, da der verwendete DEB auf dem deutschen Markt nicht verfügbar ist. Die Unterschiede zwischen der Klumb-Publikation und dem vorliegenden Gutachten insbesondere hinsichtlich der 2-Jahres-Mortalitätsergebnisse dürften somit auf die unterschiedlichen Studienpools zurückzuführen sein.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Debatte um eine erhöhte Langzeitmortalität nach Einsatz von DEB anhält. Die Erkenntnisse darüber, ob die DEB den Standardballons hinsichtlich der Langzeitmortalität unterlegen sind, sind nach wie vor mit Unsicherheit behaftet. Die Ergebnisse dieses Gutachtens sind somit im Einklang mit der aktuell geführten Diskussion. Die FDA sowie auch die Autoren zahlreicher systematischer Reviews halten (weitere) Langzeitdaten zur Mortalität für erforderlich. Auch dies ist in Übereinstimmung mit der hier dargelegten Einschätzung.

7 Fazit/Empfehlungen

De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich hinsichtlich der Durchführung von **Revaskularisationen im Bereich der Zielläsion (TLR)** in den ersten 12 bzw. 24 Monaten ein Nachweis eines Vorteils der PTA mit zusätzlicher Anwendung von Drug Eluting Balloons (DEB) gegenüber der alleinigen PTA mit unbeschichteten Ballonkathetern. Hinsichtlich der Durchführung von **Revaskularisationen im Bereich des Zielgefäßes (TVR)** in den ersten 12 bzw. 24 Monaten ergeben sich Hinweise auf einen Vorteil der PTA mit zusätzlicher Anwendung von Drug Eluting Balloons (DEB) gegenüber der alleinigen PTA mit unbeschichteten Ballonkathetern.

Hingegen liegen zur Durchführung von **Revaskularisationen jeglicher Lokalisation** keine Daten vor.

Für das Auftreten von **Thrombosen** und die Durchführung von **(Major-/Minor-) Amputationen** in den ersten 12 bzw. 24 Monaten konnte anhand der vorliegenden Daten weder ein Vorteil noch ein Nachteil der PTA mit DEB gegenüber der alleinigen PTA mit Standardballons festgestellt werden.

Für die **Mortalität** in den ersten 12 bzw. 24 bzw. 36 Monaten konnte ebenfalls aus den vorliegenden Daten weder ein Vorteil noch ein Nachteil der PTA mit DEBs gegenüber der alleinigen PTA mit unbeschichteten Ballonkathetern abgeleitet werden.

Hinsichtlich der Langzeit-Mortalität zeigt sich kein einheitliches Bild. 2 Studien liefern Daten zu den Nachbeobachtungszeitpunkten 36, 48 und 60 Monate. Diese Studien zeigen einen (numerischen) Nachteil, während die 3 weiteren mit 36-Monats-Ergebnissen keinen Gruppenunterschied aufzeigen. Ergebnisse zu späteren Nachbeobachtungszeitpunkten liegen aus diesen 3 Studien nicht vor, sodass sich nicht prüfen lässt, ob dieser Unterschied zwischen den Studien bestehen bleibt. Da die studienübergreifenden Ergebnisse zur Langzeit-Mortalität (48 bzw. 60 Monate) somit lediglich auf den beiden negativen Studien basieren, ergibt sich ein Nachteil der DEB-Behandlung gegenüber einer Standardbehandlung ohne Einsatz eines DEB.

Hinsichtlich des Auftretens von „**Major Adverse Events**“ in den ersten 12 bzw. 24 Monaten – dies ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus Tod, Amputation und Revaskularisation (in einigen Studien auch Thrombose) – zeigen sich Hinweise auf einen Vorteil der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB im Vergleich zur alleinigen PTA mit unbeschichteten Ballonkathetern.

Für die **Schwere der pAVK** (gemessen anhand der Rutherford-Klassifikation) nach 12 bzw. 24 Monaten wurden erste Hinweise auf Vorteile der DEB gegenüber den Standardballons festgestellt. Für das Ausmaß der **Gehbehinderung** nach 12 bzw. 24 Monaten wurden erste Hinweise auf eine Nicht-Unterlegenheit der DEB gegenüber einer Behandlung mit einem Standardballon beobachtet. Hinsichtlich der **Gehstrecke** zum Zeitpunkt 12 Monate konnte aus den vorliegenden Daten weder ein Vorteil noch ein Nachteil der DEB gegenüber den unbeschichteten Ballonkathetern abgeleitet werden. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen **Lebensqualität** zum Zeitpunkt 12 bzw. 24 Monate lieferten erste Hinweise auf eine Nicht-Unterlegenheit der DEB gegenüber den Standardballonkathetern.

In der Bilanzierung aller Nutzen-und Schadenendpunkte ergeben sich erste Hinweise auf einen Zusatznutzen der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB gegenüber der alleinigen PTA mit unbeschichteten Ballonkathetern im Indikationsgebiet der De-novo Stenosen und Restenosen (nicht In-Stent Restenosen) in der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea.

In dieser Bilanzierung finden verschiedene Unsicherheiten Berücksichtigung: Zum einen wird beim Nachteil hinsichtlich der Langzeit-Mortalität berücksichtigt, dass dieser auf den Ergebnissen von nur 2 Studien beruht, jedoch die Studien, die zu 36 Monaten keinen Gruppenunterschied gezeigt haben, in die Analyse der Langzeit-Mortalität nicht eingehen. Die derzeit unbekannten Langzeit-Ergebnisse dieser Studien könnten den Nachteil der DEB-Behandlung in Frage stellen. Zum anderen besitzen die festgestellten Vorteile hinsichtlich der Schwere der pAVK nur eine geringe Aussagesicherheit.

Aufgrund dieser Unsicherheiten ist es wichtig, insbesondere die Langzeit-Mortalitätsergebnisse regelmäßig auf neu publizierte Evidenz hin zu überprüfen.

Die Feststellung von ersten Hinweisen auf einen Zusatznutzen der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB gegenüber der alleinigen PTA mit einem unbeschichteten Ballonkatheter im Indikationsgebiet der De-novo Stenosen und Restenosen (nicht In-Stent Restenosen) in der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea bezieht sich auf diejenigen Produkte, die in den für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant identifizierten Studien verwendet wurden. Dies sind: IN.PACT Admiral, IN.PACT Pacific, Lutonix, Paseo-18 Lux, Ranger DCB, SeQuent Please OTW, Stellarex, Luminor 35 DCB, Freeway und Legflow. Bei Veröffentlichung geeigneter Daten kann der Frage weiter nachgegangen werden, ob produktspezifische Unterschiede vorliegen.

In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich hinsichtlich der Durchführung von **Revaskularisationen im Bereich der Zielläsion (TLR)** in den ersten 12 bzw. 24 Monaten Hinweise auf einen Vorteil der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines Drug Eluting Balloons (DEB) gegenüber der alleinigen PTA mit einem unbeschichteten Ballonkatheter. Hingegen liegen zur Durchführung von **Revaskularisationen im Bereich des Zielgefäßes (TVR)** sowie zur Durchführung von **Revaskularisationen jeglicher Lokalisation** keine Daten vor. Für das Auftreten von **Thrombosen**, die Durchführung von **(Major-) Amputationen** sowie die **Mortalität** in den ersten 12 bzw. 24 Monaten konnte anhand der vorliegenden Daten weder ein Vorteil noch ein Nachteil der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB gegenüber der alleinigen PTA mit einem Standardballon festgestellt werden. Zur Durchführung von **Minoramputationen** sowie zum Auftreten von „**Major Adverse Events**“ liegen keine Daten vor. Erste Hinweise auf Vorteile der DEB wurden für die **Schwere der pAVK** (gemessen anhand der Rutherford-Klassifikation) nach 12 Monaten festgestellt. Hingegen liegen zum Ausmaß der **Gehbehinderung**, zur **Gehstrecke** sowie zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** keine auswertbaren Daten vor.

In der Bilanzierung aller Nutzen-und Schadenendpunkte ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB gegenüber der alleinigen PTA mit unbeschichteten Ballonkathetern im Indikationsgebiet der In-Stent Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea.

Diese Bilanzierung berücksichtigt einerseits die Hinweise für einen Vorteil der DEB hinsichtlich der TLR-Rate und die ersten Hinweise für einen Vorteil der DEB für den Endpunkt der Schwere der pAVK. Andererseits wird berücksichtigt, dass die Datenlage zur Schwere der pAVK sehr wenig gesichert ist und für die Endpunkte Lebensqualität, Gehbehinderung und Gehstrecke keinerlei relevante Studiendaten identifiziert werden konnten. Somit können Nachteile des DEB gegenüber einer Standardbehandlung

für diese wichtigen Endpunkte zumindest nicht ausgeschlossen werden. Auch hinsichtlich der Mortalität kann ein Nachteil der DEB zumindest nicht ausgeschlossen werden; die Ergebnisse der ISAR-PEBIS-Studie zeigen einen negativen Zeittrend, der dem in der Indikation De-novo Stenosen oder Restenosen der Arteria femoralis oder der Arteria poplitea entspricht. Die beschriebenen, zum Teil sehr wenig gesicherten, Vorteile des DEB reichen so nicht aus, um insgesamt einen Vorteil ableiten zu können.

De-novo Stenosen oder Restenosen der infrapoplitealen Arterien

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich hinsichtlich der Durchführung von **Revaskularisationen im Bereich der Zielläsion (TLR)** sowie hinsichtlich der Durchführung von **Revaskularisationen im Bereich des Zielgefäßes (TVR)** nach 12 Monaten weder ein Vorteil noch ein Nachteil der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB gegenüber der alleinigen PTA mit einem Standardballon. Zur Durchführung von **Revaskularisationen jeglicher Lokalisation** liegen keine Daten vor. Für das Auftreten von **Thrombosen**, die Durchführung von **(Major-)Amputationen**, die **Mortalität** sowie das Auftreten von „**Major Adverse Events**“ (in der Regel aus den Komponenten Tod, Amputation, Revaskularisation und Thrombose zusammengesetzter Endpunkt) in den ersten 12 Monaten konnte ebenfalls kein Vorteil oder Nachteil der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB gegenüber der alleinigen PTA mit einem Standardballon festgestellt werden. Zur Durchführung von **Minoramputationen** liegen keine Daten vor. Auch zur **Schwere der pAVK** (gemessen anhand der Rutherford-Klassifikation), zum Ausmaß der **Gehbehinderung** sowie zur **Gehstrecke** liegen keine Daten vor. Hinsichtlich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** zum Zeitpunkt 12 Monate konnte weder ein Vorteil noch ein Nachteil der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB gegenüber der alleinigen PTA mit einem Standardballon festgestellt werden. 24-Monats-Daten oder Daten zu längeren Zeiträumen liegen zu keinem dieser Endpunkte vor.

In der Bilanzierung aller Nutzen-und Schadenendpunkte ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der PTA mit zusätzlicher Anwendung eines DEB gegenüber der alleinigen PTA mit einem unbeschichteten Ballon im Indikationsgebiet der De-novo Stenosen und Restenosen der infrapoplitealen Arterien.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Aboyans, V., Ricco, J.-B., Bartelink, M.-L.E.L., Björck, M., Brodmann, M., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*, 2017; 39 (9): 763-816
- [2] Aboyans, V., Ricco, J.B., Bartelink, M.E.L., Björck, M., Brodmann, M., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2018; 39 (9): 763-816
- [3] Albrecht, T., Schnorr, B., Kutschera, M., Waliszewski, M.W. Two-Year Mortality After Angioplasty of the Femoro-Popliteal Artery with Uncoated Balloons and Paclitaxel-Coated Balloons-A Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Multicenter Trials. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019; 42 (7): 949-955
- [4] Albrecht, T., Waliszewski, M., Roca, C., Redlich, U., Tautenhahn, J., et al. Two-Year Clinical Outcomes of the CONSEQUENT Trial: Can Femoropopliteal Lesions be Treated with Sustainable Clinical Results that are Economically Sound? *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018; 41 (7): 1008-1014
- [5] Almasri, J., Adusumalli, J., Asi, N., Lakis, S., Alsawas, M., et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *Journal of vascular surgery*, 2018; 68 (2): 624-633
- [6] Almasri, J., Adusumalli, J., Asi, N., Lakis, S., Alsawas, M., et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2019; 58 (1S): S110-S119
- [7] Anantha-Narayanan, M., Shah, S.M., Jelani, Q.-U.-A., Garcia, S., Ionescu, C., et al. Drug-coated balloon versus plain old balloon angioplasty in femoropopliteal disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019; 94 (1): 139-148
- [8] Antoniou, G.A., Georgiadis, G.S., Antoniou, S.A., Makar, R.R., Smout, J.D., et al. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 4: CD002000
- [9] Antonopoulos, C.N., Mylonas, S.N., Moulakakis, K.G., Sergeantanis, T.N., Sfyroeras, G.S., et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials comparing treatment modalities for de novo superficial femoral artery occlusive lesions. *Journal of vascular surgery*, 2017; 65 (1): 234-245
- [10] Baan, J., Jr., Claessen, B.E., Dijk, K.B.-v., Vendrik, J., van der Schaaf, R.J., et al. A Randomized Comparison of Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent for the Treatment of Any In-Stent Restenosis: The DARE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018; 11 (3): 275-283
- [11] Barkat, M., Torella, F., Antoniou, G.A. Drug-eluting balloon catheters for lower limb peripheral arterial disease: the evidence to date. *Vascular health and risk management*, 2016; 12: 199-208

- [12] Bausback, Y., Willfort-Ehringer, A., Sievert, H., Geist, V., Lichtenberg, M., et al. Six-Month Results From the Initial Randomized Study of the Ranger Paclitaxel-Coated Balloon in the Femoropopliteal Segment. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 2017; 24 (4): 459-467
- [13] Bausback, Y., Wittig, T., Schmidt, A., Zeller, T., Bosiers, M., et al. Drug-Eluting Stent Versus Drug-Coated Balloon Revascularization in Patients With Femoropopliteal Arterial Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 73 (6): 667-679
- [14] Bittl, J.A., He, Y., Baber, U., Feldman, R.L., von Mering, G.O., et al. Bayes Factor Meta-Analysis of the Mortality Claim for Peripheral Paclitaxel-Eluting Devices. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019; 12 (24): 2528-2537
- [15] Brodmann, M., Werner, M., Meyer, D.-R., Reimer, P., Krüger, K., et al. Sustainable Antirestenosis Effect With a Low-Dose Drug-Coated Balloon: The ILLUMENATE European Randomized Clinical Trial 2-Year Results. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018; 11 (23): 2357-2364
- [16] Buszman, P.P., Nowakowski, P., Milewski, K., Orlik, B., Żurakowski, A., et al. Clinical Randomized Trial Evaluating Novel, Microcrystalline, and Biocompatible Polymer Paclitaxel-Coated Balloon for the Treatment of Femoropopliteal Occlusive Disease: The BIOPAC Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018; 11 (23): 2436-2438
- [17] Cai, Z., Guo, L., Qi, L., Cui, S., Tong, Z., et al. Midterm Outcome of Directional Atherectomy Combined with Drug-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Coated Balloon Angioplasty Alone for Femoropopliteal Arteriosclerosis Obliterans. *Annals of vascular surgery*, 2019; DOI: 10.1016/j.avsg.2019.06.014 S0890-5096(0819)30589-30588
- [18] Candy, N., Ng, E., Velu, R. Paclitaxel-coated balloon reduces target lesion revascularization compared with standard balloon angioplasty. *Journal of vascular surgery*, 2017; 65 (2): 558-570
- [19] Caradu, C., Lakhli, E., Colacchio, E.C., Midy, D., Bérard, X., et al. Systematic review and updated meta-analysis of the use of drug-coated balloon angioplasty versus plain old balloon angioplasty for femoropopliteal arterial disease. *Journal of vascular surgery*, 2019; 70 (3): 981-995
- [20] Caradu, C., Trombert, D., Midy, D., Ducasse, E. The management of below-the-knee arterial critical ischemia: update, systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2016; 23 (3): 48-59
- [21] Cassese, S., Ndrepepa, G., Kufner, S., Byrne, R.A., Giacoppo, D., et al. Drug-coated balloon angioplasty for in-stent restenosis of femoropopliteal arteries: a meta-analysis. *EuroIntervention*, 2017; 13 (4): 483-489
- [22] Cassese, S., Ndrepepa, G., Liistro, F., Fanelli, F., Kufner, S., et al. Drug-Coated Balloons for Revascularization of Infrapopliteal Arteries: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016; 9 (10): 1072-1080
- [23] Chen, X., Li, J., Zheng, C., He, Y., Jia, J., et al. Drug-delivering endovascular treatment versus angioplasty in artery occlusion diseases: a systematic review and meta-analysis. *Current medical research and opinion*, 2018; 34 (1): 95-105
- [24] Claessen, B.E., Henriques, J.P.S., Vendrik, J., Boerlage-van Dijk, K., van der Schaaf, R.J., et al. Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with diabetes mellitus and in-stent restenosis: Insights from the randomized DARE trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019; 93 (2): 216-221
- [25] Conte, M.S., Pomposelli, F.B., Clair, D.G., Geraghty, P.J., McKinsey, J.F., et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *Journal of vascular surgery*, 2015; 61 (3 Suppl): 2s-41s

- [26] Dake, M.D., Ansel, G.M., Jaff, M.R., Ohki, T., Saxon, R.R., et al. Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial. *Circulation*, 2016; 133 (15): 1472-1483
- [27] de Boer, S.W., de Vries, J.P.P.M., Werson, D.A., Fioole, B., Vroegindeweij, D., et al. Drug coated balloon supported Supera stent versus Supera stent in intermediate and long-segment lesions of the superficial femoral artery: 2-year results of the RAPID Trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2019; 60 (6): 679-685
- [28] Debing, E., Aerden, D., Vanhulle, A., Gallala, S., von Kemp, K. Paclitaxel-coated versus plain old balloon angioplasty for the treatment of infrainguinal arterial disease in diabetic patients: the Belgian diabetic IN.PACT Trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2017; 58 (4): 528-534
- [29] Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). 2015. AWMF-Register Nr. 065/003.
- [30] Donas, K.P., Sohr, A., Pitoulis, G.A., Alfonso, F., Torsello, G. Long-Term Mortality of Matched Patients with Intermittent Claudication Treated by High-Dose Paclitaxel-Coated Balloon Versus Plain Balloon Angioplasty: A Real-World Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020; 43 (1): 2-7
- [31] Ducasse, E., Caradu, C. Rigorous focus on paclitaxel-related mortality in femoropopliteal artery disease. *Journal of vascular surgery*, 2020; 71 (1): 216-219
- [32] Eleissawy, M.I., Elbarbary, A.H., Elwagih, M.M., Elheniedy, M.A., Santoso, C., et al. Ipsilateral Antegrade Angioplasty for Flush Superficial Femoral Artery Occlusion versus Open Bypass Surgery. *Annals of vascular surgery*, 2019; 61: 55-64
- [33] Fakhry, F., Fokkenrood, H.J., Spronk, S., Teijink, J.A., Rouwet, E.V., et al. Endovascular revascularisation versus conservative management for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 3: CD010512
- [34] Food and Drug Administration. August 7, 2019 UPDATE: Treatment of Peripheral Arterial Disease with Paclitaxel-Coated Balloons and Paclitaxel-Eluting Stents Potentially Associated with Increased Mortality. 2019. FDA; letzter Zugriff: 30.09.2020. <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/august-7-2019-update-treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel>
- [35] Food and Drug Administration. June 19-20, 2019: Circulatory System Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee Meeting Announcement. 2019. FDA; letzter Zugriff: 15.10.20. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/june-19-20-2019-circulatory-system-devices-panel-medical-devices-advisory-committee-meeting>
- [36] Food and Drug Administration. Treatment of Peripheral Arterial Disease with Paclitaxel-Coated Balloons and Paclitaxel-Eluting Stents Potentially Associated with Increased Mortality - Letter to Health Care Providers. 2019. FDA; letzter Zugriff: 30.09.2020. <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel-eluting-stents>
- [37] Food and Drug Administration. UPDATE: Treatment of Peripheral Arterial Disease with Paclitaxel-Coated Balloons and Paclitaxel-Eluting Stents Potentially Associated with Increased Mortality - Letter to Health Care Providers. 2019. FDA; letzter Zugriff: 30.09.2020. <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel-eluting>
- [38] Giacoppo, D., Cassese, S., Harada, Y., Colleran, R., Michel, J., et al. Drug-Coated Balloon Versus Plain Balloon Angioplasty for the Treatment of Femoropopliteal Artery Disease: An Updated

- Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016; 9 (16): 1731-1742
- [39] Haddad, S.E., Shishani, J.M., Qtaish, I., Rawashdeh, M.A., Qtaishat, B.S. One Year Primary Patency of Infrapopliteal Angioplasty Using Drug- Eluting Balloons: Single Center Experience at King Hussein Medical Center. *J Clin Imaging Sci*, 2017; 7: 31
- [40] Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., Antoniou, S.A., Torella, F., Antoniou, G.A. Treatment strategies for in-stent restenosis in peripheral arterial disease: a systematic review. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2019; 28 (2): 253-261
- [41] Hawkins, B.M., Varghese, B. Simple Treatment for Complex Femoropopliteal Disease?: Midterm Drug-Coated Balloon Results From the AcoArt I Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018; 11 (23): 2354-2356
- [42] He, R., Ye, Y., Li, Z., Jiang, Y., Li, Y., et al. Restenosis Prevention With Drug Eluting or Covered Stents in Femoropopliteal Arterial Occlusive Disease: Evidence From a Comprehensive Network Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2019; 58 (1): 61-74
- [43] Hsu, C.C.T., Kwan, G.N., Singh, D., Rophael, J.A., Anthony, C., et al. Angioplasty versus stenting for infrapopliteal arterial lesions in chronic limb-threatening ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 12: CD009195
- [44] Iida, O., Soga, Y., Urasawa, K., Saito, S., Jaff, M.R., et al. Drug-Coated Balloon vs Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty for the Treatment of Atherosclerotic Lesions in the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Arteries: One-Year Results of the MDT-2113 SFA Japan Randomized Trial. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 2018; 25 (1): 109-117
- [45] Iida, O., Soga, Y., Urasawa, K., Saito, S., Jaff, M.R., et al. Drug-coated balloon versus uncoated percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral and proximal popliteal artery: 2-year results of the MDT-2113 SFA Japan randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019; 93 (4): 664-672
- [46] Ipema, J., Huizing, E., Schreve, M.A., de Vries, J.-P.P.M., Ünlü, Ç. Editor's Choice - Drug Coated Balloon Angioplasty vs. Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty in Below the Knee Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020; 59 (2): 265-275
- [47] Jaff, M.R., Nelson, T., Ferko, N., Martinson, M., Anderson, L.H., et al. Endovascular Interventions for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: A Network Meta-Analysis of Current Technologies. *J Vasc Interv Radiol*, 2017; 28 (12): 1617-1627
- [48] Jensen, C.J., Richardt, G., Tölg, R., Erglis, A., Skurk, C., et al. Angiographic and clinical performance of a paclitaxel-coated balloon compared to a second-generation sirolimus-eluting stent in patients with in-stent restenosis: the BIOLUX randomised controlled trial. *EuroIntervention*, 2018; 14 (10): 1096-1103
- [49] Jia, X., Zhang, J., Zhuang, B., Fu, W., Wu, D., et al. Acotec Drug-Coated Balloon Catheter: Randomized, Multicenter, Controlled Clinical Study in Femoropopliteal Arteries: Evidence From the AcoArt I Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016; 9 (18): 1941-1949
- [50] Jongsma, H., Bekken, J.A., de Vries, J.-P.P.M., Verhagen, H.J., Fioole, B. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty in patients with femoropopliteal arterial occlusive disease. *Journal of vascular surgery*, 2016; 64 (5): 1503-1514
- [51] Katsanos, K., Geisler, B.P., Garner, A.M., Zayed, H., Cleveland, T., et al. Economic analysis of endovascular drug-eluting treatments for femoropopliteal artery disease in the UK. *BMJ open*, 2016; 6 (5): e011245-e011245

- [52] Katsanos, K., Kitrou, P., Spiliopoulos, S., Diamantopoulos, A., Karnabatidis, D. Comparative Effectiveness of Plain Balloon Angioplasty, Bare Metal Stents, Drug-Coated Balloons, and Drug-Eluting Stents for the Treatment of Infrapopliteal Artery Disease: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 2016; 23 (6): 851-863
- [53] Katsanos, K., Spiliopoulos, S., Diamantopoulos, A., Siablis, D., Karnabatidis, D., et al. Wound Healing Outcomes and Health-Related Quality-of-Life Changes in the ACHILLES Trial: 1-Year Results From a Prospective Randomized Controlled Trial of Infrapopliteal Balloon Angioplasty Versus Sirolimus-Eluting Stenting in Patients With Ischemic Peripheral Arterial Disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016; 9 (3): 259-267
- [54] Katsanos, K., Spiliopoulos, S., Kitrou, P., Krokidis, M., Karnabatidis, D. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*, 2018; 7 (24): e011245-e011245
- [55] Katsanos, K., Spiliopoulos, S., Paraskevopoulos, I., Diamantopoulos, A., Karnabatidis, D. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Paclitaxel-coated balloon angioplasty in the femoropopliteal arteries: Role of Paclitaxel dose and bioavailability. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 2016; 23 (2): 356-370
- [56] Kayssi, A., Al-Atassi, T., Oreopoulos, G., Roche-Nagle, G., Tan, K.T., et al. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for peripheral arterial disease of the lower limbs. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 8: CD011319
- [57] Kayssi, A., Al-Jundi, W., Papia, G., Kucey, D.S., Forbes, T., et al. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis of the femoropopliteal arteries. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019; 1: CD012510
- [58] Kinstner, C.M., Lammer, J., Willfort-Ehringer, A., Matzek, W., Gschwandtner, M., et al. Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Standard Balloon Angioplasty in In-Stent Restenosis of the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Artery: 1-Year Results of the PACUBA Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016; 9 (13): 1386-1392
- [59] Klumb, C., Lehmann, T., Aschenbach, R., Eckardt, N., Teichgräber, U. Benefit and risk from paclitaxel-coated balloon angioplasty for the treatment of femoropopliteal artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine*, 2019; 16: 42-50
- [60] Koifman, E., Lipinski, M.J., Buchanan, K., Yu Kang, W., Escarcega, R.O., et al. Comparison of treatment strategies for femoro-popliteal disease: A network meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018; 91 (7): 1320-1328
- [61] Krankenberg, H., Tubler, T., Ingwersen, M., Schluter, M., Scheinert, D., et al. Drug-Coated Balloon Versus Standard Balloon for Superficial Femoral Artery In-Stent Restenosis: The Randomized Femoral Artery In-Stent Restenosis (FAIR) Trial. *Circulation*, 2015; 132 (23): 2230-2236
- [62] Krawisz, A.K., Secemsky, E.A. Paclitaxel-Based Devices for the Treatment of PAD: Balancing Clinical Efficacy with Possible Risk. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 2019; 21 (10): 57-57
- [63] Krishnan, P., Faries, P., Niazi, K., Jain, A., Sachar, R., et al. Stellarex Drug-Coated Balloon for Treatment of Femoropopliteal Disease: Twelve-Month Outcomes From the Randomized ILLUMENATE Pivotal and Pharmacokinetic Studies. *Circulation*, 2017; 136 (12): 1102-1113

- [64] Laird, J.A., Schneider, P.A., Jaff, M.R., Brodmann, M., Zeller, T., et al. Long-Term Clinical Effectiveness of a Drug-Coated Balloon for the Treatment of Femoropopliteal Lesions. *Circulation. Cardiovascular interventions*, 2019; 12 (6): e007702-e007702
- [65] Laird, J.R. Long term durability of DCB treatment in the SFA: 4-year results of the IN.PACT SFA study. 2018. LINC Tuesday, January 30 - Friday, February 2, 2018, Leipzig; letzter Zugriff: 30.09.2020. <https://www.leipzig-interventional-course.com/archive/linc-2018/presentations/programme/index/by-room/60015/>
- [66] Laird, J.R., Schneider, P.A., Tepe, G., Brodmann, M., Zeller, T., et al. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66 (21): 2329-2338
- [67] Lawall, H., Diehm, C., Hoffmann, U., Reinecke, H. Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose. *Dtsch Med Wochenschr*, 2015; 140 (24): 1798-1802
- [68] Liao, C.-J., Song, S.-H., Li, T., Zhang, Y., Zhang, W.-d. Randomized controlled trial of orchid drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis. *Int Angiol*, 2019; 38 (5): 365-371
- [69] Liao, C.-J., Song, S.-H., Li, T., Zhang, Y., Zhang, W.-d. WITHDRAWN: Drug Coated Balloon vs. Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty for the Treatment of Femoropopliteal Artery Disease: 12 - Month Results of the LEGFLOW OTW China Randomised Controlled Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2019; DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.10.018
- [70] Liistro, F., Angioli, P., Porto, I., Ducci, K., Falsini, G., et al. Drug-eluting balloon versus drug-eluting stent for complex femoropopliteal arterial lesions. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 74 (2): 202-215
- [71] Liistro, F., Grotti, S., Porto, I., Angioli, P., Ricci, L., et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery). *JACC Cardiovasc Interv*, 2013; 6 (12): 1295-1302
- [72] Mustapha, J.A., Brodmann, M., Geraghty, P.J., Saab, F., Settlage, R.A., et al. Drug-Coated vs Uncoated Percutaneous Transluminal Angioplasty in Infrapopliteal Arteries: Six-Month Results of the Lutonix BTK Trial. *J Invasive Cardiol*, 2019; 31 (8): 205-211
- [73] Norgren, L., Hiatt, W.R., Dormandy, J.A., Nehler, M.R., Harris, K.A., et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007; 33 (Suppl 1): s1-s75
- [74] Nowakowski, P., Granada, J., Kiesz, R.S., Buszman, P. Three-year follow-up in BIOPAC trial - Treating lesions in femoropopliteal segment using microcrystalline and biocompatible polymer Paclitaxel-coated balloon versus plain balloon angioplasty. Abstract Nr. FJVIS 38. *Journal of vascular surgery*, 2019; 70 (Suppl 5): e203
- [75] Ott, I., Cassese, S., Groha, P., Steppich, B., Hadamitzky, M., et al. Randomized Comparison of Paclitaxel-Eluting Balloon and Stenting Versus Plain Balloon Plus Stenting Versus Directional Atherectomy for Femoral Artery Disease (ISAR-STATH). *Circulation*, 2017; 135 (23): 2218-2226
- [76] Ott, I., Cassese, S., Groha, P., Steppich, B., Voll, F., et al. ISAR-PEBIS (Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Conventional Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis of Superficial Femoral Artery): A Randomized Trial. *Journal of the American Heart Association*, 2017; 6 (7): e006321
- [77] Reijnen, M.M.P.J., van Wijck, I., Zeller, T., Micari, A., Veroux, P., et al. Outcomes After Drug-Coated Balloon Treatment of Femoropopliteal Lesions in Patients With Critical Limb Ischemia: A Post Hoc Analysis From the IN.PACT Global Study. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 2019; 26 (3): 305-315

- [78] Renz-Polster, H., Krautzig, S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Urban & Fischer Verlag. 2008
- [79] Rosenfield, K., Jaff, M.R., White, C.J., Rocha-Singh, K., Mena-Hurtado, C., et al. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med*, 2015; 373 (2): 145-153
- [80] Scheinert, D., Duda, S., Zeller, T., Krankenberg, H., Ricke, J., et al. The LEVANT I (Lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014; 7 (1): 10-19
- [81] Scheinert, D., Schmidt, A., Zeller, T., Müller-Hülsbeck, S., Sixt, S., et al. German Center Subanalysis of the LEVANT 2 Global Randomized Study of the Lutonix Drug-Coated Balloon in the Treatment of Femoropopliteal Occlusive Disease. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 2016; 23 (3): 409-416
- [82] Scheinert, D., Schulte, K.L., Zeller, T., Lammer, J., Tepe, G. Paclitaxel-Releasing Balloon in Femoropopliteal Lesions Using a BTHC Excipient: Twelve-Month Results From the BIOLUX P-I Randomized Trial. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 2015; 22 (1): 14-21
- [83] Scheller, B., Levenson, B., Joner, M., Zahn, R., Klauss, V., et al. Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter. *Positionspapier der DGK. Kardiologie*, 2011; 5 (6): 411-435
- [84] Schneider, P.A., Laird, J.R., Tepe, G., Brodmann, M., Zeller, T., et al. Treatment Effect of Drug-Coated Balloons Is Durable to 3 Years in the Femoropopliteal Arteries: Long-Term Results of the IN.PACT SFA Randomized Trial. *Circulation. Cardiovascular interventions*, 2018; 11 (1): e005891-e005891
- [85] Schroeder, H., Werner, M., Meyer, D.R., Reimer, P., Kruger, K., et al. Low-Dose Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: One-Year Results of the ILLUMENATE European Randomized Clinical Trial (Randomized Trial of a Novel Paclitaxel-Coated Percutaneous Angioplasty Balloon). *Circulation*, 2017; 135 (23): 2227-2236
- [86] Shishehbor, M.H., Schneider, P.A., Zeller, T., Razavi, M.K., Laird, J.R., et al. Total IN.PACT drug-coated balloon initiative reporting pooled imaging and propensity-matched cohorts. *Journal of vascular surgery*, 2019; 70 (4): 1177-1191
- [87] Sridharan, N.D., Boitet, A., Smith, K., Noorbakhsh, K., Avgerinos, E., et al. Cost-effectiveness analysis of drug-coated therapies in the superficial femoral artery. *Journal of vascular surgery*, 2018; 67 (1): 343-352
- [88] Stabile, E., Gerardi, D., Magliulo, F., Zhelev, D., Chervenkov, V., et al. One-Year Clinical Outcomes of the Legflow Drug-Coated Balloon for the Treatment of Femoropopliteal Occlusions Registry. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 2019; 26 (1): 26-30
- [89] Steiner, S., Willfort-Ehringer, A., Sievert, H., Geist, V., Lichtenberg, M., et al. 12-Month Results From the First-in-Human Randomized Study of the Ranger Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Treatment. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018; 11 (10): 934-941
- [90] Tacke, J., Müller-Hülsbeck, S., Schröder, H., Lammer, J., Schürmann, K., et al. The Randomized Freeway Stent Study: Drug-Eluting Balloons Outperform Standard Balloon Angioplasty for Postdilatation of Nitinol Stents in the SFA and PI Segment. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019; 42 (11): 1513-1521

- [91] Tan, B.S., Patel, A., Irani, F., Pua, U., Chong, T.T., et al. Randomised controlled trial comparing drug eluting balloon versus conventional balloon angioplasty for below the knee arteries in patients with critical limb ischemia. Abstract Nr. 3008.2. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019; 42 (Suppl 3): S233
- [92] Tang, T.Y., Choke, E.C., Walsh, S.R., Tiwari, A., Chong, T.T. What Now for the Endovascular Community After the Paclitaxel Mortality Meta-Analysis: Can Sirolimus Replace Paclitaxel in the Peripheral Vasculature? *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 2020; 27 (1): 153-156
- [93] Teichgräber, U., Lehmann, T., Aschenbach, R., Scheinert, D., Zeller, T., et al. Efficacy and Safety of a Novel Paclitaxel-Nano-Coated Balloon for Femoro-Popliteal Angioplasty: 1-Year Results of EffPac Trial. *EuroIntervention*, 2019; DOI: doi: 10.4244/EIJ-D-19-00292
- [94] Tendera, M., Aboyans, V., Bartelink, M.L., Baumgartner, I., Clement, D., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32 (22): 2851-2906
- [95] Tepe, G., Gogebakan, O., Redlich, U., Tautenhahn, J., Ricke, J., et al. Angiographic and Clinical Outcomes After Treatment of Femoro-Popliteal Lesions with a Novel Paclitaxel-Matrix-Coated Balloon Catheter. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017; 40 (10): 1535-1544
- [96] Tepe, G., Laird, J., Schneider, P., Brodmann, M., Krishnan, P., et al. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation*, 2015; 131 (5): 495-502
- [97] Tepe, G., Schnorr, B., Albrecht, T., Brechtel, K., Claussen, C.D., et al. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015; 8 (1 Pt A): 102-108
- [98] Tepe, G., Zeller, T., Albrecht, T., Heller, S., Schwarzwald, U., et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med*, 2008; 358 (7): 689-699
- [99] Varela, D.L., Armstrong, E.J. Endovascular Management of Femoropopliteal In-Stent Restenosis: A Systematic Review. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*, 2019; 20 (10): 915-925
- [100] Varetto, G., Gibello, L., Boero, M., Frola, E., Peretti, T., et al. Angioplasty or bare metal stent versus drug-eluting endovascular treatment in femoropopliteal artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2019; 60 (5): 546-556
- [101] Werk, M., Albrecht, T., Meyer, D.R., Ahmed, M.N., Behne, A., et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circulation. Cardiovascular interventions*, 2012; 5 (6): 831-840
- [102] Werk, M., Langner, S., Reinkensmeier, B., Boettcher, H.F., Tepe, G., et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation*, 2008; 118 (13): 1358-1365
- [103] Wu, R., Li, Z., Wang, M., Chang, G., Yao, C., et al. Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty for femoropopliteal artery in-stent restenosis. *International journal of surgery (London, England)*, 2017; 42: 72-82
- [104] Wu, R., Tang, S., Wang, M., Li, Z., Yao, C., et al. Drug-eluting balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty in infrapopliteal arterial disease: A meta-analysis of randomized trials. *International journal of surgery (London, England)*, 2016; 35: 88-94

- [105] Xi, Y., Chen, J., Bi, Y., Xie, S., Liao, T., et al. Long-term clinical safety and efficacy of drug-coated balloon in the treatment of in-stent restenosis: A meta-analysis and systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019; DOI: 10.1002/ccd.28572 10.1002/ccd.28572
- [106] Xiao, Y., Chen, Z., Yang, Y., Kou, L. Network meta-analysis of balloon angioplasty, nondrug metal stent, drug-eluting balloon, and drug-eluting stent for treatment of infrapopliteal artery occlusive disease. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, 2016; 22 (5): 436-443
- [107] Xiong, G.M., Ang, H., Lin, J., Lui, Y.S., Phua, J.L., et al. Materials technology in drug eluting balloons: Current and future perspectives. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 2016; 239: 92-106
- [108] Xu, Y., Jia, X., Zhang, J., Zhuang, B., Fu, W., et al. Drug-Coated Balloon Angioplasty Compared With Uncoated Balloons in the Treatment of 200 Chinese Patients With Severe Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of AcoArt I. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018; 11 (23): 2347-2353
- [109] Zeller, T., Beschorner, U., Pilger, E., Bosiers, M., Deloose, K., et al. Paclitaxel-coated balloon in infrapopliteal arteries: 12-month results from the BIOLUX P-II randomized trial (BIOTRONIK'S-First in man study of the Paseo-18 LUX drug releasing PTA balloon catheter vs. the uncoated Paseo-18 PTA balloon catheter in subjects requiring revascularization of infrapopliteal arteries). *JACC Cardiovasc Interv*, 2015; 8 (12): 1614-1622
- [110] Zeller, T., Brodmann, M., Micari, A., Keirse, K., Peeters, P., et al. Drug-Coated Balloon Treatment of Femoropopliteal Lesions for Patients With Intermittent Claudication and Ischemic Rest Pain. *Circulation. Cardiovascular interventions*, 2019; 12 (1): e007730-e007730
- [111] Zeller, T., Jaff, M.R. Favorable Angiographic Outcome After Treatment of Infrapopliteal Lesions With Drug-Coated Balloons Without Clinical Benefit: What We Learn From a Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016; 9 (10): 1081-1082
- [112] Zeller, T., Langhoff, R., Rocha-Singh, K.J., Jaff, M.R., Blessing, E., et al. Directional Atherectomy Followed by a Paclitaxel-Coated Balloon to Inhibit Restenosis and Maintain Vessel Patency: Twelve-Month Results of the DEFINITIVE AR Study. *Circulation. Cardiovascular interventions*, 2017; 10 (9): e004848-e004848
- [113] Zhang, J., Xu, X., Kong, J., Xu, R., Fan, X., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Drug-Eluting Balloon and Stent for Infrapopliteal Artery Revascularization. *Vascular and endovascular surgery*, 2017; 51 (2): 72-83
- [114] Zhen, Y., Chang, Z., Wang, C., Liu, Z., Zheng, J. Directional Atherectomy with Antirestenotic Therapy for Femoropopliteal Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol*, 2019; 30 (10): 1586-1592
- [115] Zhou, Y., Lin, S., Zhang, Z., Xiao, J., Ai, W., et al. A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Treatment Modalities for Infrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia. *Annals of vascular surgery*, 2019; 60: 424-434
- [116] Zhou, Y., Zhang, Z., Lin, S., Xiao, J., Ai, W., et al. Comparative Efficacy and Safety of Endovascular Treatment Modalities for Femoropopliteal Artery Lesions: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020; 43 (2): 204-214

9 Anhang

9.1 Dokumentation der Recherchen

Recherche in PubMed

Datum	09.01.20
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	169

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	drug coated[tw] OR drug eluting[tw] OR drug covered[tw] OR paclitaxel OR sirolimus OR everolimus	69281
2	balloon*[tw]	110780
3	(#1) AND #2	7119
4	DEB[tw]	1466
5	coated balloon*[tw]	965
6	((#3) OR #4) OR #5	8419
7	peripheral artery disease*[tiab] OR peripheral arterial disease*[tiab] OR peripheral artery occlusive disease*[tiab] OR peripheral arterial occlusive disease*[tiab] OR peripheral vascular disease*[tiab]	25125
8	popliteal arter*[tw] OR arteria poplitea*[tw] OR iliac arter*[tw] OR arteria iliaca[tw] OR tibial arter*[tw] OR arteria tibialis[tw] OR femoral arter*[tw] OR arteria femoralis[tw] OR subclavian arter*[tw] OR arteria subclavia[tw] OR brachial arter*[tw] OR arteria brachialis[tw] OR radial arter*[tw] OR arteria radialis[tw] OR ulnar arter*[tw] OR arteria ulnaris[tw] OR axillary arter*[tw] OR arteria axillaris[tw] OR fibular arter*[tw] OR arteria fibularis[tw] OR femoropopliteal arter*[tw] OR infrapoplitea* arter*[tw] OR dorsal ped* arter*[tw] OR arteria dorsalis pedis[tw]	57043
9	peripheral arterial disease[mesh]	7072
10	arterial catheterization, peripheral[mesh]	11307
11	peripheral vascular diseases[mesh]	52360
12	pAVK[tw]	16
13	limb ischaemia[tw] OR limb ischemia[tw]	8873
14	claudicati*[tiab]	10602
15	intermittent claudication[mesh]	7832
16	(((((#7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15	140900
17	(#6) AND #16	803
18	animals[mesh] NOT humans[mesh]	4657076
19	(#17) NOT #18	747
20	((#19) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2016/04"[Date - Publication] : "2020"[Date - Publication])	361
21	#20 AND systematic[sb]	24
22	randomized controlled trial[pt]	498219
23	controlled clinical trial[pt]	586814
24	clinical trials as topic[mesh:noexp]	189666
25	random*[tiab]	1098386
26	placebo[tiab]	209348
27	trial[ti]	210188
28	study[ti]	1321632
29	(((((#22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28	2682050

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
30	(#20) AND #29	156
31	DIOR OR SeQuent OR IN.PACT OR Lutonix	521
32	(#16) AND #31	64
33	(#32) NOT #18	58
34	((#33) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2016/04"[Date - Publication] : "2020"[Date - Publication])	40
35	((#21) OR #30) OR #34	173

Suchschritt 29: Medline klinische Studien Suchfilter sensitivity- and precision-maximizing (basierend auf Cochrane (Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011) und PubMed)

Recherche in Cochrane

Datum	09.01.20
Datenbank(en)	CCTR93, CDSR93 (http://www.cochranelibrary.com/) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1 of 12, January 2020 Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 1 of 12, January 2020
Anzahl potentiell relevanter Treffer	52

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	drug coated or drug eluting or drug covered or paclitaxel or sirolimus or everolimus	23060
2	balloon*	10689
3	#1 and #2	1624
4	DEB	412
5	coated balloon*	668
6	[1-#5]	1947
7	(peripheral artery disease* or peripheral arterial disease* or peripheral artery occlusive disease* or peripheral arterial occlusive disease* or peripheral vascular disease*):ti,ab	5516
8	popliteal arter* or arteria poplitea* or iliac arter* or arteria iliaca or tibial arter* or arteria tibialis or femoral arter* or arteria femoralis or subclavian arter* or arteria subclavia or brachial arter* or arteria brachialis or radial arter* or arteria radialis or ulnar arter* or arteria ulnaris or axillary arter* or arteria axillaris or fibular arter* or arteria fibularis or femoropopliteal arter* or infrapoplitea* arter* or dorsal ped* arter* or arteria dorsalis pedis	10955
9	MeSH descriptor: [Peripheral Arterial Disease] explode all trees	835
10	MeSH descriptor: [Catheterization, Peripheral] explode all trees	909
11	MeSH descriptor: [Peripheral Vascular Diseases] explode all trees	2977
12	pAVK	23
13	limb ischaemia or limb ischemia	2176
14	claudicati*:ti,ab	2124
15	MeSH descriptor: [Intermittent Claudication] explode all trees	885
16	{or #7-#15}	19976
17	#6 and #16 with Cochrane Library publication date Between Apr 2016 and Jan 2020, in Cochrane Reviews	13
18	#6 and #16 with Publication Year from 2016 to 2020, in Trials	194

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
19	#17 or #18	207
20	"accession number" near pubmed	669800
21	"accession number" near/2 embase	373771
22	#20 or #21	1043081
23	#19 not #22	59

Recherche in Ovid (Embase)

Datum	10.01.20
Datenbank(en)	https://ovidsp.tx.ovid.com/ Embase 1996 to 2020 Week 01
Anzahl potentiell relevanter Treffer	402

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(drug coated or drug eluting or drug covered or paclitaxel or sirolimus or everolimus).mp.	162787
2	balloon*.mp.	116005
3	1 and 2	8357
4	DEB.mp.	2632
5	coated balloon*.mp.	2000
6	3 or 4 or 5	10450
7	(peripheral artery disease* or peripheral arterial disease* or peripheral artery occlusive disease* or peripheral arterial occlusive disease* or peripheral vascular disease*).tw.	32533
8	(popliteal arter* or arteria poplitea or iliac arter* or arteria iliaca or tibial arter* or arteria tibialis or femoral arter* or arteria femoralis or subclavian arter* or arteria subclavia or brachial arter* or arteria brachialis or radial arter* or arteria radialis or ulnar arter* or arteria ulnaris or axillary arter* or arteria axillaris or fibular arter* or arteria fibularis or femoropopliteal arter* or infrapoplitea* arter* or dorsal ped* arter* or arteria dorsalis pedis).mp.	94820
9	exp peripheral arterial disease/	135305
10	exp peripheral vascular diseases/	1445394
11	pAVK.mp.	240
12	(limb ischaemia or limb ischemia).mp.	18285
13	claudicati*.tw.	10798
14	exp intermittent claudication/	6704
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1504234
16	6 and 15	6427
17	exp animals/ not exp humans/	2943520
18	16 not 17	6284
19	limit 18 to ((english or german) and yr="2016 - 2020")	2654
20	limit 19 to (meta analysis or "systematic review")	159
21	random*.tw.	1354301
22	placebo*.mp.	368055
23	double-blind*.tw.	159428
24	21 or 22 or 23	1539849

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
25	19 and 24	487
26	(DIOR or SeQuent or IN\$PACT or Lutonix).mp.	1448
27	15 and 26	822
28	27 not 17	800
29	limit 28 to ((english or german) and yr="2016 - 2020")	412
30	limit 29 to (meta analysis or "systematic review")	21
31	24 and 29	103
32	20 or 25 or 30 or 31	530

Suchschritt 24: Embase klinische Studien Suchfilter (best optimization of sensitivity and specificity)

(Wong, 2006; Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Jan;94(1):41-7)

Recherche in HTA-Datenbank/HTA-Seiten

Datum	13.01.20
Datenbank(en)	NHS CRD (https://www.york.ac.uk/crd/) hier nur bis 31.03.2018 veröffentlichte Berichte verfügbar AHRQ (https://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html) NICE (https://www.nice.org.uk/guidance)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	12

Suchstrategie in NHS CRD

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(drug coated OR drug eluting OR drug covered OR paclitaxel OR sirolimus OR everolimus)	879
2	(balloon*)	959
3	#1 AND #2	185
4	(DEB)	17
5	(coated balloon*)	14
6	#3 OR #4 OR #5	196
7	(peripheral artery disease* or peripheral arterial disease* or peripheral artery occlusive disease* or peripheral arterial occlusive disease* or peripheral vascular disease*)	496
8	(popliteal arter* or arteria poplitea or iliac arter* or arteria iliaca or tibial arter* or arteria tibialis or femoral arter* or arteria femoralis or subclavian arter* or arteria subclavia or brachial arter* or arteria brachialis or radial arter* or arteria radialis or ulnar arter* or arteria ulnaris or axillary arter* or arteria axillaris or fibular arter* or arteria fibularis or femoropopliteal arter* or infrapoplitea* arter* or dorsal ped* arter* or arteria dorsalis pedis)	235
9	MeSH DESCRIPTOR Peripheral Arterial Disease EXPLODE ALL TREES	71
10	MeSH DESCRIPTOR Catheterization, Peripheral EXPLODE ALL TREES	91
11	MeSH DESCRIPTOR Peripheral Vascular Diseases EXPLODE ALL TREES	248
12	(pAVK)	2
13	(limb ischemia OR limb ischaemia)	80
14	(claudicati*)	189
15	MeSH DESCRIPTOR Intermittent Claudication EXPLODE ALL TREES	90
16	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	925
17	#6 AND #16	23

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
18	(DIOR or SeQuent or IN.PACT or Lutonix)	1
19	#17 OR #18	24
20	(#19) IN HTA FROM 2016 TO 2020	0

Suchstrategie in AHRQ

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	drug eluting balloon peripheral / 2016-2020	0
2	drug coated balloon peripheral / 2016-2020	0
3	drug covered balloon peripheral / 2016-2020	0
4	paclitaxel peripheral / 2016-2020	0
5	sirolimus peripheral / 2016-2020	0
6	everolimus / 2016-2020	0
7	DIOR SeQuent IN.PACT Lutonix / 2016-2020	0

Suchstrategie in NICE

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	drug eluting balloon peripheral / 2016-2020	1
2	drug coated balloon peripheral / 2016-2020	2
3	drug covered balloon peripheral / 2016-2020	0
4	paclitaxel peripheral / 2016-2020	5
5	sirolimus peripheral / 2016-2020	1
6	everolimus peripheral / 2016-2020	2
7	DIOR / 2016-2020	0
8	SeQuent / 2016-2020	4
9	IN.PACT / 2016-2020	0
10	Lutonix	1

Recherche Studienregister

Datum	13.01.20
Datenbank(en)	Clinical Trials (http://www.clinicaltrials.gov/) WHO ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/)
Anzahl Treffer	319

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(DIOR OR SeQUENT OR IN.PACT OR Lutonix) AND balloon	110
2	peripheral OR pAVK OR limb ischemia OR claudicati* drug coated balloon OR drug eluting balloon OR drug covered balloon OR paclitaxel OR sirolimus OR everolimus	309
3	balloon AND DIOR	3
4	balloon AND SeQUENT	34
5	balloon AND IN.PACT	23
6	balloon AND Lutonix	25
7	balloon AND peripheral	185
8	balloon AND pAVK	0

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
9	balloon AND limb ischemia	31
10	balloon AND limb ischaemia	3
11	balloon AND claudicati*	16

9.2 Ausschlussgründe der ausgeschlossenen Volltexte

Albrecht (2019)[3]	Review
Almasri (2019)[6]	Review
Almasri (2018)[5]	Doppelpublikation
Anantha-Narayanan (2019)[7]	Review
Antoniou (2017)[8]	andere Intervention
Antonopoulos (2017)[9]	Review
Baan (2018)[10]	andere Population
Barkat (2016)[11]	Review
Bausback (2019)[13]	anderer Vergleich
Bittl (2019)[14]	Review
Buszman (2018)[16]	DEB nicht auf dem deutschen Markt verfügbar
Cai (2019)[17]	anderer Vergleich
Candy (2017)[18]	Review
Caradu (2019)[19]	Review
Caradu (2016)[20]	Review
Cassese (2017)[21]	Review
Cassese (2016)[22]	Review
Chen (2018)[23]	Review
Claessen (2019)[24]	andere Population
Debing (2017)[28]	nur Subgruppe relevant, dabei keine Subgruppenergebnisse
Donas (2020)[30]	kein RCT
Ducasse (2020)[31]	Kommentar
Eleissawy (2019)[32]	andere Intervention
Fakhry (2018)[33]	andere Intervention
Giacoppo (2016)[38]	Review
Hajibandeh (2019)[40]	Review
Hawkins (2018)[41]	Kommentar
He (2019)[42]	Review
Hsu (2018)[43]	andere Intervention
Ipema (2020)[46]	Review
Jaff (2017)[47]	Review
Jensen (2018)[48]	andere Population
Jia (2016)[49]	DEB nicht auf dem deutschen Markt verfügbar
Jongsma (2016)[50]	Review
Katsanos (2016)[51]	Review
Katsanos (2016)[52]	Review
Katsanos (2016)[53]	andere Intervention
Katsanos (2018)[54]	Review
Katsanos (2016)[55]	Review
Kayssi (2016)[56]	Review
Kayssi (2019)[57]	Review
Klumb (2019)[59]	Review
Koifman (2018)[60]	Review
Krawisz (2019)[62]	Review
Liao (2019)[68]	DEB nicht auf dem deutschen Markt verfügbar
Liao (2019)[69]	Kommentar
Listro (2019)[70]	anderer Vergleich

Mustapha (2019)[72]	ausschließlich 6-Monats-Daten
Nowakowski (2019) [74]	kein Volltext
Reijnen (2019)[77]	kein RCT
Scheinert (2016)[81]	Analyse nur für eine Subgruppe der Patientinnen und Patienten
Shishehbor (2019)[86]	Review
Sridharan (2018)[87]	Review
Stabile (2019)[88]	kein RCT
Tan (2019)[91]	kein Volltext
Tang (2020)[92]	Kommentar
Tepe (2015)[97]	DEB nicht auf deutschem Markt verfügbar
Tepe (2008)[98]	DEB nicht auf deutschem Markt verfügbar
Varela (2019)[99]	Review
Varetto (2019)[100]	Review
Werk (2008)[102]	DEB nicht auf deutschem Markt verfügbar
Wu (2017)[103]	Review
Wu (2016)[104]	Review
Xi (2019)[105]	andere Population
Xiao (2016)[106]	Review
Xu (2018)[108]	DEB nicht auf dem deutschen Markt verfügbar
Zeller (2019)[110]	kein RCT
Zeller (2017)[112]	anderer Vergleich
Zeller (2016) [111]	Kommentar
Zhang (2017)[113]	Review
Zhen (2019)[114]	anderer Vergleich
Zhou (2019)[115]	Review
Zhou (2020) [116]	Review