

Stand: 08.12.2020

Autorinnen und Autoren

Monika Becker, Dipl. Gesoek.

Abteilung für evidenzbasierte Versorgungsforschung

Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Köln

Universität Witten/Herdecke

Review

PD Dr. Annegret Herrmann-Frank

Leiterin der Sozialmedizinischen Expertengruppe „Methoden- und Produktbewertung“ (SEG 7)

Bereich Evidenzbasierte Medizin

MDS, Essen

Dr. med. Gerhard Sitzler, MBA

Facharzt für Innere Medizin

Kardiologie – Sozialmedizin

Spezielle Internistische Intensivmedizin

MDK Nordrhein, Düsseldorf

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.....	11
Zusammenfassung	12
1 Auftrag/Fragestellung	16
2 Hintergrund.....	17
3 Methode/Vorgehen	19
3.1 Einschlusskriterien	19
3.2 Literaturrecherche	20
3.3 Selektion des Studienpools.....	20
3.4 Datenextraktion	20
3.5 Bewertung des Verzerrungspotentials von Primärstudien.....	21
3.6 Bewertung der methodischen Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten.....	22
3.7 Meta-Analysen	22
3.8 Sensitivitätsanalysen.....	23
3.9 Subgruppenanalysen	23
3.10 Ableitung der Nutzenaussagen	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Ergebnis der Literaturrecherche	24
4.2 Recherche in Studienregistern.....	26
4.3 Studienpool.....	30
4.4 In-Stent-Restenose – DEB versus DES.....	31
4.4.1 Methodische Aspekte	31
4.4.2 Methodische Qualität	32
4.4.3 Charakteristika der eingeschlossenen Primärstudien.....	32
4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	37
4.4.5 Diskussion.....	44
4.5 In-Stent-Restenose – DEB versus POBA.....	46
4.5.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien	46
4.5.2 Bewertung des Verzerrungspotentials.....	51

4.5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	52
4.5.4	Diskussion.....	67
4.6	Small Vessel Disease – DEB versus DES	68
4.6.1	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	68
4.6.2	Bewertung des Verzerrungspotentials.....	74
4.6.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	75
4.6.4	Diskussion.....	91
4.7	Small Vessel Disease – DEB versus POBA	92
4.7.1	Charakteristika der eingeschlossenen Studie	92
4.7.2	Bewertung des Verzerrungspotentials.....	93
4.7.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	94
4.7.4	Diskussion.....	95
4.8	De-novo Läsionen größerer Koronargefäße – DEB versus DES.....	95
4.8.1	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	95
4.8.2	Bewertung des Verzerrungspotentials.....	96
4.8.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	97
4.8.4	Diskussion.....	97
4.9	Akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt) – DEB versus DES.....	98
4.9.1	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	98
4.9.2	Bewertung des Verzerrungspotentials.....	101
4.9.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	102
4.9.4	Diskussion.....	107
4.10	Bifurkationsläsion – DEB versus POBA.....	107
4.10.1	Charakteristika der eingeschlossenen Studie	107
4.10.2	Bewertung des Verzerrungspotentials.....	108
4.10.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	109
4.10.4	Diskussion.....	110
5	Gesamtdiskussion	111
5.1	Überblick Studienlage	111
5.2	In den Studien berichtete Endpunkte	114
5.3	Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere DEB.....	114
5.4	Ergebnisse des vorliegenden Berichts im Vergleich zu aktuellen Therapieempfehlungen .	114

5.5	Ausstehende Studienergebnisse.....	115
6	Fazit/Empfehlungen	117
7	Literaturverzeichnis.....	118
8	Anhang	125
8.1	Dokumentation der Recherchen.....	125
8.2	Ausschlussgründe der ausgeschlossenen Volltexte.....	130
8.3	Bewertung der methodischen Qualität der DAEDALUS-Studie (AMSTAR 2).....	132
8.4	Risk of Bias Bewertung Primärstudien.....	135

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses.....	25
Abbildung 2:	TLR innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR)	53
Abbildung 3:	TLR innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – deutsche Studien	54
Abbildung 4:	TLR innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – Studien mit geringem Verzerrungspotential.....	54
Abbildung 5:	TLR innerhalb von 3-5 Jahren – DEB versus POBA (ISR)	54
Abbildung 6:	TVR innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR)	55
Abbildung 7:	Myokardinfarkt innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR).....	57
Abbildung 8:	Myokardinfarkt innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – Studien mit geringem Verzerrungspotential	57
Abbildung 9:	Myokardinfarkt innerhalb von 3-5 Jahren – DEB versus POBA (ISR).....	58
Abbildung 10:	Tod jeglicher Ursache innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR).....	61
Abbildung 11:	Tod jeglicher Ursache innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – Studien mit geringem Verzerrungspotential	62
Abbildung 12:	Tod jeglicher Ursache innerhalb von 3-5 Jahren – DEB versus POBA (ISR)	62
Abbildung 13:	Tod kardialer Ursache innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR)	62
Abbildung 14:	Tod kardialer Ursache innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – Studien mit geringem Verzerrungspotential	62
Abbildung 15:	Tod kardialer Ursache innerhalb von 3-5 Jahren – DEB versus POBA (ISR).....	63
Abbildung 16:	MACE innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR)	65
Abbildung 17:	MACE innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – deutsche Studien	65
Abbildung 18:	MACE innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – Studien mit geringem Verzerrungspotential.....	66
Abbildung 19:	MACE innerhalb von 3-5 Jahren – DEB versus POBA (ISR)	66
Abbildung 20:	TLR innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	76
Abbildung 21:	TLR innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease) - europäische Studien	76
Abbildung 22:	TVR innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)	78
Abbildung 23:	TVR innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease) – europäische Studien.....	79
Abbildung 24:	TVR innerhalb von 24 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)	79
Abbildung 25:	Myokardinfarkt innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)	81

Abbildung 26: Myokardinfarkt innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease) – europäische Studien.....	81
Abbildung 27: Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease) – Studien mit geringem Verzerrungspotential.....	81
Abbildung 28: Myokardinfarkt innerhalb von 24 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	81
Abbildung 29: Tod jeglicher Ursache innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	85
Abbildung 30: Tod jeglicher Ursache innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease), Studien mit geringem Verzerrungspotential.....	85
Abbildung 31: Tod jeglicher Ursache innerhalb von 24 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	85
Abbildung 32: Tod jeglicher Ursache innerhalb von 36 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	85
Abbildung 33: Tod kardialer Ursache innerhalb von 36 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	85
Abbildung 34: MACE innerhalb von 9-12 Monaten mit Endpunkt TLF – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	88
Abbildung 35: MACE innerhalb von 9-12 Monaten mit Endpunkt PoCE – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	88
Abbildung 36: MACE innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease) – europäische Studien.....	88
Abbildung 37: MACE innerhalb von 24 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)	88
Abbildung 38: MACE innerhalb von 36 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Abkürzungsverzeichnis	11
Tabelle 2:	Geplante, laufende und noch nicht publizierte Studien	26
Tabelle 3:	Studienpool zum Vergleich DEB versus DES oder DEB versus POBA bei koronarer Herzkrankheit	30
Tabelle 4:	Studiencharakteristika der Primärstudien - DEB versus DES (ISR)	32
Tabelle 5:	Charakteristika der Studienpopulation - DEB versus DES (ISR)	34
Tabelle 6:	Charakteristika der Studienpopulation nach Subgruppen BMS-ISR und DES-ISR-DEB versus DES (ISR)	36
Tabelle 7:	3-Jahres-Ergebnisse - DEB versus DES (ISR).....	38
Tabelle 8:	3-Jahres-Ergebnisse DEB versus DES nach Subgruppen BMS-ISR und DES-ISR, One-Stage Analyse (ISR).....	40
Tabelle 9:	3-Jahres-Ergebnisse DEB versus DES nach Subgruppen BMS-ISR und DES-ISR, Two-Stage Analyse (ISR)	42
Tabelle 10:	3-Jahres-Ergebnisse DEB versus DES nach den Subgruppen Alter, Geschlecht, Region, Diabetes und Stentgeneration (ISR)	44
Tabelle 11:	Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien - DEB versus POBA (ISR).....	47
Tabelle 12:	Charakteristika der Studienpopulationen - DEB versus POBA (ISR)	49
Tabelle 13:	Verzerrungspotential – DEB versus POBA (ISR)	51
Tabelle 14:	Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TLR – DEB versus POBA (ISR)	53
Tabelle 15:	Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TVR – DEB versus POBA (ISR).....	55
Tabelle 16:	Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Myokardinfarkt – DEB versus POBA (ISR).....	56
Tabelle 17:	Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Stent Thrombose – DEB versus POBA (ISR).....	58
Tabelle 18:	Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Mortalität – DEB versus POBA (ISR)	60
Tabelle 19:	Definitionen des Endpunktes MACE in den eingeschlossenen Studien – DEB versus POBA (ISR).....	64
Tabelle 20:	Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt MACE – DEB versus POBA (ISR)	64
Tabelle 21:	Ergebnisse der Einzelstudie zum Endpunkt Schlaganfall – DEB versus POBA (ISR).....	67
Tabelle 22:	Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien - DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	70
Tabelle 23:	Charakteristika der Studienpopulationen – DEB versus DES (Small Vessel Disease)	72
Tabelle 24:	Verzerrungspotential – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	74

Tabelle 25: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TLR – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	76
Tabelle 26: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TVR – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	78
Tabelle 27: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Myokardinfarkt – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	80
Tabelle 28: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Stent Thrombose – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	82
Tabelle 29: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Mortalität – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	84
Tabelle 30: Definitionen des Endpunktes MACE in den eingeschlossenen Studien – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	87
Tabelle 31: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt MACE – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	87
Tabelle 32: Ergebnisse Subgruppenanalyse Diabetes zum Endpunkt MACE – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	89
Tabelle 33: 12-Monats-Ergebnisse DEB versus DES nach den Subgruppen Alter, Geschlecht, akutes Koronarsyndrom und Bifurkationsläsion (Small Vessel Disease).....	90
Tabelle 34: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt schwere Blutungen – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	90
Tabelle 35: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt klinischer Nutzen – DEB versus DES (Small Vessel Disease).....	91
Tabelle 36: Charakteristika der Studienpopulation - DEB versus POBA (Small Vessel Disease)	93
Tabelle 37: Verzerrungspotential – DEB versus POBA (Small Vessel Disease).....	94
Tabelle 38: Ergebnisse der Einzelstudie zu patientenrelevanten Endpunkten – DEB versus POBA (Small Vessel Disease).....	94
Tabelle 39: Charakteristika der Studienpopulation – DEB versus DES (de-novo Läsionen größere Koronargefäße)	96
Tabelle 40: Verzerrungspotential – DEB versus POBA (Small Vessel Disease).....	97
Tabelle 41: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien – DEB versus DES (Myokardinfarkt).....	99
Tabelle 42: Charakteristika der Studienpopulationen – DEB versus DES (Myokardinfarkt)	101
Tabelle 43: Verzerrungspotential – DEB versus DES (Myokardinfarkt).....	102
Tabelle 44: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TLR – DEB versus DES (Myokardinfarkt) ..	103
Tabelle 45: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Mortalität – DEB versus DES (Myokardinfarkt).....	104

Tabelle 46: Definitionen des Endpunktes MACE in den eingeschlossenen Studien – DEB versus DES (Myokardinfarkt).....	106
Tabelle 47: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt MACE – DEB versus DES (Myokardinfarkt).....	106
Tabelle 48: Charakteristika der Studienpopulation - DEB versus POBA (Bifurkationsläsion)	108
Tabelle 49: Verzerrungspotential – DEB versus POBA (Bifurkationsläsion)	109
Tabelle 50: Ergebnisse der Einzelstudie zu patientenrelevanten Endpunkten – DEB versus POBA (Bifurkationsläsion).....	109
Tabelle 51: Überblick über die endpunktübergreifende Bewertung	112

Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

BMS	Bare Metal Stent (Metallstent ohne Medikamentenbeschichtung)
CABG	Coronary Artery Bypass Graft (offen-chirurgische Bypass-Operation an den Koronargefäßen/Herzkranzgefäßen)
DEB	Drug Eluting Balloon (medikamentenfreisetzender Ballonkatheter)
DES	Drug Eluting Stent (medikamentenbeschichteter Stent)
HTA	Health Technology Assessment
ISR	In-Stent-Restenose
ITT	Intention-to-treat (ITT-)Prinzip
KHG	Krankenhausentgeltgesetz
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LLL	Late Lumen Loss (angiographischer Lumenverlust)
MACE	Major Adverse Cardiac Events (schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse)
NSTEMI	Non ST-segment-elevation myocardial infarction (Herzinfarkt ohne ST-Hebung)
PCI	Percutaneous Coronary Intervention (perkutane Koronarintervention)
POBA	Plain Old Balloon Angioplasty (unbeschichteter Ballonkatheter)
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
STEMI	ST-segment-elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)
SVD	Small Vessel Disease (Erkrankung der kleinen Gefäße)
TLR	Target Lesion Revascularization (erneute Revaskularisation im Bereich der Zielläsion)
TVF	Target Vessel Failure (Therapieversagen im Zielgefäß)
TVR	Target Vessel Revascularization (erneute Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes)
ZE	Zusatzentgelt

Zusammenfassung

Thema/ Fragestellung	Das Ziel des Gutachtens war es, den Nutzen und Schaden medikamentenfreisetzender Ballonkatheter (DEB) im Vergleich zur Implantation medikamentenbeschichteter Stents (DES) bei einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zu untersuchen. Zusätzlich wurde der Nutzen und Schaden eines DEB im Vergleich zu einem unbeschichteten Ballonkatheter (POBA) untersucht.
Erstellt durch	Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Abteilung für evidenzbasierte Versorgungsforschung, Universität Witten/Herdecke
Auftraggeber	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS), Sozialmedizinische Expertengruppe „Methoden- und Produktbewertung“ (SEG 7)
Indikationen	Erwachsene Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit einer KHK und Indikation für eine perkutane Koronarintervention (PCI) (Stentimplantation, DEB oder POBA)
Maßnahme	Behandlung mit einem medikamentenfreisetzenden Ballonkatheter (DEB)
Ziel der Maßnahme	Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Reduktion der Reinterventionen sowie (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse
Methodik	Systematische Bewertung der Evidenzlage auf der Basis von Primärstudien bzw. systematischen Übersichtsarbeiten, 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
Einschluss- kriterien	(a) Population: Erwachsene Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit KHK mit Rezidiven nach Stentimplantationen (In-Stent-Restenose), Ostium-Stenose, Verengung kleiner Koronargefäße (Small Vessel Disease), Bifurkationsstenose oder bei de-novo Läsionen größerer Koronargefäße sowie akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt) (b) Verfahren: mit einem medikamentenfreisetzenden Ballonkatheter (DEB) (c) Kontrolle: Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents (DES) oder Behandlung mit einem unbeschichteten Ballonkatheter (POBA) (d) Patientenrelevante Endpunkte: Linderung einer Angina pectoris-Symptomatik, Vermeidung einer offenen-chirurgischen Bypass-Operation an den Koronargefäßen (CABG), Revaskularisationsrate in der Läsion oder im Gefäß (TLR und TVR), gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE), Gesamtmortalität, Tod kardialer Ursache, Tod nicht-kardialer Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stent-Thrombose, weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (e) Studiendesign: RCT oder systematische Übersichtsarbeit (mit Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten) (f) Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (g) Publikationstyp: verfügbare Volltextpublikation
Studienpool	Es konnten 23 Publikationen zu 15 relevanten Studien identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten: (a) DEB versus DES • 1 systematische Übersichtsarbeit (Meta-Analyse) zur Indikation In-Stent-Restenose • 4 RCTs zur Indikation Small Vessel Disease • 1 RCT zur Indikation de-novo Läsionen größerer Koronargefäße • 3 RCTs zur Indikation Myokardinfarkt

	(b) DEB versus POBA • 4 RCTs zur Indikation In-Stent-Restenose • 1 RCT zur Indikation Small Vessel Disease • 1 RCT zur Indikation Bifurkationsläsion In allen 15 Studien wurde ein Paclitaxel-beschichteter DEB eingesetzt.
Ergebnisse	(a) DEB versus DES <u>Indikation In-Stent-Restenose</u> Zu allen berichteten Endpunkten lagen 3-Jahres-Ergebnisse aus einer individuellen Patientendaten-Meta-Analyse vor. Hinsichtlich der Durchführung von Revaskularisationen im Bereich der Zielläsion (TLR) wurden erste Hinweise auf einen Nachteil der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES festgestellt. Für alle anderen betrachteten Endpunkte ergaben sich keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der beiden Behandlungsoptionen. Erste Subgruppenanalysen deuten darauf hin, dass ein DEB Vorteile gegenüber einem DES der 1. Generation, nicht aber gegenüber einem DES der 2. Generation hat. <u>Indikation Small Vessel Disease</u> Zu den berichteten Endpunkten lagen aus 2 Studien Ergebnisse für einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 12 Monaten, aus 2 Studien von bis zu 3 Jahren vor. Für alle betrachteten Endpunkte ergaben sich keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der beiden Behandlungsoptionen. Hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) konnten 2 Studien die Nichtunterlegenheit eines DEB gegenüber eines DES feststellen. <u>Indikation de-novo Läsionen größerer Koronargefäße</u> Zu den berichteten Endpunkten lagen aus 1 Studie Ergebnisse für einen Nachbeobachtungszeitraum von 8 Monaten vor. Für alle betrachteten Endpunkte ergaben sich keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der beiden Behandlungsoptionen. <u>Indikation Myokardinfarkt</u> Zu den berichteten Endpunkten lagen aus 3 Studien Ergebnisse für einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 9 Monaten vor. Für alle betrachteten Endpunkte ergaben sich keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der beiden Behandlungsoptionen, wobei alle Ergebnisse als potentiell hochverzerrt eingestuft wurden. Zu den Indikationsbereichen Bifurkationsläsionen und Ostiumstenose wurden keine RCTs identifiziert. (b) DEB versus POBA <u>Indikation In-Stent-Restenose</u> Zu den berichteten Endpunkten lagen aus 1 Studie Ergebnisse für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten, aus 3 Studien von 3 bis 5 Jahren vor. Hinsichtlich der Durchführung von Revaskularisationen im Bereich der Zielläsion (TLR) und des Auftretens schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) wurde ein Nachweis für einen Vorteil eines DEB gegenüber eines POBA festgestellt, wobei für einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren die Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials von 2 der 3 Studien geringer einzustufen ist als für einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten.

	Hinsichtlich der Durchführung von Revaskularisationen im Bereich des Zielgefäßes (TVR) ergab sich für einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten ein Nachweis für einen Vorteil eines DEB gegenüber einem POBA. Für den Endpunkt Mortalität wurden für einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten erste Hinweise auf einen Vorteil eines DEB gegenüber einem POBA festgestellt. Für alle anderen betrachteten Endpunkte ergaben sich keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der beiden Behandlungsoptionen. <u>Indikation Small Vessel Disease</u> Zu den berichteten Endpunkten lagen aus 1 Studie Ergebnisse für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten vor. Für alle betrachteten Endpunkte ergaben sich keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der beiden Behandlungsoptionen. <u>Indikation Bifurkationsläsion</u> Zu den berichteten Endpunkten lagen aus 1 Studie Ergebnisse für einen Nachbeobachtungszeitraum von 9 Monaten vor. Für alle betrachteten Endpunkte ergaben sich keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der beiden Behandlungsoptionen. Zu den Indikationsbereichen de-novo Läsionen größerer Koronargefäße, akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt) und Ostiumstenose wurden keine RCTs identifiziert.
Fazit/ Empfehlungen	(a) DEB versus DES <u>Indikation In-Stent-Restenose</u> In der Abwägung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES. Die Verwendung eines DEB kann als Alternative zu einem DES betrachtet werden, wenn die erneute Einlage eines Stents begründet vermieden werden soll. <u>Indikation Small Vessel Disease</u> In der Abwägung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES. Für die Einschätzung einer möglichen Nichtunterlegenheit eines DEB verglichen mit einem DES ist die Studienlage nicht ausreichend. Die Verwendung eines DEB kann als Alternative zu einem DES betrachtet werden, wenn die Einlage eines solchen begründet vermieden werden soll. <u>Indikation de-novo Läsionen größerer Koronargefäße</u> In der Abwägung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES. Die Studienlage ist unzureichend, um Vor- oder Nachteile eines DEB verglichen mit einem DES beurteilen zu können. <u>Indikation Myokardinfarkt</u> In der Abwägung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES. Die Studienlage ist unzureichend, um Vor- oder Nachteile eines DEB verglichen mit einem DES beurteilen zu können. <u>Indikationen Bifurkationsläsion und Ostiumstenose</u> Aufgrund fehlender RCTs kann keine Aussage zu Vor- oder Nachteilen eines DEB verglichen mit einem DES getroffen werden.

	(b) DEB versus POBA <u>Indikation In-Stent-Restenose</u> In der Abwägung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA, wobei für einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren die Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials von 2 der 3 Studien geringer einzustufen ist als für einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten. <u>Indikation Small Vessel Disease</u> In der Abwägung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA. Die Studienlage ist unzureichend, um Vor- oder Nachteile eines DEB verglichen mit einem POBA beurteilen zu können. <u>Indikation Bifurkationsläsion</u> In der Abwägung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA. Die Studienlage ist unzureichend, um Vor- oder Nachteile eines DEB verglichen mit einem POBA beurteilen zu können. <u>Indikationen de-novo Läsionen größerer Koronargefäße, akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt) und Ostiumstenose</u> Aufgrund fehlender RCTs kann keine Aussage zu Vor- oder Nachteilen eines DEB verglichen mit einem POBA getroffen werden. In den in diesem Bericht eingeschlossenen Studien wurden ausschließlich Paclitaxel beschichtete DEB eingesetzt. Die Untersuchung von DEB mit neueren Beschichtungen (z. B. Sirolimus) ist auch im Bereich der Koronargefäße in der Entwicklung. Die Ergebnisse dieser Studien dazu bleiben abzuwarten.
Datum des Gutachtens	Dezember 2020

1 Auftrag/Fragestellung

Das Ziel des Gutachtens war es, den Nutzen und Schaden medikamentenfreisetzender Ballonkatheter (DEB) im Vergleich zur Implantation medikamentenbeschichteter Stents (DES) bei einer koronaren Herzkrankheit zu untersuchen. Zusätzlich wurde der Nutzen und Schaden eines DEB im Vergleich zu einem unbeschichteten Ballonkatheter (POBA) untersucht.

Es handelt sich um ein Aktualisierungsgutachten auf Basis des Kurzgutachtens „Medikamentenfreisetzende Ballons an Koronargefäßen“ zum Zusatzentgelt ZE 136 des Zusatzentgelte-Katalogs gem. § 17b Abs. 1 S. 7 KHG aus dem Jahr 2018 (MDK-internes Gutachten).

2 Hintergrund

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) gehört zu den relevantesten Volkskrankheiten. Dabei gibt es eine große Zahl an Risikofaktoren wie Rauchen, Bewegungsarmut, Fehlernährung, Bluthochdruck oder Störungen des Lipidstoffwechsels.

Zur Behandlung der KHK stehen je nach Art und Ausprägung der Erkrankung medikamentöse, chirurgische und interventionelle Therapieoptionen zur Verfügung. 2017 wurden laut Herzbericht 2018 in Deutschland stationär hochgerechnet 378.152 PCI durchgeführt [1].

Der Behandlungserfolg solcher Interventionen wird durch das Wiederauftreten von Verengungen an der behandelten Stelle (Restenosen) – und hier insbesondere von Restenosen innerhalb eines Stents (In-Stent-Restenosen, ISR) – gemindert. Häufige Ursache für die In-Stent-Restenose ist die intimale Hyperplasie. Hierbei handelt es sich um unkontrolliertes Wachstum des Gewebes der Gefäßinnenwand. Sie wird als lokale Gewebsantwort auf eine durch die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) (Ballonkatheterdilatation mit beschichtetem oder unbeschichtetem Ballon) oder Stentimplantation bedingte Gefäßverletzung bzw. auch als Fremdkörperreaktion beschrieben. Diese Reaktion führt abhängig vom Patientenkollektiv in ca. 15 % (bis 50 %) der Stentimplantationen zu einer In-Stent-Restenose. Hierbei „wächst“ der Stent zu und stenosierte erneut.

Seit ca. 2002 werden DES (Drug Eluting Stents, medikamentenbeschichtete Stents), insbesondere bei erhöhtem Restenoserisiko implantiert, da Studien gezeigt haben, dass durch den Einsatz von DES die Restenose- bzw. Reinterventionsrate gegenüber einem unbeschichteten Ballon (Plain Old Balloon Angioplasty, POBA) oder unbeschichteten Stent (Bare Metal Stent, BMS) signifikant gesenkt werden kann [2]. Dabei werden unter anderem Wirksubstanzen wie Paclitaxel, Sirolimus, Zotarolimus oder Everolimus verwendet. Zu den DES der 1. Generation zählen im Wesentlichen der Sirolimus-beschichtete Stent und der Paclitaxel-beschichtete Stent, jeweils mit permanentem Polymer [3]. Mit der 2. Generation der DES wurde die Strutdicke wesentlich verringert. Zu den DES der 2. Generation zählen im Wesentlichen der Zotarolimus-beschichtete Stent und der Everolimus-beschichtete Stent [3]. DES der neueren Generationen zeigten in Studien eine höhere Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber DES der 1. Generation [2, 4].

2017 wurden laut Herzbericht 2018 in 90,5 % der perkutanen Koronarinterventionen (PCI, beinhaltet Ballonverfahren, Stentversorgung und andere Verfahren, wie die Atherektomie) Stents implantiert (hochgerechnet absolut 342.061) [1]. Der Anteil der DES-Fälle an den Stent-Fällen konnte 2017 im Durchschnitt für 311 Einrichtungen, die für eine Erhebung der Deutschen Herzstiftung für beide Werte Angaben gemacht hatten, mit 96,5 % (2016: 91,1 %) ermittelt werden [1].

Hinsichtlich des Einsatzes von DES werden allerdings auch Nachteile diskutiert, wie die begrenzte Wiederholbarkeit (Stent-in-Stent-Implantation), eventuelle Entzündungsreaktionen durch die Polymerbeschichtung, die als Medikamententräger fungiert oder eine mögliche verzögerte Endothelialisierung mit ggf. einhergehendem erhöhten (späten) Stentthromboserisiko. Seit 2006 wurde insbesondere das späte Stentthromboserisiko aufgrund von Publikationen intensiv betrachtet. Daher wird seitens der gängigen Leitlinien eine komplexe duale Hemmung der Thrombozytenfunktion (z. B. ASS und Clopidogrel) für einen Zeitraum von mindestens 6 bis 12 Monaten als erforderlich angesehen. Im Gegensatz hierzu erhalten Patientinnen und Patienten nach Implantation eines

unbeschichteten Stents oder alleiniger PTCA i. d. R. ca. 4 Wochen eine duale Hemmung der Thrombozytenfunktion.

Als Alternative zur Therapie mit DES wird in letzter Zeit, insbesondere zur Behandlung von ISR, vermehrt auf eine Dilatation mit medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern, sogenannten Drug Eluting Balloons (DEB) verwiesen [2, 3, 5]. Da solche DEB im Unterschied zum DES nach der Intervention wieder entfernt werden, geht man davon aus, dass die Risiken nach Behandlung mit einem DEB niedriger sind und somit auch eine kürzere Hemmung der Thrombozytenfunktion als nach Implantation eines DES erforderlich ist.

Medikamentenfreisetzende Ballonkatheter werden zur Dilatation atherosklerotisch verengter (stenosierter) oder verschlossener Koronargefäße/Herzkranzgefäße eingesetzt (sog. perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA)). Wie bei Drug Eluting Stents (DES) sind die Ballons der DEB mit einem proliferationshemmenden Wirkstoff (i. d. R. Paclitaxel) beschichtet, der während der Ballonaufdehnung (Dilatationsphase) in die Gefäßwand abgegeben wird.

In den Gebrauchsanweisungen wird meistens von den Herstellern nach einer DEB-Behandlung eine duale Hemmung der Thrombozytenfunktion für einen Zeitraum von (1 bis) 3 Monaten empfohlen. Hierdurch wäre im Vergleich zu DES bei Nichtunterlegenheit der klinischen Endpunkte auch ein möglicher Vorteil zu sehen, der jedoch bislang nicht durch Studien belegt ist.

Nach Information der Gebrauchsanweisungen sind DEB für die Behandlung von In-Stent-Restenosen oder Okklusion von Koronararterien vorgesehen. Dabei dürfen DEB nicht zum Einsatz kommen bei bekannten allergischen Reaktionen gegenüber dem Kontrastmedium, bei Patientinnen und Patienten mit Gerinnungsstörungen oder bekannter Empfindlichkeit gegenüber thrombozytenaggregationshemmender Therapie und bei Kindern.

Mögliche Nebenwirkungen der DEB-Behandlung seien z. B. ein (Leisten-)Hämatom oder Blutungen, Entwicklung eines Pseudoaneurysmas oder Entwicklung einer Fistel an der Einstichstelle des Katheters, akute Thrombose, ein Platzen des Ballons, langsame Entleerung des Ballons durch Abknicken, Zerreißen des Ballonkatheters bei zu starker Kraftanwendung. Als weitere mögliche Nebenwirkungen werden Ischämie oder Infarkt durch distale Embolisation, Kollaps oder Tod genannt.

3 Methode/Vorgehen

3.1 Einschlusskriterien

Die Studienauswahl erfolgte anhand der folgenden Auswahlkriterien:

Population: Erwachsene Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit KHK mit Rezidiven nach Stentimplantationen (In-Stent-Restenose), Ostium-Stenose, Verengung kleiner Koronargefäße (Small Vessel Disease), Bifurkationsstenose oder bei de-novo Läsionen größerer Koronargefäße (Verengungen in größeren Herzkranzgefäßen an Stellen, an denen zuvor keine relevante Verengung bekannt war) sowie akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt)

Prüfintervention: Behandlung mit einem medikamentenfreisetzenden Ballonkatheter (Drug Eluting Balloon, DEB)

Studien wurden ausgeschlossen, wenn zusätzlich zum DEB ein BMS (Bare Metal Stent) eingesetzt wurde, da diese Kombination inzwischen in der Regel keine Relevanz mehr für die klinische Praxis hat. Studien mit dem Einsatz eines BMS im Rahmen eines sogenannten Bailout-Stentings (Notfalleingriff aufgrund eines Gefäßeinrisses nach einer Ballondilatation) wurden aber berücksichtigt.

Kontrollintervention: Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents (Drug Eluting Stent, DES) oder Behandlung mit einem unbeschichteten Ballonkatheter (plain old balloon angioplasty, POBA)

Patientenrelevante Endpunkte:

Linderung einer Angina pectoris-Symptomatik, Vermeidung einer offenen-chirurgischen Bypass-Operation an den Koronargefäßen (CABG), Revaskularisationsrate in der Läsion oder im Gefäß (TLR und TVR), gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE), Gesamtmortalität, Tod kardialer Ursache, Tod nicht-kardialer Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stent-Thrombose, weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Nachbeobachtungszeitraum: Mindestens 6 Monate

Studientyp: Systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen oder Health Technology Assessments (HTA-Berichte; soweit sie den Kriterien einer systematischen Übersichtsarbeit entsprechen), randomisiert kontrollierte Studien (RCT)

Publikationssprache: Englisch oder Deutsch

Publikationstyp: Verfügbare Volltextpublikation

In der vorliegenden Bewertung wurden nur RCTs bzw. systematische Übersichtsarbeiten auf Basis von RCTs eingeschlossen. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da bereits in Vorgutachten, die zur Thematik erstellt wurden, mehrere relevante RCTs identifiziert werden konnten, weshalb es als nicht notwendig und nicht zielführend erachtet wurde, Studien mit einer niedrigeren Ergebnissicherheit einzubeziehen.

Wesentliche Ziele in der Therapie der KHK sind neben der Linderung der Angina pectoris-Symptomatik und der Verbesserung der Lebensqualität die Reduktion der Mortalität, die Verhinderung eines Myokardinfarkts sowie die Vermeidung (schwer)wiegender unerwünschter Ereignisse.

In Studien zu interventionellen Verfahren wird auch die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation als (patienten)relevanter Endpunkt angesehen. Daher wurden die Endpunkte TLR

(target lesion revascularisation) und TVR „target vessel revascularisation“ in die Bewertung einbezogen.

Reine angiographisch ermittelte Surrogatparameter, wie z. B. die Veränderung des Gefäßdurchmessers (Late Lumen Loss) oder Restenosen wurden dagegen nicht berücksichtigt, da aus diesen Endpunkten allein – ohne Zusatzinformationen – nicht hervorgeht, ob eine behandlungsbedürftige Stenose vorliegt.

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.

3.2 Literaturrecherche

Es wurde eine Aktualisierungsrecherche in den folgenden Datenbanken bzw. auf den Internetseiten folgender (HTA-)Organisationen durchgeführt: NLM PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase, NHS CRD, AHRQ und NICE (Zeitpunkt der Recherche: 11/2019, Zeitraum der Recherche: ab 01/2017). Die Recherchen erfolgten in einem 2-stufigen Prozess. Im 1. Schritt wurde ausschließlich nach systematischen Übersichtsarbeiten und im 2. Schritt nach Primärstudien recherchiert.

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

Darüber hinaus wurde in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und WHO ICTRP nach relevanten laufenden Studien und noch nicht publizierten Studien gesucht (Zeitpunkt der Recherche: 12/2019).

Die Dokumentation der Recherchen inklusive der verwendeten Suchstrategien findet sich in Abschnitt 8.1.

Während der Bearbeitung des vorliegenden Berichts wurde die Literatur auf neu publizierte relevante Studien oder Ergänzungen zu bereits eingeschlossenen Studien kursorisch gesichtet.

3.3 Selektion des Studienpools

Das Screening auf Abstract- und Volltextebene wurde von einer Person durchgeführt. Bei Unklarheit über den Ein- oder Ausschluss einer Studie wurde ein klinischer Experte zur Rate gezogen. Volltexte, die sicher nicht die Einschlusskriterien erfüllten, wurden unter Angabe der Gründe ausgeschlossen.

3.4 Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung relevanten Informationen wurden aus den Publikationen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierten Tabellen extrahiert. Sofern aktuelle und methodisch adäquate systematische Übersichtsarbeiten vorlagen, die alle relevanten Primärstudien einschlossen, wurden die Informationen aus diesen Arbeiten übernommen. Falls zu bestimmten Indikationen keine

systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert werden konnten oder diese nicht alle relevanten Primärstudien einschlossen, wurden alle relevanten Informationen aus den Publikationen zu den Primärstudien extrahiert. Die extrahierten Daten wurden durch eine zweite Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion gelöst.

3.5 Bewertung des Verzerrungspotentials von Primärstudien

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Primärstudien wurde auf Studien- und Endpunktebene mit dem Cochrane Risk of Bias Tool (Version 1) von einer Person bewertet und von einer zweiten Person geprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung wurden durch Diskussion gelöst.

Das Verzerrungspotential wurde als „niedrig“, „unklar“ oder „hoch“ eingestuft.

Bei der Bewertung auf **Studienebene** wurden folgende Domänen berücksichtigt: „Generierung der Randomisierungssequenz“, „Verdeckte Gruppenzuteilung (Concealment)“, „Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal“, „Selektives Berichten zu Endpunkten“ und „andere Ursachen für Bias“. In der Gesamtbewertung wurde das Verzerrungspotential der Studien auf Studienebene als hoch eingestuft, wenn eine oder mehrere dieser Domänen des RoB-Tools ein hohes Verzerrungspotential aufwiesen.

Ausgenommen von der Bewertung wurde die Domäne „Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal“. Da sich DEB und Standardballons bzw. Stents 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. Das heißt, dass das Verzerrungspotential bezogen auf die Domäne „Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal“ für alle Studien auf Studienebene grundsätzlich als hoch einzustufen ist. In dem vorliegenden Gutachten wurde die Domäne bei der Gesamtbewertung auf Studienebene *nicht* berücksichtigt. Auf Endpunktebene wurde lediglich bei berichteten subjektiven Endpunkten, wie Lebensqualität, die Verblindung von Studienteilnehmern bewertet.

Aus diesem Grund kommt der verdeckten Gruppenzuteilung (Concealment) eine besondere Relevanz zu. Konnte eine verdeckte Gruppenzuteilung nicht sicher aus den verfügbaren Angaben abgeleitet werden, wurde deshalb das Verzerrungspotential auf Studienebene als „hoch“ eingeschätzt.

Bei einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene wurde auf **Endpunktebene** das Verzerrungspotential für alle Endpunkte als hoch eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene wurden die Domänen „Verblindung der Endpunkterhebung“ und „Unvollständige Daten zu Endpunkten“ für alle Endpunkte und Erhebungszeitpunkte bewertet.

Das Verzerrungspotential bezogen auf die Domäne „Verblindung der Endpunkterhebung“ wurde als „hoch“ eingeschätzt, wenn sicher ausgeschlossen werden konnte, dass die Endpunkterhebung verblindet erfolgte, zum Beispiel durch ein verblindetes Komitee zur Beurteilung klinischer Endpunkte. Das Verzerrungsrisiko wurde als „niedrig“ über alle Endpunkte hinweg eingestuft, wenn sowohl von einer unabhängigen verblindeten Auswertung angiographischer Endpunkte und klinischer Endpunkte berichtet wurde. Fehlten Angaben zu einer verblindeten Erhebung/Auswertung klinischer Endpunkte, wurde das Risiko für alle patientenrelevanten klinischen Endpunkte als hoch eingeschätzt. Fanden sich in den Studien nur Informationen zur verblindeten Auswertung angiographischer Endpunkte, wurde für Endpunkte, wie TLR und TVR, das Risiko als „unklar“ eingeschätzt, da diese Endpunkte sowohl klinisch als auch über angiographische Befunde erhoben und bewertet werden

Bei der Bewertung der Domäne „Unvollständige Daten zu Endpunkten“ wurde die Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips (ITT-Prinzips) für alle Endpunkte und Erhebungszeiträume bewertet. Die Umsetzung wurde dann als adäquat bewertet, wenn

- bei Ereignisraten $\leq 10\%$ in einem der Studienarme die Nichtberücksichtigungsanteile in einem der beiden Studienarmen $< 5\%$ betrugen,
- bei Ereignisraten $> 10\%$ in beiden Studienarmen die Nichtberücksichtigungsanteile in einem der beiden Studienarmen $< 10\%$ betrugen,
- bei stetigen Endpunkten die Nichtberücksichtigungsanteile in einem der beiden Studienarmen $< 5\%$ 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.

Falls systematische Übersichtsarbeiten berücksichtigt wurden, wurde die in diesen Arbeiten erfolgte Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien übernommen. Das heißt, die in den systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Primärstudien wurden nicht nochmals hinsichtlich ihres Verzerrungspotentials bewertet.

3.6 Bewertung der methodischen Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten

Die methodische Qualität systematischer Übersichtsarbeiten wurde mit AMSTAR 2 von einer Person bewertet und von einer zweiten Person geprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung wurden durch Diskussion gelöst.

3.7 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Metanalysen wurden in der Regel bei Vorliegen mindestens 2 inhaltlich homogener Primärstudien durchgeführt. Für die statistischen Auswertungen 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. Für stetige Variablen sollte die Mittelwertdifferenz oder in begründeten Fällen die standardisierte Mittelwertdifferenz verwendet werden.

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wurde die Heterogenität des Studienpools anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht. Die Heterogenität wurde entsprechend den im Cochrane-Handbuch [6] aufgeführten Richtwerten für die Interpretation des Maßes I^2 wie folgt eingestuft:

- 0 % bis 40 %: gering
- 30 % bis 60 %: moderat
- 50 % bis 90 % hoch
- 75 % bis 100 % sehr hoch.

Alle statistischen Tests und Konfidenzintervalle wurden zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt.

Die Meta-Analysen wurden mit dem Review Manager Version 5.3 erstellt.

3.8 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden, falls möglich, Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren (hohes/niedriges Verzerrungspotential) und inhaltlicher Aspekte (z. B. Beobachtungszeitpunkte oder Endpunkt-Definitionen) sowie Herkunftsländer (Asien/Europa) durchgeführt.

3.9 Subgruppenanalysen

Wenn verfügbar, wurden Ergebnisse zu den Subgruppen Diabetiker/Nicht-Diabetiker ausgewertet.

3.10 Ableitung der Nutzaussagen

Die Ergebnissicherheit des studienübergreifenden Ergebnisses **zu einem Endpunkt** wurde in 4 Kategorien eingeteilt: Nachweis/Hinweise/erste Hinweise/keine Hinweise. Für die Einstufung in diese Kategorien waren 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.

Ferner erfolgte eine **endpunktübergreifende Bewertung**. Dazu wurden die studienübergreifenden Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte sowie die zugehörigen Ergebnissicherheiten bilanziert (im Sinne einer Nutzen-Schaden-Abwägung). Für diese Gesamtaussage wurde auch wieder die Ergebnissicherheit/Aussagesicherheit bewertet. Auch hierfür wurden die 4 Kategorien Nachweis/Hinweise/erste Hinweise/keine Hinweise verwendet.

4 Ergebnisse

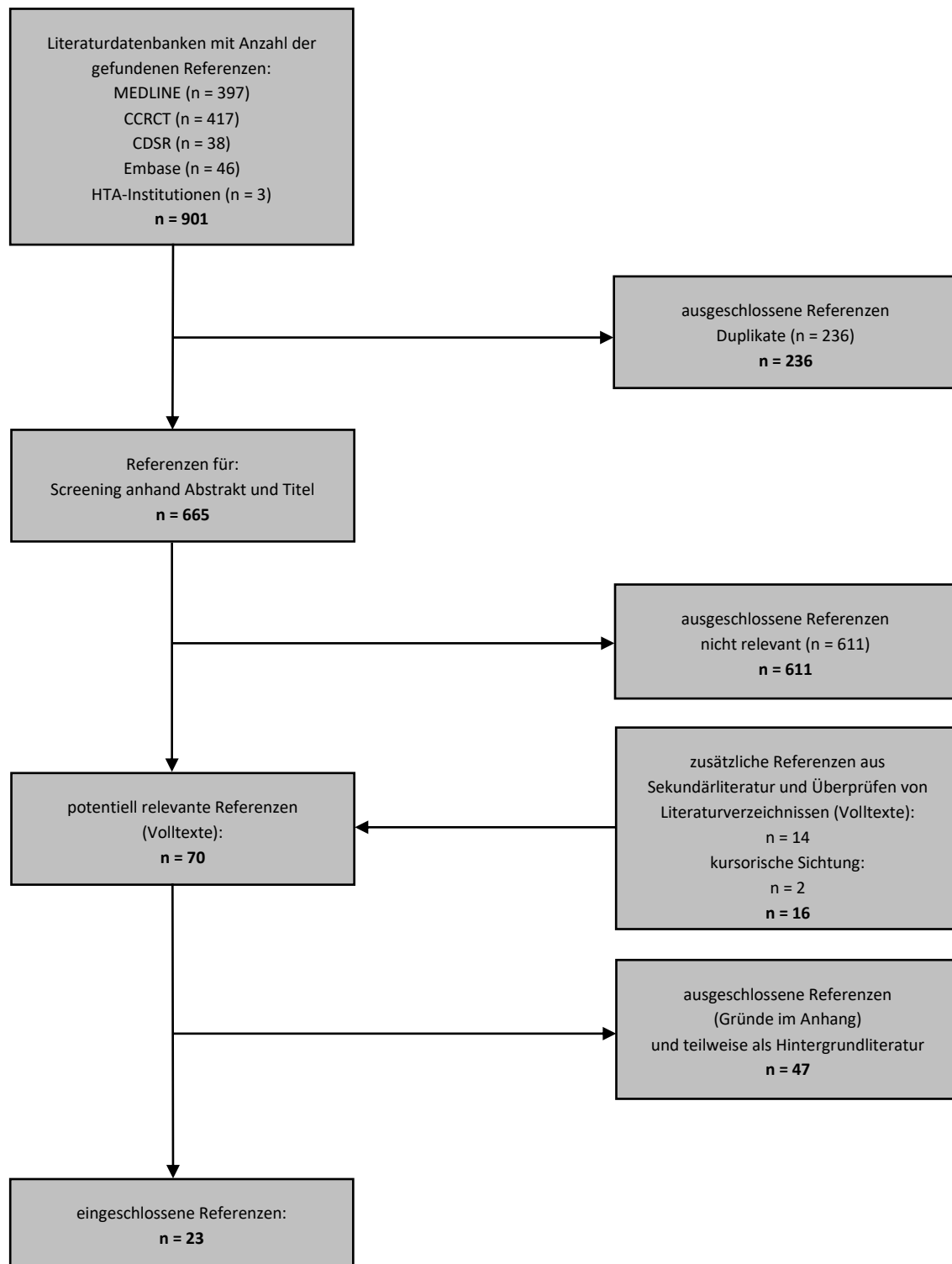
4.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Die systematischen Literaturrecherchen lieferten insgesamt 901 Treffer. Nach Ausschluss von 236 Duplikaten verblieben 665 Treffer für das Titel- und Abstractscreening. Davon wurden 54 Referenzen auf Volltextebene geprüft. Weitere 14 potentiell relevante Publikationen wurden aus der Sekundärliteratur und beim Sichten der Literaturverzeichnisse gefunden und im Volltext gelesen. Darüber hinaus wurden während der Bearbeitung des vorliegenden Berichts bei kursorischer Sichtung der Literatur 2 weitere Publikationen zu bereits eingeschlossenen Studien identifiziert und im Volltext gesichtet.

Insgesamt wurden 23 Publikationen zu 15 Studien in die Bewertung eingeschlossen.

Eine Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Angabe der Ausschlussgründe findet sich in Abschnitt 8.2. Abbildung 1 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Recherche und Screenings auf Abstract- und Volltextebene.

Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses



4.2 Recherche in Studienregistern

Die Aktualisierungsrecherche in den Studienregistern lieferte 454 Treffer. Die als potentiell relevant eingestuften Treffer sind in Tabelle 2 gelistet.

Tabelle 2: Geplante, laufende und noch nicht publizierte Studien

Studie	Identifier	Status	Anmerkung
DEB versus DEB			
Safety and Efficacy of DCB Therapy for ISR Under the Guidance of QFR (UNIQUE-DCB-II Study)	NCT04119986	Not yet recruiting	ISR
DEB versus 2nd Generation DES in Patients With In-Scaffold Restenosis of Bioresorbable Vascular Scaffold	NCT03074305	Recruiting	ISR
Restenosis Treatment With Rapamycin Eluting Stent or Paclitaxel Eluting Balloon Catheter (RESTENOZA)	NCT01255956	Unknown, Recruitment status was: Recruiting (01/2011)	ISR
A Comparison Between Paclitaxel-coated Balloon and Paclitaxel-eluting Stent in the Treatment of In-Stent Restenosis (COMPACT-ISR)	NCT01204320	Terminated	ISR
A multicenter, randomized, open label, active controlled clinical study to evaluate the safety and efficacy of the treatment of in-stent restenosis lesion by paclitaxel-eluting PTCA- balloon catheter (SeQuent Please) versus paclitaxel-eluting stent (Taxus Liberte)	ChiCTR-TRC-12002230	Completed	ISR
Safety and Efficacy of DCB Therapy for de-novo Lesions Under the Guidance of QFR in CHD Patients	NCT04104854	Not yet recruiting	De-novo-Läsionen
FrActional Flow Reserve Guided Drug Coated Balloon Only Strategy in De-novo coronary Lesions (FADDY)	NCT03452904	Unkown	De-novo-Läsionen
The Treatment of Coronary De-novo Lesions With the Elutax Paclitaxel-eluting Balloon Alone, a Pilot Study	NCT01899235	Terminated (slow recruitment)	De-novo-Läsionen
Efficacy of the SeQuent®Please in the Treatment of De-novo Stenoses Versus Taxus™Liberté™	NCT01084408	Unknown, Recruitment status was: Active, not recruiting (05/2016)	De-novo-Läsionen

Studie	Identifier	Status	Anmerkung
To Achieve an Early Reendothelialization at the Expense of Low Restenosis: The EREMUS Study	NCT00870038	Unknown, Recruitment status was: not yet recruiting (07/2010)	De-novo-Läsionen
Novel DCB for Coronary Artery Disease Trial	JPRN-UMIN000037805	Recruiting	De-novo-Läsionen
Evaluation for the safety and efficacy of paclitaxel-coated balloon and drug-eluting stent in the treatment of large de-novo coronary lesion	ChiCTR1800018695	Recruiting	De-novo-Läsionen
The degree of endothelial dysfunction caused by treatment of de-novo coronary lesion with drug-coated balloon as compared to drug-eluting stent	JPRN-UMIN000032152	Complete: follow-up continuing	De-novo-Läsionen
Drug Eluting Balloon Efficacy for Small Coronary Vessel Disease Treatment	NCT03899818	Completed	Small Vessel Disease, bisher keine publizierten Ergebnisse, Nachfolgestudie der PICOLETT-Studie
A Safety and Efficacy Study of Dissolve™ in Treatment of Coronary Small Vessel Disease	NCT03376646	Active, not recruiting	Small Vessel Disease
Randomized Trial of Coronary Angioplasty for de-novo Lesions in Small Vessels With Drug Eluting Balloon.	NCT01722799	Completed	Small Vessel Disease, bisher keine publizierten Ergebnisse (nur Vortragsfolien identifiziert)
Pressure-wire Guided PTCA: Drug Eluting Stent Versus Drug Eluting Balloon (WinDEB Study)	NCT01399463	Unknown, recruitment status was: Not yet recruiting (Juli 2011)	Small Vessel Disease
Prospective randomized trial comparing paclitaxel releasing balloon with everolimus eluting stent for the small coronary vessels	JPRN-UMIN000033709	Recruiting	Small Vessel Disease
Drug-coated Balloon Versus Drug-eluting Stent in the Treatment of Coronary Artery Lesions in STEMI Patients in De-novo Coronary Lesions	NCT04072081	Not yet recruiting	Akutes Koronarsyndrom
Drug Eluting Balloon for Treatment of Unstable Angina	NCT02760732	Unknown	Akutes Koronarsyndrom, Intervention: DEB + "cutting balloon"
Drug-coated Balloon Versus Drug-eluting Stent in Acute Myocardial Infarction	NCT02219802	Unknown	Akutes Koronarsyndrom

Studie	Identifier	Status	Anmerkung
A prospective, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of paclitaxel-coated balloons with drug-eluting stents in patients with acute coronary syndrome	ChiCTR1900024420	Recruiting	Akutes Koronarsyndrom
Drug coated balloon versus drug eluting stent in primary percutaneous coronary intervention: a feasibility study.	DRKS00011630	Complete: Follow-up complete	Akutes Koronarsyndrom
Drug-Eluting Balloon vs Conventional Balloon Pre-dilatation: An Open Randomized Trial in Acute Myocardial Infarction.	NTR2363	Recruitment status: Pending	Akutes Koronarsyndrom
Clinical Trial on Safety and Efficacy of Drug-coated Balloon in Treatment of Coronary Bifurcation Lesions	NCT03223974	Recruiting	Bifurkationsläsion
DEB versus POBA			
Bingo Drug-eluting Balloon in Bifurcation	NCT02325817	Completed	Bifurkationsläsion, bisher keine publizierten Ergebnisse
Drug Eluting Balloon for Prevention of Constrictive Remodeling	NCT01690572	Terminated (recruitment was not sufficient)	Small Vessel Disease
A Multicenter Randomized Comparison of Paclitaxel-eluting Balloon Catheter with Conventional Balloon Angioplasty in Patients with Bare-metal Stent Restenosis and Drug-eluting Stent Restenosis	JPRN-UMIN000008681	Complete: Follow-up complete	ISR
Comparison of Drug-Coated Balloons Alone with Routine Percutaneous Coronary Intervention for True Coronary Bifurcation Lesions: A Prospective, Single-Center randomized controlled trial	ChiCTR1900024914	Recruitment status: Pending	Bifurkationsläsion Relevanz unklar, da unklar, ob und wie viele Patienten in der Kontrollgruppe einen DES erhalten
Randomized Comparison between Drug-Eluting Balloon and Plain Old Balloon Angioplasty for Jailed Side Branch: An Optical Coherence Tomography Study	JPRN-UMIN000030660	Recruiting	Bifurkationsläsion
Vergleich verschiedener DEB			
Biolimus A9™ (BA9™) Drug Coated Balloon (DCB) Study	NCT04079192	Not yet recruiting	Biolimus A9 vs. Paclitaxel

Studie	Identifier	Status	Anmerkung
Safety and Effectiveness of Agent Paclitaxel-Coated PTCA Balloon Catheter. (AGENT Japan SV)	NCT04058990	Recruiting	Agent vs. SeQuent Please (beides Paclitaxel)
Treatment of Coronary De-novo Stenosis by a Sirolimus Coated Balloon or a Paclitaxel Coated Balloon Catheter Malaysia	NCT04017364	Recruiting	Sirolimus vs. Paclitaxel
TREAtmeNt of Small Coronary Vessels: MagicTouch Sirolimus Coated Balloon	NCT03913832	Not yet recruiting	Sirolimus vs. Paclitaxel
Treatment of Coronary De-novo Stenosis by a Sirolimus Coated Balloon or a Paclitaxel Coated Balloon Catheter	NCT03908450	Recruiting	Sirolimus vs. Paclitaxel
The Safety and Efficacy of DIOR Balloon in Coronary Bifurcation Lesions	NCT03820622	Not yet recruiting	Dior vs. Bingo
Treatment of In-Stent Restenosis 2 Study	NCT03667313	Recruiting	Sirolimus vs. Paclitaxel
Treatment of Coronary In-stent Restenosis (ISR) by a Sirolimus Coated or a Paclitaxel Coated Balloon	NCT03242096	Recruiting	Sirolimus vs. Paclitaxel
Treatment of Coronary In-Stent Restenosis by a Sirolimus (Rapamycin) Coated Balloon or a Paclitaxel Coated Balloon	NCT02996318	Recruiting	Sirolimus vs. Paclitaxel
Comparison of Optical Coherence Tomographic Findings After Balloon Angioplasty With Two Different Paclitaxel-Coated Balloons for the Treatment of In-Stent Restenosis in Drug-Eluting Stents	NCT02528474	Terminated	Pantera Lux vs. SeQuent Please (beides Paclitaxel)
Prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a drug-eluting balloon catheter, and SeQuent Please for patients with coronary stent restenosis	ChiCTR1900024635	Recruiting	DEB (unklar welcher) vs. SeQuent Please
Evaluation of drug-eluting balloon catheters and paclitaxel-releasing coronary balloon catheters SeQuent Please for the safety and efficacy of patients with coronary in-stent restenosis in a prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial	ChiCTR1900022034	Recruitment status: Pending	Shanghai Xinzhi Medical Technology drug eluting balloon catheter vs. SeQuent Please
A Safety and Efficacy Study of Dissolve™ in Treatment of Coronary In-stent Restenosis	NCT03373695	Active, not recruiting	Dissolve vs. SeQuent Please

Studie	Identifier	Status	Anmerkung
The Efficacy and Safety of SeQuent® Please in the Treatment of Small Vessel Disease (SVD) Patient	NCT03625830	Unknown, Recruitment status was: Recruiting (01/2019)	SeQuent Please vs. SeQuent Neo
DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; ISR: In-Stent-Restenose; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty			

4.3 Studienpool

Insgesamt konnten 23 Publikationen zu 15 Studien (1 Meta-Analyse und 14 RCTs) zum Vergleich DEB versus DES oder DEB versus POBA bei einer koronaren Herzkrankheit identifiziert werden. In Tabelle 3 sind die eingeschlossenen Studien getrennt für die Indikationen In-Stent-Restenose, Small Vessel Disease, de-novo Läsionen größerer Koronargefäße, akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt) und Bifurkationsläsion gelistet.

Tabelle 3: Studienpool zum Vergleich DEB versus DES oder DEB versus POBA bei koronarer Herzkrankheit

Studie	Verfügbare Dokumente	Vergleich
In-Stent-Restenose		
DAEDALUS	[7, 8]	DEB versus DES
Habara 2013	[9]	DEB versus POBA
ISAR-DESIRE 3	[10, 11]	DEB versus POBA
PACCOCATH ISR	[12, 13]	DEB versus POBA
PEPCAD-DES	[14, 15]	DEB versus POBA
Small Vessel Disease		
BASKET-SMALL 2	[16, 17]	DEB versus DES
BELLO	[18-21]	DEB versus DES
PICCOLETO	[22]	DEB versus DES
RESTORE SVD China	[23]	DEB versus DES
Funatsu 2017	[24]	DEB versus POBA
De-novo Läsionen größerer Koronargefäße		
Nishiyama 2016	[25]	DEB versus DES
Akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt)		
Gobic 2017	[26]	DEB versus DES
PEPCAD NSTEMI	[27]	DEB versus DES
REVELATION	[28]	DEB versus DES
Bifurkationsläsion		
PEPCAD BIF Studie	[29]	DEB versus POBA
DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty		

4.4 In-Stent-Restenose – DEB versus DES

Für die Indikation ISR wurde zum Vergleich DEB versus DES eine aktuelle Meta-Analyse, die sogenannte DAEDALUS-Studie, von Giacompo et al. (2019) [8] eingeschlossen. Im Rahmen der für dieses Gutachten durchgeführten Aktualisierungsrecherche wurde keine weitere randomisiert kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die nicht in der Meta-Analyse enthalten ist. Bei der kursorischen Sichtung neuer Literatur wurde zu der DAEDALUS-Studie eine im Juni 2020 erschienene Subgruppenanalyse für Patientinnen und Patienten mit BMS-ISR und DES-ISR [7] identifiziert, deren Ergebnisse ebenfalls in dieses Gutachten einfließen.

Bei der DAEDALUS Studie handelt es sich um eine, vom BMBF geförderte, individuelle Patientendaten-Meta-Analyse. Das Ziel war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Implantation eines DEB (Paclitaxel Eluting Balloon) im Vergleich zu der wiederholten Stentimplantation mit einem DES bei Vorliegen einer koronaren ISR zu untersuchen.

4.4.1 Methodische Aspekte

Es wurden systematische Literaturrecherchen in PubMed, Scopus, ScienceDirect, Web of Science durchgeführt (Recherchezeitraum 11/2006 bis 04/2019). Darüber hinaus wurden die Archive wissenschaftlicher Fachgesellschaften und internationaler Fachkonferenzen nach relevanten Studien durchsucht. Es wurden ausschließlich RCTs mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten eingeschlossen. Die Datenextraktion erfolgte unter Koordination des jeweiligen Primary Investigators der eingeschlossenen Studien. Zusätzliche unpublizierte Daten (wie z. B. Daten für einen längeren Nachbeobachtungszeitraum) wurden, wo verfügbar, ergänzt. Eine Qualitätssicherung aller relevanten Variablen erfolgte in dem Deutschen Herzzentrum München.

Bei der Analyse wurden die individuellen Patientendaten im Rahmen eines *One-Stage Mixed-Effects* Modells statistisch zusammengefasst. Auf Basis der kumulativen 3-Jahres-Inzidenz wurde für alle Endpunkte das Hazard Ratio berechnet. Zusätzlich wurden multivariable Adjustierungen durchgeführt (u. a. nach Alter, Geschlecht, Diabetes, Läsionsseite, DES-Generation, Art der ISR). Als Sensitivitätsanalyse wurden die aggregierten Studiendaten in einer *Two-Stage* Meta-Analyse, unter Verwendung eines Fixed Effects-Modells sowie eines Random Effects-Modells, ausgewertet. Eine mögliche statistische Heterogenität zwischen den Studien wurde u. a. anhand des Maßes I^2 geschätzt.

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wurde auf Studienebene mit dem Cochrane Risk of Bias Tool (Version 1) bewertet. Die Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte auf Endpunktebene unter Verwendung des GRADE-Systems (The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

Ein möglicher Publikationsbias wurde mittels Funnel-Plots und Egger Test untersucht.

Patientenrelevante Endpunkte

Die primären Endpunkte der Studie waren TLR sowie der kombinierte Endpunkt „Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder Thrombose im Bereich Zielläsion“. Des Weiteren wurden die Daten zu folgenden Endpunkten ausgewertet: Tod jeglicher Ursache, Tod kardialer Ursache, Tod nicht-kardialer Ursache, Myokardinfarkt, Thrombose im Bereich der Zielläsion, Ischämie-bedingte TLR, TVR sowie die kombinierten Endpunkte „Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Thrombose im Bereich der Zielläsion oder TLR“ und „Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Thrombose im Bereich der Zielläsion oder TVR“.

Für die primären Endpunkte wurden Subgruppenanalysen (u. a. Alter < oder $\geq$ 65 Jahre, Geschlecht, Region: Asien/Europa, Diabetes und DES-Generation) durchgeführt. In der separat publizierten Subgruppenanalyse zu BMS-ISR und DES-ISR wurden alle patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet.

4.4.2 Methodische Qualität

Die DAEDALUS-Studie hat 12 von 16 Items des AMSTAR 2-Bewertungsinstruments erfüllt bzw. teilweise erfüllt. Da keine der sogenannten kritischen Domänen von AMSTAR 2 nicht erfüllt wurden, kann insgesamt die methodische Qualität als moderat bis hoch eingestuft werden. Es fehlen nähere Informationen zur Methode der Studienselektion und Datenextraktion. Die ausführliche Bewertung findet sich in Abschnitt 8.3.

4.4.3 Charakteristika der eingeschlossenen Primärstudien

In die DAEDALUS-Studie wurden 10 RCTs mit insgesamt 1.976 Patientinnen und Patienten (1.033 DEB, 943 DES) eingeschlossen. In die Subgruppenanalyse für Patientinnen und Patienten mit BMS-ISR und DES-ISR flossen die Daten von nur 1.958 Patientinnen und Patienten (710 BMS-ISR, 1.248 DES-ISR) ein, da zu 18 Patientinnen und Patienten Informationen zu der Art des stenosierte Stents fehlten. Das Risiko eines Publikationsbias wurde als gering eingeschätzt.

8 der 10 Studien wurden in Europa durchgeführt, davon 3 in Deutschland. 2 Studien stammen aus dem asiatischen Raum (China und Südkorea). In allen Studien erhielten die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe einen Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter (Sequent Please, Firma B. Braun). In 4 Studien wurde als Kontrolle ein DES der 1. Generation (Paclitaxel- oder Sirolimus-beschichteter Stent) und in 6 Studien ein DES der 2. Generation (Everolimus-beschichteter Stent) eingesetzt.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde insgesamt als gering eingeschätzt, wobei in keiner Studie die Patientinnen und Patienten oder die behandelnden Personen verblindet waren. Die Qualität der Evidenz wurde für fast alle Endpunkte als hoch eingestuft, lediglich für die Endpunkte Myokardinfarkt und TVR wurde diese als moderat eingestuft.

Eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Studiencharakteristika der Primärstudien - DEB versus DES (ISR)

Studie	Anzahl Zentren, Land	Zeitraum Studien-durch-führung	Anzahl Patienten (Läsionen), n	Art des steno-sierten Stents	Intervention	Kontrolle
BIOLUX [30]	13 Zentren Deutschland, 1 Zentrum Lettland	August 2012 - Januar 2015	Gesamt: 229 (243) Intervention: 157 (163) Kontrolle: 72 (80)	BMS DES	Paclitaxel - Eluting Balloon (Pantera Lux)	Sirolimus- Eluting Stent (Orsiro)
DARE [31, 32]	8 Zentren Niederlande	Mai 2010 - Juni 2015	Gesamt: 278 (278) Intervention: 137 (137) Kontrolle: 141 (141)	BMS DES	Paclitaxel- Eluting Balloon (SeQuent Please)	Everolimus- Eluting Stent (Xience Prime oder Xience Expedition)

Studie	Anzahl Zentren, Land	Zeitraum Studien-durch-führung	Anzahl Patienten (Läsionen), n	Art des steno-sierten Stents	Intervention	Kontrolle
ISAR-DESIRE 3 [10, 11]	3 Zentren Deutschland	August 2009 - Oktober 2011	Gesamt: 268 (340) Intervention: 137 (172) Kontrolle: 131 (168)	DES	Paclitaxel- Eluting Balloon (SeQuent Please)	Paclitaxel- Eluting Stent (Taxus Liberté)
PEPCAD II [33, 34]	10 Zentren Deutschland	Januar 2006 - Dezember 2006	Gesamt: 131 (131) Intervention: 66 (66) Kontrolle: 65 (65)	BMS	Paclitaxel- Eluting Balloon (SeQuent Please)	Paclitaxel- Eluting Stent (Taxus Liberté)
PEPCAD China [35, 36]	17 Zentren China	März 2011 - April 2012	Gesamt: 215 (221) Intervention: 109 (113) Kontrolle: 106 (108)	DES	Paclitaxel- Eluting Balloon (SeQuent Please)	Paclitaxel- Eluting Stent (Taxus Liberté)
RESTORE [37]	10 Zentren Südkorea	April 2013 - Oktober 2016	Gesamt: 172 (172) Intervention: 86 (86) Kontrolle: 86 (86)	DES	Paclitaxel- Eluting Balloon (SeQuent Please)	Everolimus- Eluting Stent (Xience)
RIBS IV [38, 39]	23 Zentren Spanien	Januar 2010 - August 2013	Gesamt: 309 (309) Intervention: 154 (154) Kontrolle: 155 (155)	DES	Paclitaxel- Eluting Balloon (SeQuent Please)	Everolimus- Eluting Stent (Xience Prime)
RIBS V [40, 41]	25 Zentren Spanien	Januar 2010 - Januar 2012	Gesamt: 189 (189) Intervention: 95 (95) Kontrolle: 94 (94)	BMS	Paclitaxel- Eluting Balloon (SeQuent Please)	Everolimus- Eluting Stent (Xience Prime)
SEDUCE [42]	2 Zentren Belgien	Juni 2009 - Oktober 2011	Gesamt: 49 (49) Intervention: 24 (24) Kontrolle: 25 (25)	BMS	Paclitaxel- Eluting Balloon (SeQuent Please)	Everolimus- Eluting Stent (XIENCE Prime)

Studie	Anzahl Zentren, Land	Zeitraum Studien-durch-führung	Anzahl Patienten (Läsionen), n	Art des steno-sierten Stents	Intervention	Kontrolle
TIS [43, 44]	1 Zentrum Tschechien	Januar 2012 - August 2014	Gesamt: 136 (148) Intervention: 68 (74) Kontrolle: 68 (74)	BMS	Paclitaxel-Eluting Balloon (SeQuent Please)	Everolimus-Eluting Stent (Promus Element)
BMS: Bare Metal Stent; DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; ISR: In-Stent-Restenose						

Die Patientencharakteristika in den Behandlungsgruppen waren weitestgehend ausgeglichen. In der DEB-Gruppe war lediglich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem früheren Myokardinfarkt statistisch signifikant höher. Bei der Subgruppenanalyse für Patientinnen und Patienten mit BMS-ISR und DES-ISR war für die BMS-ISR der Anteil an Frauen in der DEB-Gruppe statistisch signifikant höher. Des Weiteren existierten einzelne Unterschiede hinsichtlich angiografischer und prozeduraler Merkmale, wie Morphologie der Läsion im Stent (DEB versus DES: $p = 0,048$; Subgruppe BMS-ISR, DEB versus DES: $0,007$), Länge der Läsion im Stent (DEB versus DES: $p = 0,0002$; Subgruppe DES-ISR, DEB versus DES: $0,001$) und Prädilatation (DEB versus DES: $p = 0,002$; Subgruppe BMS-ISR, DEB versus DES: $< 0,001$)

Der Nachbeobachtungszeitraum war für die Behandlungsgruppen DEB und DES vergleichbar ($p = 0,357$) und betrug im Median 1.015 Tage (Spannbreite: 403 – 1.095 Tage).

Die wesentlichen Charakteristika der Studienpopulationen DES versus DEB und der Subgruppen BMS-ISR und DES-ISR sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulation - DEB versus DES (ISR)

	DEB (N = 1.033)	DES (N = 943)	p-Wert
Alter [Jahre], Median (IQR)	66,7 (59,0 – 74,0)	66,3 (59,0 – 73,3)	0,282
Frauen, n (%)	242 (23,4)	207 (22,0)	0,434
Diabetes, n (%)	383 (37,1)	325 (34,5)	0,226
Hypertension, n (%)	780 (75,5)	720 (76,4)	0,661
Hypercholesterinämie, n (%)	729 (70,6)	657 (69,7)	0,662
Raucher (derzeit oder früher), n (%)	525 (50,8)	450 (47,7)	0,162
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	518 (50,1)	429 (45,5)	0,041
Klinisches Bild			0,965
Stumme Ischämie/stabile Angina pectoris, n (%)	623 (59,7)	559 (59,3)	

	DEB (N = 1.033)	DES (N = 943)	p-Wert
Instabile Angina pectoris, n (%)	348 (33,7)	327 (34,7)	
NSTEMI, n (%)	48 (4,6)	43 (4,6)	
STEMI, n (%)	5 (0,5)	4 (0,4)	
Mehrgefäßkrankung, n (%)	475 (46,0)	408 (43,3)	0,378
DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; IQR: Interquartilbereich; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI: ST-Hebungsinfarkt			

Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation nach Subgruppen BMS-ISR und DES-ISR-DEB versus DES (ISR)

	BMS-ISR			DES-ISR		
	DEB (N = 372)	DES (N = 338)	p-Wert	DEB (N = 649)	DES (N = 599)	p-Wert
Alter [Jahre], Median (IQR)	66,5 (59,0 – 74,8)	66,2 (58,7 – 73,0)	0,182	66,7 (59,0 - 73,5)	66,4 (59,0 – 73,5)	0,927
Frauen, n (%)	96 (25,8)	65 (19,2)	0,037	142 (21,9)	141 (23,5)	0,484
Diabetes, n (%)	109 (29,3)	78 (23,1)	0,060	271 (41,8)	244 (40,7)	0,714
Hypertension, n (%)	285 (75,6)	264 (78,1)	0,635	489 (75,3)	452 (75,5)	0,963
Hypercholesterinämie, n (%)	291 (78,2)	252 (74,6)	0,250	432 (66,6)	401 (66,9)	0,887
Raucher (derzeit oder früher), n (%)	196 (52,8)	178 (52,7)	0,964	327 (50,4)	270 (45,1)	0,061
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	222 (59,7)	179 (53,1)	0,078	290 (44,7)	248 (41,4)	0,242
Klinisches Bild			0,962			0,770
Stumme Ischämie/stabile Angina pectoris, n (%)	241 (65,3)	214 (64,8)		377 (58,4)	343 (57,5)	
Instabile Angina pectoris, n (%)	82 (22,2)	78 (23,6)		260 (40,4)	245 (41,0)	
NSTEMI, n (%)	41 (11,1)	34 (10,3)		7 (1,1)	9 (1,5)	
STEMI, n (%)	5 (1,4)	4 (1,2)		0	0	
Mehrf Gefäßkrankung, n (%)	161 (51,6)	155 (55,8)	0,371	314 (53,9)	253 (48,3)	0,064
BMS: Bare Metal Stent; DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; ISR: In-Stent-Restenose; IQR: Interquartilbereich; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI: ST-Hebungsinfarkt						

4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Es wurden die 3-Jahres-Ergebnisse zu den oben genannten Endpunkten berichtet. Hinsichtlich des primären Endpunktes TLR zeigte sich im Rahmen der *One-Stage* Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil eines DES gegenüber eines DEB, sowohl vor als auch nach multivariater Adjustierung. Dieser Vorteil war in der *Two-Stage* Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Random Effects-Modells nicht mehr statistisch signifikant. Die Anwendung des Fixed Effects-Modells zeigt eine „grenzwertige“ statistische Signifikanz. Allerdings wurde für diesen Endpunkt eine moderate, wenn auch statistisch nicht signifikante, Heterogenität zwischen den Studien gefunden ($I^2 = 44,3 \%$), weshalb das Random Effects-Modell für diesen Endpunkt geeigneter erscheint. Die deutliche Heterogenität sowie die zu beobachtenden Inkonsistenzen hinsichtlich der Effektschätzer zwischen den Einzelstudien tragen dazu bei, dass das Konfidenzintervall bei der *Two-Stage* Analyse breiter ist und kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. Ein numerischer Vorteil zugunsten des DES ist aber auch in dieser Analyse zu sehen.

Die Ergebnisse zum primären Sicherheitsendpunkt „Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder Thrombose im Bereich Zielläsion“ waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Mit Ausnahme des Endpunktes Ischämie-bedingte TLR wurden im Rahmen der *One-Stage* Analyse zu keinem anderen Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede gefunden. Die Ergebnisse zeigten sich in den *Two-Stage* Analysen robust. Eine Übersicht über die Ergebnisse findet sich in Tabelle 7.

Subgruppenanalysen

Hinsichtlich des primären Endpunktes TLR war der Interaktionstest zwischen den **Subgruppen BMS-ISR und DES-ISR** statistisch signifikant. Während für die Subgruppe BMS-ISR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einem DEB und einem DES gefunden wurden, zeigte sich für die Subgruppe DES-ISR ein statistisch signifikanter Vorteil eines DES gegenüber einem DEB in Bezug auf die Endpunkte TLR, Ischämie-bedingte TLR und TVR. Die Ergebnisse zeigten sich in den *Two-Stage* Analysen robust. Eine Übersicht über die Ergebnisse zu der Subgruppenanalyse BMS-ISR und DES-ISR findet sich in Tabelle 8 (*One-Stage* Analyse) und Tabelle 9 (*Two-Stage* Analyse). Nicht statistisch signifikante, aber dennoch deutliche Interaktionen zeigen sich für die Subgruppen „Geschlecht“ und „Diabetes“.

Hinsichtlich des primären Sicherheitsendpunktes „Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder Thrombose im Bereich Zielläsion“ war der Interaktionstest zwischen den **Subgruppen DES der 1. Generation und DES der 2. Generation** statistisch signifikant. Dabei wurde für die Subgruppe DES der 1. Generation ein statistisch signifikanter Vorteil eines DEB gegenüber einem DES festgestellt, der sich für die Subgruppe DES der 2. Generation nicht mehr zeigte. Darüber hinaus zeigt sich eine nicht statistisch signifikante, aber deutliche Interaktion für die Subgruppe „Asien/Europa“. Die Ergebnisse der wesentlichen Subgruppenanalysen (ohne BMS-ISR und DES-ISR) sind für die beiden primären Endpunkte in Tabelle 10 dargestellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammengefasst ergeben sich erste Hinweise auf einen Nachteil der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES für den Endpunkt TLR. Für alle anderen betrachteten Endpunkte ergeben sich keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der beiden Behandlungsoptionen. Erste Subgruppenanalysen weisen darüber hinaus darauf hin, dass die Behandlungsergebnisse davon abhängen, ob ein DES der 1. oder der 2. Generation verwendet wird.

Tabelle 7: 3-Jahres-Ergebnisse - DEB versus DES (ISR)

Endpunkt	DEB (N = 1033)	DES (N = 943)	One-Stage-Analyse		Two-Stage-Analyse					
	Pat. mit Ereignissen, n (%) ^a	Pat. mit Ereignissen, n (%) ^a	HR [95 % KI] ^b	p-Wert ^b	Fixed Effects-Modell		Random Effects-Modell		Heterogenität	
					HR [95 % KI]	p-Wert	HR [95 % KI]	p-Wert	I ² (%)	p-Wert
TLR	144 (14,0)	99 (10,0)	1,38 [1,05; 1,82]	0,020	1,30 [1,00; 1,69]	0,054	1,27 [0,90; 1,79]	0,172	44,3	0,064
Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder Thrombose im Bereich Zielläsion	75 (7,0)	85 (10,9)	0,74 [0,52; 1,04]	0,085	0,79 [0,58; 1,10]	0,160	0,79 [0,58; 1,10]	0,160	0,0	0,601
Tod jeglicher Ursache	42 (5,5)	48 (6,6)	0,68 [0,42; 1,10]	0,116	0,83 [0,53; 1,31]	0,423	0,87 [0,50; 1,52]	0,633	25,7	0,216
Tod kardialer Ursache	16 (2,0)	24 (3,3)	0,61 [0,32; 1,19]	0,148	0,64 [0,33; 1,27]	0,205	0,64 [0,33; 1,27]	0,205	0,0	0,824
Tod nicht-kardialer Ursache	26 (3,6)	24 (3,4)	0,80 [0,44; 1,46]	0,474	0,98 [0,54; 1,79]	0,948	0,98 [0,54; 1,79]	0,948	0,0	0,612
Myokardinfarkt	41 (4,7)	38 (4,4)	0,95 [0,59; 1,53]	0,829	0,92 [0,58; 1,46]	0,727	0,92 [0,58; 1,46]	0,727	0,0	0,932
Thrombose im Bereich der Zielläsion	10 (1,2)	8 (0,9)	1,09 [0,39; 3,03]	0,869	0,97 [0,36; 2,46]	0,952	0,97 [0,36; 2,46]	0,952	0,0	0,734
Ischämie-bedingte TLR	129 (14,3)	84 (10,1)	1,43 [1,07; 1,92]	0,016	1,35 [1,02; 1,80]	0,038	1,33 [0,96; 1,84]	0,090	37,6	0,108
TVR	161 (17,9)	126 (15,2)	1,19 [0,92; 1,55]	0,184	1,15 [0,91; 1,47]	0,247	1,10 [0,79; 1,52]	0,568	46,8	0,050

Endpunkt	DEB (N = 1033)	DES (N = 943)	One-Stage-Analyse		Two-Stage-Analyse					
	Pat. mit Ereignissen, n (%) ^a	Pat. mit Ereignissen, n (%) ^a	HR [95 % KI] ^b	p-Wert ^b	Fixed Effects-Modell		Random Effects-Modell		Heterogenität	
Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Thrombose im Bereich der Zielläsion oder TLR	197 (22,1)	167 (20,6)	1,07 [0,84; 1,35]	0,593	1,07 [0,86; 1,32]	0,554	1,06 [0,84; 1,35]	0,621	22,7	0,234
Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Thrombose im Bereich der Zielläsion oder TVR	207 (23,0)	191 (23,2)	0,98 [0,78; 1,23]	0,851	0,97 [0,80; 1,19]	0,803	0,96 [0,75; 1,23]	0,705	30,4	0,165
a: kumulative 3-Jahres Inzidenz b: adjustiert nach Alter, Geschlecht, Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchgewohnheiten, früherer Myokardinfarkt, klinisches Bild, Läsionsseite, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Mehrgefäßerkrankung, DES-Generation, Art der ISR, ISR-Länge, ISR-Klasse, Referenzdurchmesser, Minimal Lumen Diameter, Prädilatation und maximaler Implantationsdruck DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Pat.: Patienten; TLR: Target Lesion Revascularization; TVR: Target Vessel Revascularization										

Tabelle 8: 3-Jahres-Ergebnisse DEB versus DES nach Subgruppen BMS-ISR und DES-ISR, One-Stage Analyse (ISR)

Endpunkt	BMS-ISR (N = 710)				DES-ISR (N = 1.248)				Interaktion Subgruppen
	DEB-Pat. mit Ereignissen, n (%) ^a	DES-Pat. mit Ereignissen, n (%) ^a	HR [95 % KI] ^b	p-Wert ^b	DEB-Pat. mit Ereignissen, n (%) ^a	DES-Pat. mit Ereignissen, n (%) ^a	HR [95 % KI] ^b	p-Wert ^b	p-Wert _{Interaktion}
TLR	30 (9,2)	32 (10,2)	0,78 [0,46; 1,32]	0,355	114 (20,3)	67 (13,4)	1,74 [1,24; 2,45]	0,001	0,012
Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder Thrombose im Bereich Zielläsion	28 (8,7)	23 (7,5)	0,98 [0,53; 1,82]	0,961	47 (9,5)	62 (13,3)	0,66 [0,43; 1,03]	0,069	0,308
Tod jeglicher Ursache	18 (5,8)	12 (4,0)	1,25 [0,55; 2,80]	0,594	24 (5,5)	36 (8,5)	0,52 [0,26; 1,06]	0,073	0,114
Tod kardialer Ursache	7 (2,0)	6 (2,0)	1,06 [0,28; 4,00]	0,931	9 (2,0)	18 (4,3)	0,51 [0,23; 1,14]	0,102	0,355
Tod nicht-kardialer Ursache	11 (3,8)	6 (2,0)	1,22 [0,42; 3,56]	0,711	15 (3,5)	18 (4,4)	0,58 [0,27; 1,27]	0,175	0,273
Myokardinfarkt	13 (4,0)	13 (4,1)	0,88 [0,37; 2,09]	0,767	28 (5,2)	25 (4,6)	1,02 [0,56; 1,86]	0,939	0,774
Thrombose im Bereich der Zielläsion	4 (1,2)	2 (0,6)	1,03 [0,14; 7,44]	0,980	6 (1,2)	6 (1,1)	1,02 [0,30; 3,50]	0,975	0,996
Ischämie-bedingte TLR	26 (7,9)	27 (8,7)	0,87 [0,49; 1,54]	0,623	103 (18,4)	57 (11,2)	1,71 [1,21; 2,43]	0,003	0,047
TVR	36 (10,9)	43 (13,7)	0,70 [0,44; 1,13]	0,142	125 (22,3)	83 (16,2)	1,49 [1,06; 2,08]	0,020	0,011

Endpunkt	BMS-ISR (N = 710)				DES-ISR (N = 1.248)				Interaktion Subgruppen
	DEB-Pat. mit Ereignissen, n (%) ^a	DES-Pat. mit Ereignissen, n (%) ^a	HR [95 % KI] ^b	p-Wert ^b	DEB-Pat. mit Ereignissen, n (%) ^a	DES-Pat. mit Ereignissen, n (%) ^a	HR [95 % KI] ^b	p-Wert ^b	p-Wert _{Interaktion}
Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Thrombose im Bereich der Zielläsion oder TLR	52 (15,6)	50 (15,8)	0,85 [0,55; 1,29]	0,440	145 (26,5)	117 (23,9)	1,21 [0,90; 1,62]	0,205	0,176
Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Thrombose im Bereich der Zielläsion oder TVR	57 (17,0)	60 (18,9)	0,75 [0,50; 1,13]	0,172	150 (27,2)	131 (26,2)	1,13 [0,84; 1,51]	0,425	0,115
a: kumulative 3-Jahres Inzidenz b: adjustiert nach Alter, Geschlecht, Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchgewohnheiten, früherer Myokardinfarkt, klinisches Bild, Läsionsseite, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Mehrgefäßerkrankung, DES-Generation, ISR-Länge, ISR-Klasse, Referenzdurchmesser, Minimal Lumen Diameter, Prädilatation und maximaler Implantationsdruck BMS: Bare Metal Stent; DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; HR: Hazard Ratio; ISR: In-Stent-Restenose; KI: Konfidenzintervall; Pat.: Patienten; TLR: Target Lesion Revascularization; TVR: Target Vessel Revascularization									

Tabelle 9: 3-Jahres-Ergebnisse DEB versus DES nach Subgruppen BMS-ISR und DES-ISR, Two-Stage Analyse (ISR)

Endpunkt	BMS-ISR						DES-ISR					
	Fixed Effects-Modell		Random Effects-Modell		Heterogenität		Fixed Effects-Modell		Random Effects-Modell		Heterogenität	
	HR [95 % KI]	p-Wert	HR [95 % KI]	p-Wert	I ² (%)	p-Wert	HR [95 % KI]	p-Wert	HR [95 % KI]	p-Wert	I ² (%)	p-Wert
TLR	0,77 [0,45; 1,33]	0,356	0,85 [0,43; 1,68]	0,642	37,8	0,154	1,54 [1,13; 2,09]	0,006	1,54 [1,13; 2,09]	0,006	0,0	0,596
Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder Thrombose im Bereich Zielläsion	1,08 [0,62; 1,89]	0,789	1,08 [0,62; 1,89]	0,789	0,0	0,976	0,69 [0,46; 1,01]	0,058	0,68 [0,45; 1,04]	0,073	8,0	0,365
Tod jeglicher Ursache	1,33 [0,62; 2,88]	0,464	1,33 [0,62; 2,88]	0,464	0,0	0,812	0,65 [0,38; 1,13]	0,130	0,65 [0,33; 1,28]	0,214	31,5	0,211
Tod kardialer Ursache	0,98 [0,31; 3,12]	0,975	0,98 [0,31; 3,12]	0,975	0,0	0,950	0,50 [0,22; 1,14]	0,100	0,50 [0,22; 1,14]	0,100	0,0	0,559
Tod nicht-kardialer Ursache	1,45 [0,50; 4,21]	0,490	1,45 [0,50; 4,21]	0,490	0,0	0,711	0,80 [0,39; 1,66]	0,553	0,80 [0,39; 1,66]	0,553	0,0	0,539
Myokardinfarkt	0,92 [0,58; 1,46]	0,727	0,92 [0,58; 1,46]	0,727	0,0	0,932	0,96 [0,54; 1,70]	0,892	0,96 [0,54; 1,70]	0,892	0,0	0,557
Thrombose im Bereich der Zielläsion	1,06 [0,17; 6,55]	0,954	1,06 [0,17; 6,55]	0,954	0,0	0,696	1,02 [0,31; 3,37]	0,974	1,02 [0,31; 3,37]	0,974	0,0	0,646
Ischämie-bedingte TLR	0,80 [0,44; 1,44]	0,457	0,86 [0,43; 1,75]	0,683	32,3	0,194	1,60 [1,16; 2,22]	0,005	1,60 [1,16; 2,22]	0,005	0,0	0,688
TVR	0,74 [0,46; 1,18]	0,208	0,76 [0,44; 1,34]	0,351	35,1	0,173	1,43 [1,06; 1,92]	0,018	1,43 [1,06; 1,92]	0,018	7,9	0,366

Endpunkt	BMS-ISR						DES-ISR					
	Fixed Effects-Modell		Random Effects-Modell		Heterogenität		Fixed Effects-Modell		Random Effects-Modell		Heterogenität	
	HR [95 % KI]	p-Wert	HR [95 % KI]	p-Wert	I ² (%)	p-Wert	HR [95 % KI]	p-Wert	HR [95 % KI]	p-Wert	I ² (%)	p-Wert
Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Thrombose im Bereich der Zielläsion oder TLR	0,89 [0,59; 1,33]	0,564	0,91 [0,57; 1,45]	0,687	24,0	0,254	1,15 [0,90; 1,47]	0,271	1,15 [0,90; 1,47]	0,271	0,0	0,520
Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Thrombose im Bereich der Zielläsion oder TVR	0,81 [0,56; 1,18]	0,270	0,83 [0,53; 1,27]	0,386	28,7	0,220	1,06 [0,83; 1,34]	0,656	1,06 [0,82; 1,37]	0,671	5,9	0,379
BMS: Bare Metal Stent; DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; HR: Hazard Ratio; ISR: In-Stent-Restenose; KI: Konfidenzintervall; Pat.: Patientinnen/Patienten; TLR: Target Lesion Revascularization; TVR: Target Vessel Revascularization												

Tabelle 10: 3-Jahres-Ergebnisse DEB versus DES nach den Subgruppen Alter, Geschlecht, Region, Diabetes und Stentgeneration (ISR)

Subgruppe	DEB, n/N	DES, n/N	HR [95 % KI]	p-Wert	p-Wert _{Interaktion}
Endpunkt „TLR“					
Alter < 65 Jahre	55/448	39/419	1,24 [0,82; 1,87]	0,317	0,714
Alter ≥ 65 Jahre	89/585	60/524	1,37 [0,98; 1,90]	0,063	
Frauen	31/242	31/207	0,90 [0,55; 1,49]	0,688	0,094
Männer	113/791	68/736	1,49 [1,10; 2,02]	0,010	
Europa	116/787	78/696	1,32 [0,99; 1,76]	0,062	0,996
Asien	28/246	21/247	1,32 [0,75; 2,32]	0,338	
Kein Diabetes	82/650	52/618	1,50 [1,06; 2,13]	0,023	0,263
Diabetes	62/383	47/325	1,12 [0,76; 1,63]	0,573	
DES 1. Generation	65/312	53/302	1,16 [0,81; 1,67]	0,419	0,325
DES 2. Generation	79/721	46/641	1,50 [1,04; 2,17]	0,029	
Endpunkt „Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder Thrombose im Bereich Zielläsion“					
Alter < 65 Jahre	21/448	25/419	0,79 [0,44; 1,41]	0,431	0,967
Alter ≥ 65 Jahre	54/585	60/524	0,80 [0,56; 1,16]	0,244	
Frauen	25/242	24/207	0,92 [0,53; 1,61]	0,771	0,615
Männer	51/791	61/736	0,75 [0,52; 1,10]	0,134	
Europa	69/787	69/696	0,88 [0,63; 1,23]	0,450	0,162
Asien	8/246	17/247	0,46 [0,20; 1,07]	0,070	
Kein Diabetes	39/650	44/618	0,87 [0,56; 1,32]	0,480	0,603
Diabetes	36/383	41/325	0,73 [0,46; 1,14]	0,161	
DES 1. Generation	24/312	42/302	0,53 [0,32; 0,87]	0,012	0,033
DES 2. Generation	51/721	43/641	1,06 [0,71; 1,60]	0,764	
DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; TLR: Target Lesion Revascularization					

4.4.5 Diskussion

In der DAEDALUS-Studie wurden die 3-Jahres-Ergebnisse zu wesentlichen patientenrelevanten Endpunkten berichtet. Es fehlen jedoch Angaben zu den Endpunkten „Linderung einer Angina pectoris Symptomatik“, „Vermeidung einer offenen-chirurgischen Bypass-Operation an den Koronargefäßen“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“.

Es wurde ein numerischer Vorteil eines DES gegenüber eines DEB hinsichtlich des Nutzenendpunktes TLR festgestellt. Dieser war in der *One-Stage* Analyse statistisch signifikant, nicht mehr aber im Rahmen der *Two-Stage* Analyse. Dies hat verschiedene Gründe. So zeigte sich in der *Two-Stage* Analyse eine

deutliche Heterogenität der Studien ($I^2 = 44\%$). Darüber hinaus waren die aggregierten Studienergebnisse inkonsistent. Generell scheint das Ergebnis durch verschiedene Faktoren beeinflusst zu werden, worauf auch die zum Teil deutlichen Interaktionen zwischen verschiedenen Subgruppen hindeuten. Die Ergebnisse zu Schadenendpunkten, wie zu „Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder Thrombose im Bereich Zielläsion“, Myokardinfarkt und Thrombose im Bereich der Zielläsion waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Ebenso wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Endpunkte festgestellt, die Nutzen- und Schadenendpunkte kombinieren.

Einen Vorteil eines DEB konnte im Rahmen einer Subgruppenanalyse gegenüber eines DES der 1. Generation, nicht aber gegenüber eines DES der 2. Generation, gefunden werden. DES der 1. Generation scheinen allerdings mittlerweile durch DES der neueren Generation abgelöst zu werden [2], da diese in Studien eine höhere Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber DES der 1. Generation zeigten [4].

Des Weiteren scheint die Art des stenosierte Stents einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Verfahren zu haben. Bezogen auf den Endpunkt TLR war ein DES bei Vorliegen einer DES-ISR wirksamer als ein DEB, während bei Vorliegen einer BMS-ISR keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden wurden. Dies bestätigt auch eine aktuelle Meta-Analyse von Peng et al. (2020), in der ein DEB mit einem DES der 2. Generation verglichen wurde [45]. Bei Vorliegen einer DES-ISR wurden statistisch signifikante Vorteile eines DES der 2. Generation gegenüber eines DEB hinsichtlich der Endpunkte TLR und TVR gefunden, nicht aber bei Vorliegen einer BMS-ISR. Allerdings ist anzumerken, dass heutzutage ein BMS wegen der schlechteren Ergebnisse im Vergleich zu einem DES in der klinischen Praxis nicht mehr empfohlen [2] und entsprechend kaum mehr eingesetzt wird. Dies zeigt sich auch an dem hohen Anteil der DES-Implantationen an den in deutschen Einrichtungen durchgeführten Stentimplantationen (96,5 % im Jahr 2017) [1]. Danach ist anzunehmen, dass das Auftreten einer BMS-ISR zukünftig immer seltener vorkommt.

Laut eines aktuellen Berichtes der International DCB Consensus Group könnte ein DEB in besonderen Situationen, wie Vorhandensein mehrerer Stentlagen, Abgang relevanter Seitenäste aus der ISR-Stenosezone (Vermeidung der Verlegung durch Stentmaschen/Struts) oder Verkürzung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei bestimmten Patientengruppen angezeigt sein [5]. Aus Sicht der Konsensus-Gruppe sind DEB bei kalzifizierten Stenosen nur beschränkt einsetzbar [5]. Hier stehen andere Verfahren wie Rotablation, Lithotrypsie, scoring oder cutting balloon-Techniken zur Verfügung.

In der Leitlinie *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization* wird für die Indikation ISR mit einem hohen Empfehlungsgrad (I A) sowohl ein DES als auch ein DEB empfohlen [2]. Die Leitlinie stützt sich hierbei im Wesentlichen auf 2 Netzwerk-Meta-Analysen von Siontis et al. [46] und Giacoppo et al. [47] aus dem Jahr 2015. Trotz gleichwertiger Empfehlungen für einen DEB und einen DES wird in der Leitlinie angeführt, dass die Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analysen darauf hinweisen, dass die effektivsten Therapieoptionen bei Vorliegen einer ISR an 1. Stelle ein (Everolimus-beschichteter) DES und an 2. Stelle ein DEB darstellen [2]. Ein Klasseneffekt kann für alle DEB laut der Leitlinie nicht angenommen werden [2].

Abwägung von Nutzen und Schaden

In der Gesamtschau ergeben sich für die Indikation ISR keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES. Die Verwendung eines DEB kann

als Alternative zu einem DES betrachtet werden, wenn die erneute Einlage eines Stents begründet vermieden werden soll.

Erste Subgruppenanalysen deuten darauf hin, dass ein DEB Vorteile gegenüber einem DES der 1. Generation, nicht aber gegenüber einem DES der 2. Generation hat. Die Ergebnisse weiterer Studien zur Anwendung eines DES der 2. Generation im Vergleich zur Einlage eines DEB bleiben abzuwarten.

4.5 In-Stent-Restenose – DEB versus POBA

Für die Indikation In-Stent-Restenose wurden 4 RCTs zum Vergleich DEB versus POBA mit insgesamt 699 Patientinnen und Patienten (401 DEB, 298 POBA) eingeschlossen.

4.5.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Bei 3 der eingeschlossenen Studien handelt es sich um multizentrische Studien aus Deutschland (ISAR-DESIRE 3, PACCOATH ISR, PEPCAD-DES) [10-15]. Eine Studie wurde in Japan (Habara 2013) [9] durchgeführt. In allen Studien erhielten die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe einen Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter. Die deutsche PACCOATH-ISR Studie besteht aus 2 separaten Studien (PACCOATH ISR I und PACCOATH ISR II), die jedoch in denselben Zentren und nach demselben Protokoll durchgeführt wurden. In diesem Gutachten wurden die Teilstudien als 1 Studie betrachtet und ausschließlich die gemeinsam ausgewerteten und publizierten Ergebnisse berücksichtigt. Bei der ISAR-DESIRE 3-Studie handelt es sich um eine 3-armige Studie mit einer DEB-, DES- und POBA-Gruppe. In diesem Abschnitt werden lediglich die Ergebnisse zum Vergleich DEB versus POBA dargestellt. Die Ergebnisse zum Vergleich DEB versus DES sind in der DAEDALUS-Studie (Kapitel 4.4) berücksichtigt. Eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien findet sich in Tabelle 11.

Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien waren in den Studien weitestgehend vergleichbar. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer stabilen oder instabilen Angina pectoris oder Patientinnen und Patienten mit ischämischen Symptomen oder einer nachgewiesenen Myokardischämie. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (ISAR-DESIRE 3: nur STEMI) in den vergangenen 48 bzw. 72 Stunden. In 2 Studien (ISAR-DESIRE 3 und PEPCAD-DES) wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer DES-ISR eingeschlossen, in den anderen beiden Studien (Habara 2013 und PACCOATH ISR) sowohl Patientinnen und Patienten mit einer DES-ISR als auch BMS-ISR.

Die Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien waren weitestgehend ausgeglichen. In der PACCOATH ISR-Studie war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Diabetes niedriger als in den anderen Studien. Innerhalb der PACCOATH ISR-Studie war zudem der Anteil an Diabetikerinnen und Diabetikern in der DEB-Gruppe deutlich höher als in der POBA-Gruppe. Ebenso war in der PACCOATH ISR-Studie der Frauenanteil in der DEB-Gruppe deutlich höher als in der POBA-Gruppe, wie auch im Vergleich zu den Behandlungsgruppen der anderen eingeschlossenen Studien. In der ISAR-DESIRE 3-Studie und der PACCOATH ISR-Studie wurden mehr Patientinnen und Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris oder NSTEMI Myokardinfarkt) bzw. einer instabilen Angina pectoris eingeschlossen als in den anderen beiden Studien. In Tabelle 12 werden die wesentlichen Charakteristika der in den Studien untersuchten Populationen dargelegt.

Tabelle 11: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien - DEB versus POBA (ISR)

Studie	Anzahl Zentren, Land	Anzahl Patienten randomisiert (Läsionen), n	Intervention	Kontrolle	Follow-up	Patientenrelevante Endpunkte
Habara 2013	13 Zentren Japan	Gesamt: 210 (215) Intervention: 138 (143) Kontrolle: 72 (72)	Paclitaxel-Eluting Balloon (SeQuent Please)	POBA	6 Monate	- <i>Target vessel failure</i> (TVF): kombinierter Endpunkt aus Tod kardialer Ursache, Myokardinfarkt oder TVR (primärer Endpunkt) - schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse, MACE: kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Stent Thrombose oder TVF - Myokardinfarkt - Tod jeglicher Ursache - TVR - TLR - Stent Thrombose
ISAR-DESIRE 3	3 Zentren Deutschland	Gesamt: 271 (332) Intervention: 137 (172) Kontrolle: 134 (160)	Paclitaxel-Eluting Balloon (SeQuent Please)	POBA	12 und 36 Monate	- kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache oder Myokardinfarkt - TLR - kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder TLR - Tod jeglicher Ursache - Myokardinfarkt - TVR - Thrombose Zielgefäß/Stent Thrombose

Studie	Anzahl Zentren, Land	Anzahl Patienten randomisiert (Läsionen), n	Intervention	Kontrolle	Follow-up	Patientenrelevante Endpunkte
PACCOCATH ISR	5 Zentren Deutschland	Gesamt: 108 (k. A.) Intervention: 54 (k. A.) Kontrolle: 54 (k. A.)	Paclitaxel-Eluting Balloon (PACCOCATH)	POBA	12 und 24 Monate, 5 Jahre	- schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE): kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, TLR, akute oder subakute Stent Thrombose oder Schlaganfall - Tod jeglicher Ursache - Tod kardialer Ursache - Myokardinfarkt - TLR - Schlaganfall
PEPCAD-DES	6 Zentren Deutschland	Gesamt: 110 (k. A.) Intervention: 72 (k. A.) Kontrolle: 38 (k. A.)	Paclitaxel-Eluting Balloon (SeQuent Please)	POBA	6, 12 und 36 Monate	- schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE): kombinierter Endpunkt aus Tod kardialer Ursache, Myokardinfarkt Zielgefäß oder TLR - Tod kardialer Ursache - Myokardinfarkt - TLR - Stent Thrombose
k. A.: keine Angabe; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty; TLR: Target Lesion Revascularization; TVR: Target Vessel Revascularization						

Tabelle 12: Charakteristika der Studienpopulationen - DEB versus POBA (ISR)

	Habara 2013		ISAR-DESIRE 3		PACCOCATH ISR		PEPCAD-DES	
	DEB (N = 137)	POBA (N = 71)	DEB (N = 137)	POBA (N = 134)	DEB (N = 54)	POBA (N = 54)	DEB (N = 72)	POBA (N = 38)
Alter [Jahre], MW (SD)	68,3 (10,3)	70,4 (10,2)	67,7 (10,4)	67,1 (9,3)	66,3 (9,8)	65,4 (10,3)	69,8 (10,8)	64,0 (11,3)
Frauen, n (%)	26 (19)	10 (14)	32 (23)	29 (29)	23 (43)	12 (22)	20 (27,8)	12 (31,6)
Diabetes, n (%)	63 (46)	30 (42)	56 (41)	50 (37)	17 (31)	12 (17)	26 (36,1)	13 (34,2)
Hypertension, n (%)	116 (85)	60 (85)	105 (77)	90 (67)	44 (82)	44 (82)	68 (94,4)	36 (94,7)
Hypercholesterinämie/ Hyperlipidämie, n (%)	114 (83)	58 (82)	108 (79)	102 (76)	39 (72)	42 (78)	59 (81,9)	27 (71,1)
Raucher, n (%)					26 (48) ^a	23 (43) ^a		
derzeit	11 (8)	4 (6)	19 (14)	22 (16)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
früher	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	11 (15,3)	6 (15,8)
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	71 (52)	48 (68)	53 (39)	57 (43)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Frühere perkutane koronare Angioplastie, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Frühere koronare Bypass- Operation, n (%)	4 (3)	4 (6)	15 (11)	24 (18)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Klinisches Bild								
Akutes Koronarsyndrom, n (%)	9 (7)	5 (7)	26 (19) ^b	31 (23) ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Stabile Angina pectoris, n (%)	128 (93)	66 (93)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	69 (95,8)	37 (97,4)

	Habara 2013		ISAR-DESIRE 3		PACCOATH ISR		PEPCAD-DES	
	DEB (N = 137)	POBA (N = 71)	DEB (N = 137)	POBA (N = 134)	DEB (N = 54)	POBA (N = 54)	DEB (N = 72)	POBA (N = 38)
Instabile Angina pectoris, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	22 (41)	20 (37)	3 (4,2)	1 (2,6)
Mehrfäßerkrankung, n (%)	k. A.	k. A.	129 (94)	127 (95)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: unklar, ob derzeit oder früher b: akutes Koronarsyndrom definiert als instabile Angina pectoris, NSTEMI- oder STEMI Myokardinfarkt, wobei Patienten mit STEMI a priori ausgeschlossen wurden DEB: Drug Eluting Balloon; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty; IQR: Interquartilbereich; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; SD: Standardabweichung; STEMI: ST-Hebungsinfarkt								

4.5.2 Bewertung des Verzerrungspotentials

Eine Übersicht über das Verzerrungspotential bezogen auf die einzelnen Domänen des Cochrane RoB 1 Tools gibt Tabelle 13. Unterschiede in der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezogen auf die Domänen 4 und 5 („Verblindung der Endpunkterhebung“ und „unvollständige Daten zu Endpunkten“) sind in der Tabelle mit aufgeführt. Eine ausführliche Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene findet sich in Abschnitt 8.4.

Tabelle 13: Verzerrungspotential – DEB versus POBA (ISR)

Domäne Studie	(1) Generierung der Randomisierungssequenz	(2) Verdeckte Gruppenzuteilung (Concealment)	(3) Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal ^a	(4) Verblindung der Endpunkterhebung	(5) Unvollständige Daten zu Endpunkten	(6) Selektives Berichten zu Endpunkten	(7) Andere Ursachen für Bias
Habara 2013	niedrig	niedrig	hoch	niedrig	niedrig	unklar ^b	niedrig ^c
ISAR-DESIRE 3	niedrig	niedrig	hoch	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig ^c
PACCOCATH ISR	unklar ^d	niedrig	hoch	unklar ^e	niedrig/ hoch ^f	niedrig	niedrig
PEPCAD-DES	unklar ^d	hoch ^d	hoch	unklar ^g / hoch ^h	unklar ⁱ	niedrig	niedrig ^j
a: nicht für Gesamtbewertung berücksichtigt b: kein Studienprotokoll, keine Studienregistrierung c: TVR nicht definiert, keine Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TVR d: nicht berichtet e: unabhängiges verblindetes Referenzlabor; alle Endpunkte wurden durch verblindete „Investigators“ bewertet, „Investigators“ sind allerdings nicht näher beschrieben; keine Angaben zu einem unabhängigen Endpunktkomitee f: Nachbeobachtungszeitraum 5 Jahre, ITT-Analyse, aber Drop-out Rate DEB: 9,3 % und POBA: 25,9 % g: Endpunkt TLR (unabhängiges verblindetes Referenzlabor, keine Angaben zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte) h: Endpunkte Myokardinfarkt, Stent Thrombose, Mortalität, MACE, Schlaganfall (keine Angaben zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte) i: keine Informationen zu drop-outs und zur Analysegrundlage (ITT / PP) j: keine Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR TLR: Target Lesion Revascularization; TVR: Target Vessel Revascularization; ITT: Intention to treat; PP: per Protocol							

In 2 der eingeschlossenen Studien (Habara 2013, ISAR-DESIRE 3) waren sowohl die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal nicht verblindet. In der PEPCAD-DES-Studie waren laut Studienregistereintrag die Patientinnen und Patienten verblindet. In der PACCOCATH ISR-Studie wird von einer „Doppelverblindung“ berichtet, ohne explizit zu benennen, welche Personen gemeint sind. Es wird davon ausgegangen, dass die Ärztinnen und

Ärzte, die die Intervention ausführten, nicht verblindet werden konnten bzw. das Risiko für eine Entblindung hoch war.

Mit Ausnahme der PEPCAD-DES-Studie wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingeschätzt (Domänen 1, 2, 6 und 7). Das Verzerrungspotential der PEPCAD-DES-Studie wird aufgrund fehlender Angaben zum Concealment als hoch eingestuft.

In der PACCOCATH-Studie bestand ein deutlicher Unterschied der Drop-Out-Raten zwischen den Behandlungsgruppen nach 5 Jahren: die Drop-Out Rate betrug 9,3 % in der DEB-Gruppe und 25,9 % in der POBA-Gruppe. Aufgrund der im Vergleich zur DEB-Gruppe hohen Drop-Out-Rate in der POBA-Gruppe wird für den Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für alle Endpunkte als hoch bewertet.

4.5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.5.3.1 Revaskularisation im Bereich der Zielläsion (TLR)

3 der eingeschlossenen Studien (ISAR-DESIRE 3, PACCOCATH ISR, PEPCAD-DES) berichten Ergebnisse zum Endpunkt TLR für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 3 bzw. 5 Jahren. Für 1 Studie (Habara 2013) liegen nur 6-Monatsergebnisse vor.

Bedingt durch das hohe Verzerrungspotential auf Studienebene für die PEPCAD-DES-Studie wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus wird auch das Verzerrungspotential aufgrund der hohen Drop-out-Raten in der PACCOCATH ISR-Studie bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren als hoch eingestuft. Für die anderen Nachbeobachtungszeiträume ist das Verzerrungspotential in der PACCOCATH ISR-Studie aufgrund unzureichender Informationen zu einer verblindeten Bewertung klinischer Endpunkte unklar. In den anderen Studien wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Eine TLR wurde in allen Studien als eine PCI oder koronare Bypass-Operation aufgrund einer Restenose im Bereich der Zielläsion definiert. In 3 Studien (Habara 2013, ISAR-DESIRE 3 und PACCOCATH ISR) erfolgte die Entscheidung über eine Revaskularisation auf Basis von Symptomen, objektiven Anzeichen oder angiografischen Ergebnissen. In der PEPCAD-DES-Studie fehlen Informationen zu der Entscheidungsgrundlage. Lediglich die ISAR-DESIRE 3-Studie berichtet zusätzlich zu der Rate aller TLR Ergebnisse für eine klinisch indizierte TLR. Für die Meta-Analysen wurden ausschließlich die Ergebnisse für die klinisch indizierte TLR berücksichtigt. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 14 dargestellt.

Die durchgeführten Meta-Analysen fassen zum einen die 6- oder 12-Monatsergebnisse und zum anderen die 3- oder 5-Jahresergebnisse zusammen, wobei immer die Daten zu den längsten verfügbaren Nachbeobachtungszeiten berücksichtigt wurden.

Die Meta-Analyse zu den 6- und 12-Monatsergebnissen zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil eines DEB verglichen mit einem POBA (Abbildung 2). Dies bestätigt sich auch in den Sensitivitätsanalysen, in denen zum einen nur die Daten der deutschen Studien (Abbildung 3) und zum anderen nur die Daten der Studien mit geringem Verzerrungspotential (Abbildung 4) zusammengefasst wurden. Allerdings liegt eine hohe Heterogenität zwischen den Studien vor ($I^2 = 75 \%$, 61% und 83%). Auch für die 3- und 5-Jahresergebnisse kann weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil für einen DEB festgestellt werden (Abbildung 5). 2 der 3 Studien weisen für diesen Nachbeobachtungszeitraum ein hohes Verzerrungspotential auf. Allerdings zeigt auch die alleinige Betrachtung der Studie mit

niedrigem Verzerrungspotential (ISAR-DESIRE 3) einen statistisch signifikanten Vorteil (Hazard Ratio 0,58 [95 % Konfidenzintervall: 0,38; 0,88], p-Wert = 0,01; siehe auch Tabelle 14). Die Heterogenität zwischen den Studien kann für diesen Zeitraum als moderat bis hoch eingestuft werden ($I^2 = 59\%$).

Tabelle 14: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TLR – DEB versus POBA (ISR)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	POBA Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
Habara 2013						
<u>TLR</u>						
6 Monate	136	4 (2,9)	71	22 (31,0)	< 0,001	niedrig
ISAR-DESIRE 3						
<u>TLR</u>						
12 Monate	137	30 (22,1)	134	56 (43,5)	< 0,001 ^{a, b}	niedrig
36 Monate	137	44 (33,3)	134	65 (50,8)	< 0,001 ^b	niedrig
<u>Klinisch indizierte TLR</u>						
12 Monate	137	25 (18,5)	134	47 (36,5)	< 0,001 ^b	niedrig
36 Monate	137	37 (28,1)	134	51 (39,5)	0,01 ^b	niedrig
PACCOCATH ISR						
<u>TLR</u>						
12 Monate	54	2 (3,7)	54	20 (37,0)	0,001	unklar
24 Monate	54	3 (5,6)	54	20 (37,0)	0,001	unklar
5 Jahre	54	5 (9,3)	54	21 (38,9)	0,004	hoch
PEPCAD-DES						
<u>TLR</u>						
6 Monate	72	11 (15,3)	38	14 (36,8)	0,010	hoch
12 Monate	72	11 (15,3)	38	14 (36,8)	0,010	hoch
36 Monate	72	14 (19,4)	38	14 (36,8)	0,046	hoch

a: inkonsistente Angaben in den Publikationen, p-Wert bezieht sich auf Kufner et al. 2015
b: bezogen auf Hazard Ratio
DEB: Drug Eluting Balloon; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty; TLR: Target Lesion Revascularization

Meta-Analysen

Abbildung 2: TLR innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR)

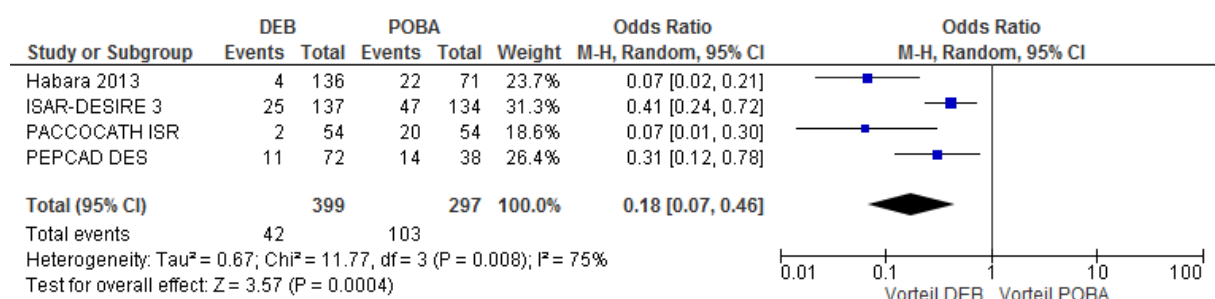
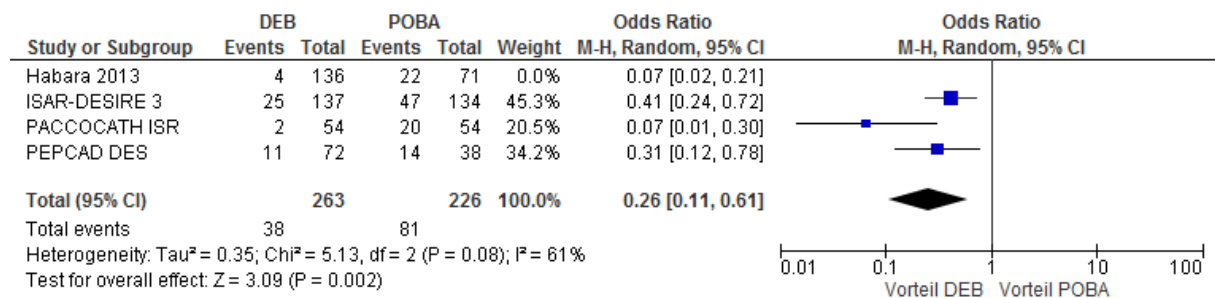
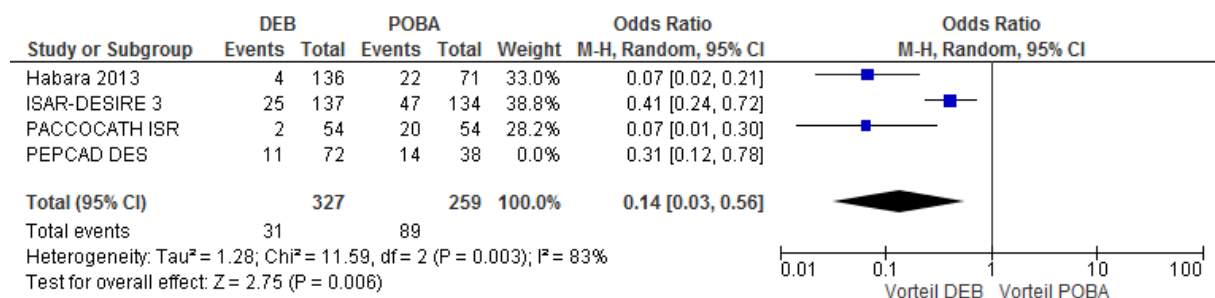
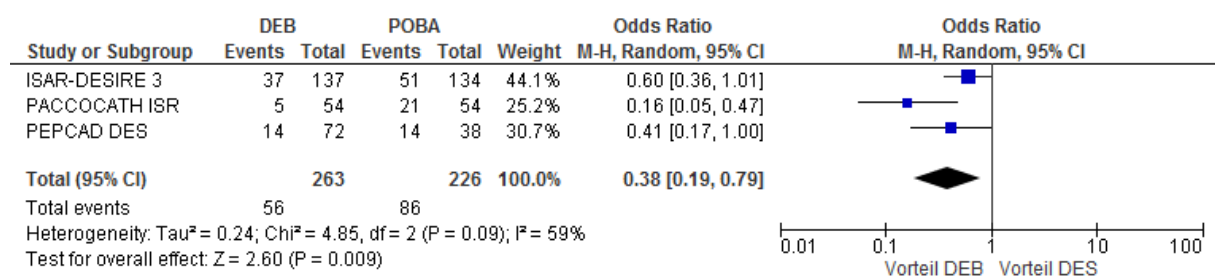


Abbildung 3: TLR innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – deutsche Studien**Abbildung 4: TLR innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – Studien mit geringem Verzerrungspotential****Abbildung 5: TLR innerhalb von 3-5 Jahren – DEB versus POBA (ISR)**

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren konsistent einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA hinsichtlich des Endpunkts TLR. Damit ergibt sich ein Nachweis für einen Vorteil eines DEB für diesen Endpunkt, wobei für einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren die Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials von 2 der 3 Studien geringer einzustufen ist als für einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten.

4.5.3.2 Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes (TVR)

Die beiden Studien Habara 2013 und ISAR-DESIRE 3 berichten 6- oder 12 Monatsergebnisse für den Endpunkt TVR. Eine TVR wurde in beiden Studien nicht näher definiert. Ebenso fehlen Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TVR. Das Verzerrungspotential wird trotz dieser Unklarheit als niedrig eingeschätzt. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 15 dargestellt.

Die Meta-Analyse zu den 6- und 12-Monatsergebnissen zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil eines DEB verglichen mit einem POBA (Abbildung 6). Allerdings liegt eine hohe Heterogenität zwischen den Studien vor ($I^2 = 73\%$).

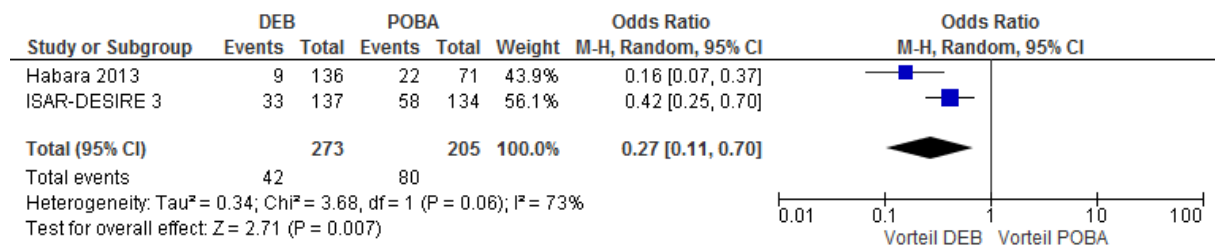
Tabelle 15: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TVR – DEB versus POBA (ISR)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	POBA Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
Habara 2013 <u>TVR</u> 6 Monate	136	9 (6,6)	71	22 (31,0)	< 0,001	niedrig
ISAR-DESIRE 3 <u>TVR</u> 12 Monate	137	33 (24,2)	134	58 (45,1)	0,0001 ^a	niedrig

a: bezogen auf Hazard Ratio
DEB: Drug Eluting Balloon; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty; TVR: Target Vessel Revascularization (erneute Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes)

Meta-Analyse

Abbildung 6: TVR innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR)



Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der beiden Studien bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA hinsichtlich des Endpunkts TVR. Damit ergibt sich ein Nachweis für einen Vorteil eines DEB bezogen auf diesen kurzen Nachbeobachtungszeitraum für diesen Endpunkt. Aussagen zu Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf einen längeren Nachbeobachtungszeitraum sind nicht möglich.

4.5.3.3 Myokardinfarkt

3 der eingeschlossenen Studien (ISAR-DESIRE 3, PACCOCATH ISR, PEPCAD-DES) berichten Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 3 bzw. 5 Jahren. Für 1 Studie (Habara 2013) liegen nur 6-Monatsergebnisse vor. Die Studie ISAR-DESIRE 3 untersuchte ergänzend die Endpunkte Q-Wave-Infarkt und Myokardinfarkt im Bereich des Zielgefäßes.

Bedingt durch das hohe Verzerrungspotential auf Studienebene wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der PEPCAD-DES-Studie als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus wird auch das Verzerrungspotential aufgrund der hohen Drop-out-Raten in der PACCOATH ISR-Studie bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren als hoch eingestuft. Für die anderen Nachbeobachtungszeiträume ist das Verzerrungspotential in der PACCOATH ISR-Studie aufgrund unzureichender Informationen zu einer verblindeten Bewertung klinischer Endpunkte unklar. Für die Studie Habara 2013 wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 16 dargestellt.

Die durchgeführten Meta-Analysen fassen zum einen die 6- oder 12-Monatsergebnisse und zum anderen die 3- oder 5-Jahresergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt zusammen, wobei immer die Daten zu den längsten verfügbaren Nachbeobachtungszeiten berücksichtigt wurden.

Die Meta-Analyse zu den 6- und 12-Monatsergebnissen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 7). Dies bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse, in der nur die Daten der Studien mit geringem Verzerrungspotential (Abbildung 8) zusammengefasst wurden. Die Heterogenität zwischen den Studien ist als moderat einzustufen ($I^2 = 47\%$ bzw. 52%). Auch für die 3- und 5-Jahresergebnisse kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Abbildung 9), wobei 2 der 3 Studien ein hohes Verzerrungspotential für diesen Nachbeobachtungszeitraum aufweisen. Die Heterogenität zwischen den Studien ist hoch ($I^2 = 62\%$).

Tabelle 16: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Myokardinfarkt – DEB versus POBA (ISR)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	POBA Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs- spo- tential
Habara 2013 <u>Myokardinfarkt</u> 6 Monate	136	0 (0,0)	71	0 (0,0)	-	niedrig
ISAR-DESIRE 3 <u>Myokardinfarkt</u> 12 Monate	137	3 (2,1)	134	2 (1,5)	0,63 ^{a, b}	niedrig
36 Monate	137	7 (5,4)	134	2 (1,5)	0,13 ^b	niedrig
<u>Q-Wave-Infarkt</u> 12 Monate	137	1 (0,7)	134	0 (0,0)	0,34 ^b	niedrig
36 Monate	137	1 (0,7)	134	0 (0,0)	0,34 ^b	niedrig
<u>Myokardinfarkt im Bereich des Zielgefäßes</u> 12 Monate	137	0 (0,0)	134	1 (0,8)	0,31 ^b	niedrig
36 Monate	137	3 (2,3)	134	1 (0,8)	0,35 ^b	niedrig

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	POBA Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
PACCOATH ISR <u>Myokardinfarkt</u>						
12 Monate	54	1 (1,9)	54	5 (9,3)	0,577	unklar
24 Monate	54	1 (1,9)	54	5 (9,3)	0,577	unklar
5 Jahre	54	5 (9,3)	54	8 (14,8)	0,510	hoch
PEPCAD-DES <u>Myokardinfarkt</u>						
6 Monate	72	0 (0,0)	38	1 (2,6)	0,167 ^c	hoch
12 Monate	72	0 (0,0)	38	2 (5,3)	0,049	hoch
36 Monate	72	0 (0,0)	38	2 (5,3)	0,049	hoch

a: inkonsistente Angaben in den Publikationen: p-Wert bezieht sich auf Kufner et al. 2015
b: bezogen auf Hazard Ratio
c: inkonsistente Angaben in den Publikationen: p-Wert bezieht sich auf Rittger et al. 2015
DEB: Drug Eluting Balloon; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty

Meta-Analysen

Abbildung 7: Myokardinfarkt innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR)

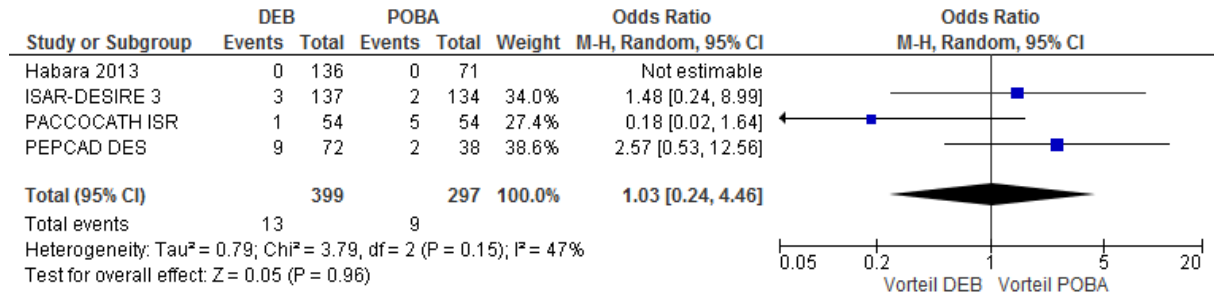


Abbildung 8: Myokardinfarkt innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – Studien mit geringem Verzerrungspotential

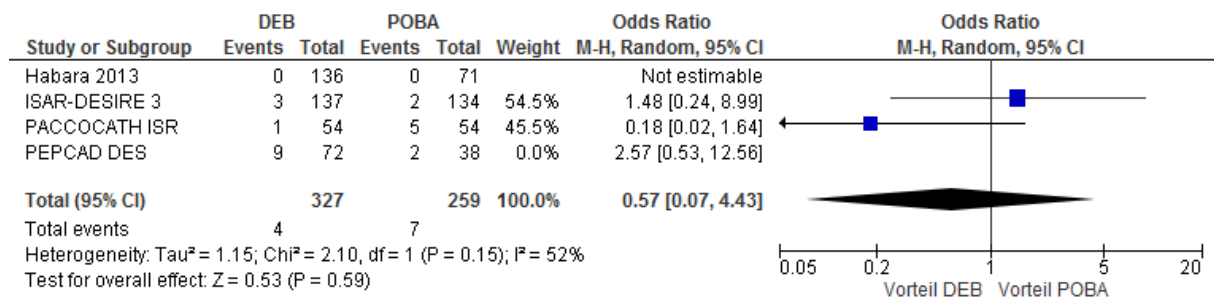
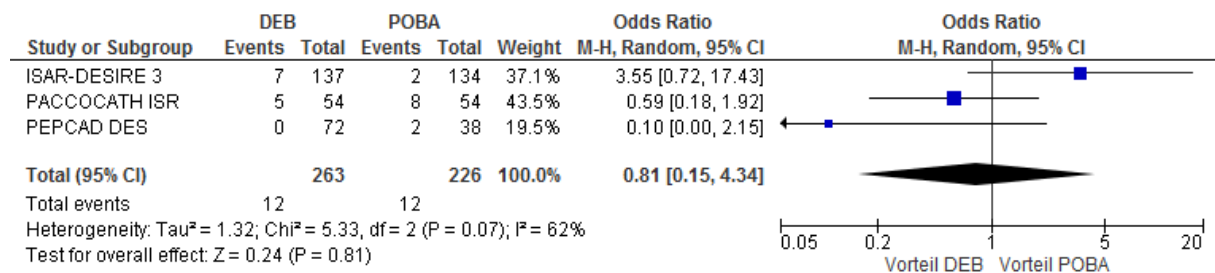


Abbildung 9: Myokardinfarkt innerhalb von 3-5 Jahren – DEB versus POBA (ISR)

Zusammengefasst lassen sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Myokardinfarkt erkennen.

4.5.3.4 Stent Thrombose

3 der eingeschlossenen Studien (ISAR-DESIRE 3, PACCOATH ISR, PEPCAD-DES) berichten Ergebnisse zum Endpunkt Stent Thrombose für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 3 bzw. 5 Jahren. Für 1 Studie (Habara 2013) liegen nur 6-Monatsergebnisse vor.

Bedingt durch das hohe Verzerrungspotential auf Studienebene wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der PEPCAD-DES-Studie als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus wird auch das Verzerrungspotential aufgrund der hohen Drop-out-Raten in der PACCOATH ISR-Studie bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren als hoch eingestuft. Für die anderen Nachbeobachtungszeiträume ist das Verzerrungspotential in der PACCOATH ISR-Studie aufgrund unzureichender Informationen zu einer verblindeten Bewertung klinischer Endpunkte unklar. Für die Studie Habara 2013 wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 17 dargestellt.

In 2 Studien trat dieses Ereignis auf. In der ISAR-DESIRE 3-Studie wurde nach 12 bzw. 36 Monaten eine definitive Stent Thrombose festgestellt. Der Unterschied zu der Kontrollgruppe war statistisch nicht signifikant. In der PEPCAD-DES-Studie wurden nach 6 bzw. 36 Monaten keine definitiven, aber wahrscheinlichen Stent-Thrombosen in beiden Behandlungsgruppen gefunden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch grenzwertig signifikant zugunsten der DEB-Gruppe.

Da nur in 1 Studie eine definitive Stent Thrombose in dem Beobachtungszeitraum auftraten, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Tabelle 17: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Stent Thrombose – DEB versus POBA (ISR)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	DEB		POBA		p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		
Habara 2013 <u>Stent Thrombose</u> 6 Monate	136	0 (0,0)	71	0 (0,0)	-	Niedrig

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	DEB		POBA		p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		
ISAR-DESIRE 3 <u>Definitive Stent Thrombose</u>						
12 Monate	137	1 (0,7)	134	0 (0,0)	0,33 ^a	niedrig
36 Monate	137	1 (0,7)	134	0 (0,0)	0,33 ^a	niedrig
PACCOATH ISR <u>Stent Thrombose (akute / subakute)</u>						
12 Monate	54	0 (0,0)	54	0 (0,0)	-	unklar
24 Monate	54	0 (0,0)	54	0 (0,0)	-	unklar
5 Jahre	54	0 (0,0)	54	0 (0,0)	-	hoch
PEPCAD-DES <u>Definitive Stent Thrombose</u>						
6 Monate	72	0 (0,0)	38	0 (0,0)	-	hoch
<u>Wahrscheinliche Stent Thrombose</u>						
6 Monate	72	1 (1,4)	38	4 (10,5)	0,05	hoch
36 Monate	72	1 (1,4)	38	4 (10,5)	0,05	hoch
a: bezogen auf Hazard Ratio DEB: Drug Eluting Balloon; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty						

Zusammengefasst lassen sich aufgrund dieses einzigen Ereignisses keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Stent Thrombose erkennen.

4.5.3.5 Mortalität

3 der eingeschlossenen Studien (ISAR-DESIRE 3, PACCOATH ISR, PEPCAD-DES) berichten Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 3 bzw. 5 Jahren. Für 1 Studie (Habara 2013) liegen nur 6-Monatergebnisse vor. In allen Studien werden sowohl „Todesfälle jeglicher Ursache“ als auch „Todesfälle kardialer Ursache“ berichtet.

Bedingt durch das hohe Verzerrungspotential auf Studienebene wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der PEPCAD-DES-Studie als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus wird auch das Verzerrungspotential aufgrund der hohen Drop-out-Raten in der PACCOATH ISR-Studie bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren als hoch eingestuft. Für die anderen Nachbeobachtungszeiträume ist das Verzerrungspotential in der PACCOATH ISR-Studie aufgrund unzureichender Informationen zu einer verblindeten Bewertung klinischer Endpunkte unklar. Für die Studie Habara 2013 wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 18 dargestellt.

Die durchgeführten Meta-Analysen fassen zum einen die 6- oder 12-Monatsergebnisse und zum anderen die 3- oder 5-Jahresergebnisse zu den Endpunkten Tod jeglicher Ursache und Tod kardialer Ursache zusammen, wobei immer die Daten zu den längsten verfügbaren Nachbeobachtungszeiten berücksichtigt wurden.

Die Meta-Analyse zu den 6- bzw. 12-Monatsergebnissen zum Endpunkt Tod jeglicher Ursache zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten eines DEB (Abbildung 10). In der Sensitivitätsanalyse, in der nur die Daten der Studien mit geringem Verzerrungspotential zusammengefasst wurden, war der Unterschied statistisch nicht mehr signifikant (Abbildung 11). Ebenso zeigte sich nach 3- bzw. 5 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied mehr, aber eine Tendenz für den Vorteil eines DEB gegenüber eines POBA (Abbildung 12). Allerdings weisen 2 der 3 Studien ein hohes Verzerrungspotential für diesen Nachbeobachtungszeitraum auf. Auch die alleinige Betrachtung der Studie mit niedrigem Verzerrungspotential zeigt keinen statistisch signifikanten Vorteil. Es liegt keine Heterogenität zwischen den Studien vor.

Die Meta-Analysen zum Endpunkt Tod kardialer Ursache zeigen zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 13, Abbildung 14 und Abbildung 15), aber auch hier eine Tendenz zugunsten eines DEB. Bezogen auf den Nachbeobachtungszeitraum von 3-5 Jahren ist aber wieder auf das hohe Verzerrungspotential von 2 der 3 Studien hinzuweisen.

Tabelle 18: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Mortalität – DEB versus POBA (ISR)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	DEB		POBA		p-Wert	Verzerrungspotential
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		
Habara 2013						
<u>Tod jeglicher Ursache</u>						
6 Monate	136	0 (0,0)	71	0 (0,0)	-	niedrig
<u>Tod kardialer Ursache</u>						
6 Monate	136	0 (0,0)	71	0 (0,0)	-	niedrig
ISAR-DESIRE 3						
<u>Tod jeglicher Ursache</u>						
12 Monate	137	3 (2,2)	134	7 (5,3)	0,17 ^a	niedrig
36 Monate	137	8 (6,0)	134	12 (9,4)	0,31 ^a	niedrig
<u>Tod kardialer Ursache</u>						
12 Monate	137	2 (1,5)	134	4 (3,0)	0,38 ^a	niedrig
36 Monate	137	3 (2,4)	134	6 (4,7)	0,28 ^a	niedrig

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	DEB		POBA		p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)			
PACCOATH ISR						
<u>Tod jeglicher Ursache</u>						
12 Monate	54	2 (3,7)	54	3 (5,6)	0,912	unklar
24 Monate	54	2 (3,7)	54	3 (5,6)	0,912	unklar
5 Jahre	54	5 (9,3)	54	8 (14,8)	0,938	hoch
<u>Tod kardialer Ursache</u>						
12 Monate	54	1 (1,9)	54	1 (1,9)	k. A.	unklar
24 Monate	54	1 (1,9)	54	1 (1,9)	k. A.	unklar
5 Jahre	54	2 (3,7)	54	3 (5,6)	k. A.	hoch
PEPCAD-DES						
<u>Tod jeglicher Ursache</u>						
6 Monate	72	1 (1,4)	38	5 (13,2)	0,010	hoch
12 Monate	72	1 (1,4)	38	5 (13,2)	0,010	hoch
36 Monate	72	6 (8,3)	38	5 (13,2)	0,423	hoch
<u>Tod kardialer Ursache</u>						
6 Monate	72	1 (1,4)	38	4 (10,5)	0,029 ^b	hoch
12 Monate	72	1 (1,4)	38	4 (10,5)	0,029	hoch
36 Monate	72	2 (2,8)	38	4 (10,5)	0,089	hoch
a: bezogen auf Hazard Ratio						
b: inkonsistente Angaben in den Publikationen: p-Wert bezieht sich auf Rittger et al. 2015						
DEB: Drug Eluting Balloon; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty; k. A.: keine Angabe						

Meta-Analysen

Abbildung 10: Tod jeglicher Ursache innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR)

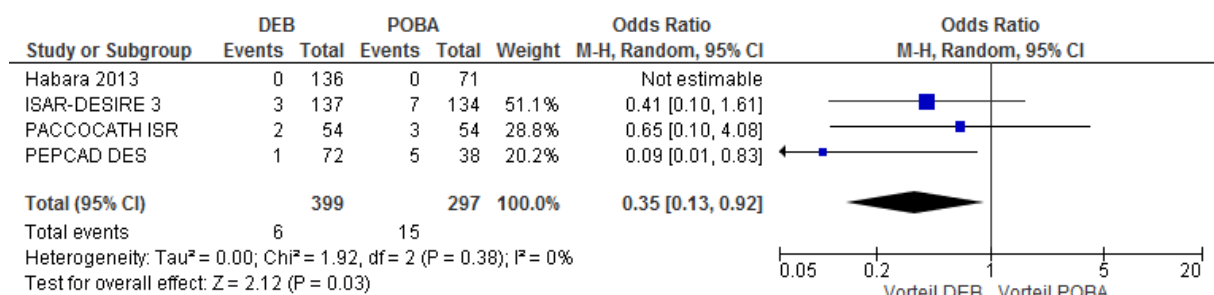


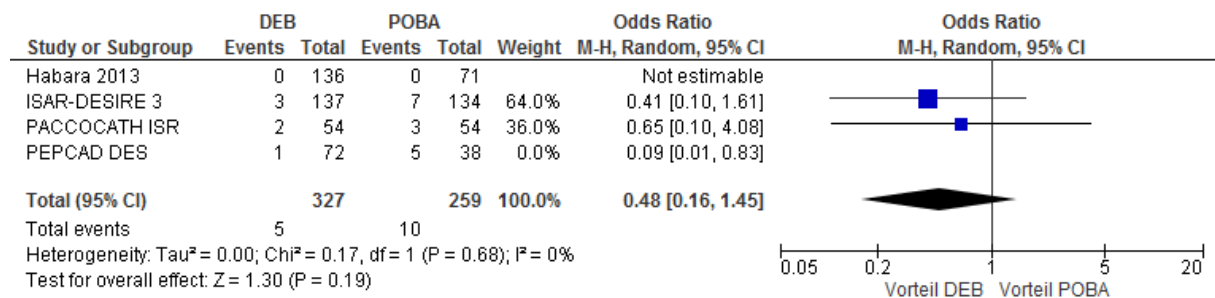
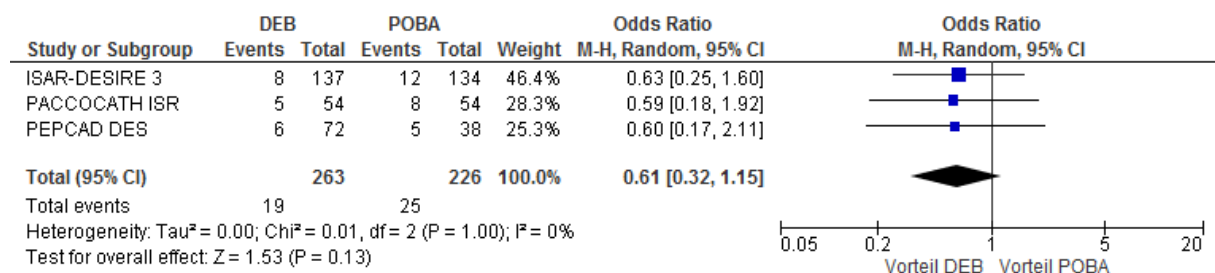
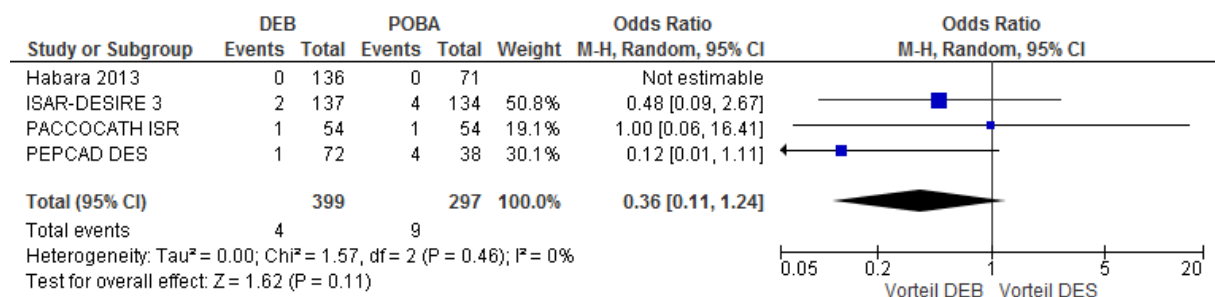
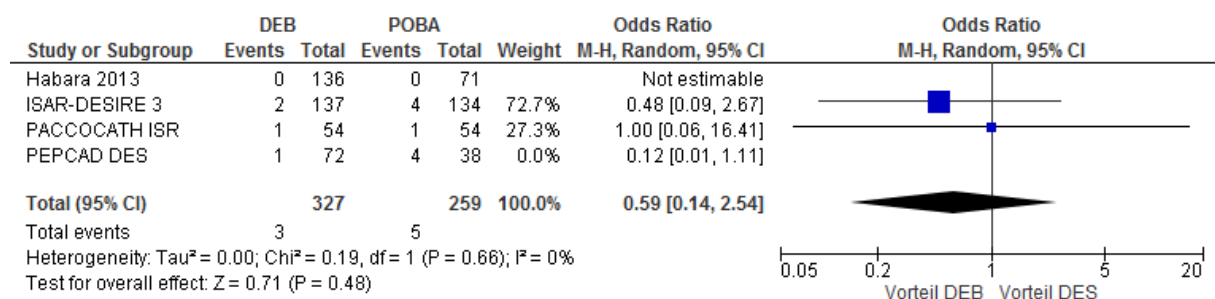
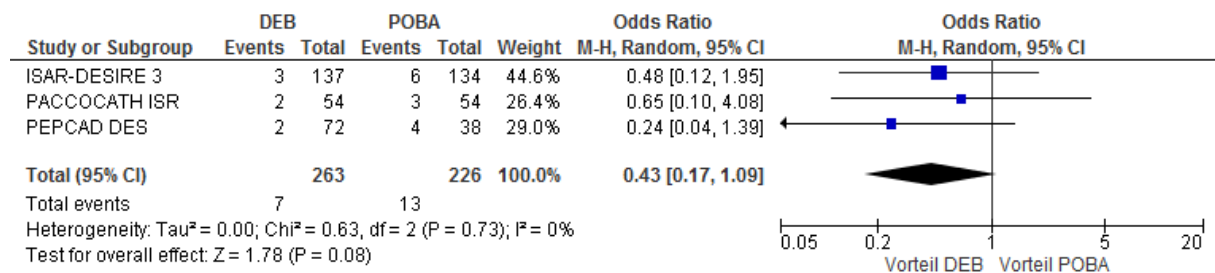
Abbildung 11: Tod jeglicher Ursache innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – Studien mit geringem Verzerrungspotential**Abbildung 12: Tod jeglicher Ursache innerhalb von 3-5 Jahren – DEB versus POBA (ISR)****Abbildung 13: Tod kardialer Ursache innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR)****Abbildung 14: Tod kardialer Ursache innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – Studien mit geringem Verzerrungspotential**

Abbildung 15: Tod kardialer Ursache innerhalb von 3-5 Jahren – DEB versus POBA (ISR)

Zusammengefasst zeigen bei der gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Tod jeglicher Ursache und Tod kardialer Ursache die Studien bis zu einem Nachbeobachtungszeitraum 12 Monaten in den Meta-Analysen einen numerischen und zum Teil statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA hinsichtlich des Endpunkts Mortalität, verbunden mit einer niedrigen Heterogenität. Damit ergeben sich für diesen Nachbeobachtungszeitraum erste Hinweise auf einen Vorteil eines DEB für diesen Endpunkt. Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotentials von 2 der 3 Studien kein Hinweis für einen Vorteil eines DEB für diesen Endpunkt, auch wenn eine Tendenz zugunsten eines DEB erkennbar ist.

4.5.3.6 Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE)

3 der eingeschlossenen Studien (ISAR-DESIRE 3, PACCOCATH ISR, PEPCAD-DES) berichten Ergebnisse zum Endpunkt MACE für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 3 bzw. 5 Jahren. Für 1 Studie (Habara 2013) liegen nur 6-Monatsergebnisse vor.

Bedingt durch das hohe Verzerrungspotential auf Studienebene für die PEPCAD-DES-Studie wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus wird auch das Verzerrungspotential aufgrund der hohen Drop-out-Raten in der PACCOCATH ISR-Studie bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren als hoch eingestuft. Für die anderen Nachbeobachtungszeiträume ist das Verzerrungspotential in der PACCOCATH ISR-Studie aufgrund unzureichender Informationen zu einer verblindeten Bewertung klinischer Endpunkte unklar. In den anderen Studien wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

In den Studien wurden verschiedene Definitionen des kombinierten Endpunktes verwendet. Diese unterscheiden sich zwar, sind aber dennoch recht ähnlich. In der Studie Habara 2013 und der ISAR-DESIRE 3-Studie wurden jeweils 2 kombinierte Endpunkte berichtet. In den Meta-Analysen wurde aus der ISAR-DESIRE 3-Studie nur der Endpunkt „Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder TLR“ berücksichtigt, da dieser am ehesten den Definitionen von MACE in den anderen Studien entspricht. Die verwendeten Definitionen sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 20 dargestellt.

Die durchgeführten Meta-Analysen fassen zum einen die 6- oder 12-Monatsergebnisse und zum anderen die 3- oder 5-Jahresergebnisse zum Endpunkt „MACE“ zusammen, wobei immer die Daten zu den längsten verfügbaren Nachbeobachtungszeiten berücksichtigt wurden.

Die Meta-Analyse zu den 6- und 12-Monatsergebnissen zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil eines DEB verglichen mit einem POBA (Abbildung 16). Dies bestätigt sich auch in den

Sensitivitätsanalysen, in denen zum einen nur die Daten der deutschen Studien (Abbildung 17) und zum anderen nur die Daten der Studien mit geringem Verzerrungspotential (Abbildung 18) zusammengefasst wurden. Die Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich in den Analysen als moderat bis hoch ($I^2 = 42\%$, 50% bzw. 57%). Auch für die 3- und 5-Jahresergebnisse wird ein statistisch signifikanter Vorteil bei Vorliegen einer moderaten Heterogenität für einen DEB festgestellt (Abbildung 19). 2 der 3 Studien weisen ein hohes Verzerrungspotential für diesen Nachbeobachtungszeitraum auf. Allerdings zeigt auch die alleinige Betrachtung der Studie mit niedrigem Verzerrungspotential einen statistisch signifikanten Vorteil.

Tabelle 19: Definitionen des Endpunktes MACE in den eingeschlossenen Studien – DEB versus POBA (ISR)

Studie	Definition MACE
Habara 2013	<i>Target vessel failure (TVF)</i> : Tod kardialer Ursache, Myokardinfarkt oder TVR <i>MACE</i> : Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Stent Thrombose oder TVF
ISAR-DESIRE 3	MACE (1): Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt oder TLR MACE (2): Tod jeglicher Ursache oder Myokardinfarkt
PACCOCATH ISR	Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, TLR, akute oder subakute Stent Thrombose oder Schlaganfall
PEPCAD-DES	Tod kardialer Ursache, Myokardinfarkt Zielgefäß oder TLR
NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI: ST-Hebungsinfarkt; TLR: Target Lesion Revascularization; TVR: Target Vessel Revascularization	

Tabelle 20: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt MACE – DEB versus POBA (ISR)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	DEB		POBA		p-Wert	Verzerrungspotential
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		
Habara 2013						
<u>Target vessel failure</u>						
6 Monate	136	9 (6,6)	71	22 (31,0)	< 0,001	niedrig
<u>MACE</u>						
6 Monate	136	9 (6,6)	71	22 (31,0)	< 0,001	niedrig
ISAR-DESIRE 3						
<u>MACE (1)</u>						
12 Monate	137	32 (23,5)	134	61 (46,2)	< 0,0001 ^a	niedrig
36 Monate	137	51 (38,0)	134	73 (55,7)	< 0,001 ^a	niedrig
<u>MACE (2)</u>						
12 Monate	137	6 (4,4)	134	9 (6,8)	0,36 ^a	niedrig
36 Monate	137	14 (10,4)	134	14 (10,9)	0,90 ^a	niedrig

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	POBA Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
PACCOCATH ISR <u>MACE</u>						
12 Monate	54	5 (9,3)	54	24 (44,4)	0,001	unklar
24 Monate	54	6 (11,1)	54	25 (46,3)	0,001	unklar
5 Jahre	54	15 (27,8)	54	32 (59,3)	0,009	hoch
PEPCAD-DES <u>MACE</u>						
6 Monate	72	12 (16,7)	38	19 (50,0)	< 0,001	hoch
12 Monate	72	12 (16,7)	38	20 (52,6)	< 0,001	hoch
36 Monate	72	15 (20,8)	38	20 (52,6)	0,001	hoch

a: bezogen auf Hazard Ratio
DEB: Drug Eluting Balloon; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty

Meta-Analysen

Abbildung 16: MACE innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR)

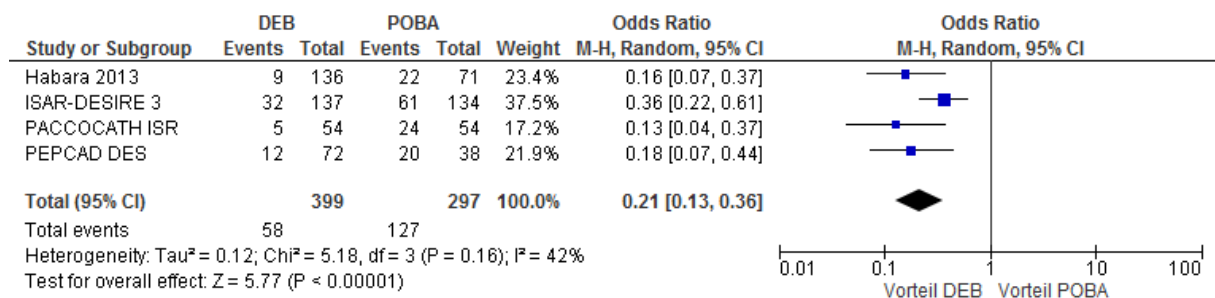


Abbildung 17: MACE innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – deutsche Studien

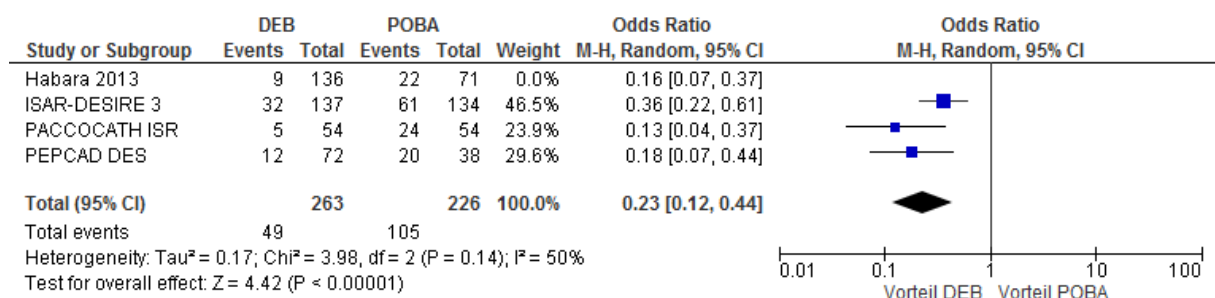
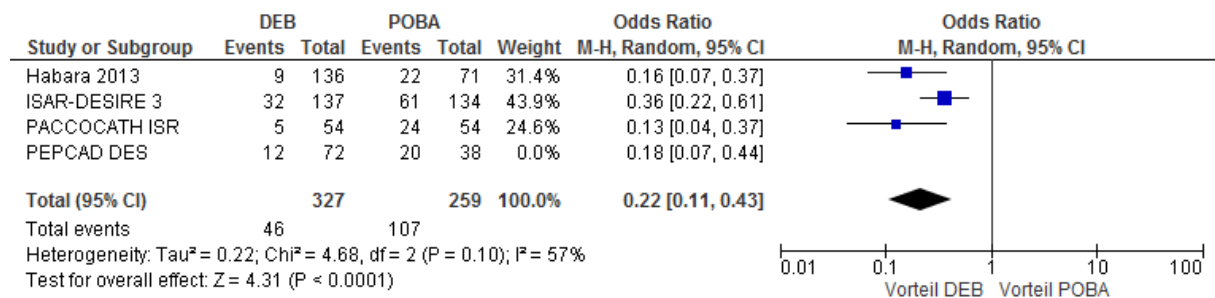
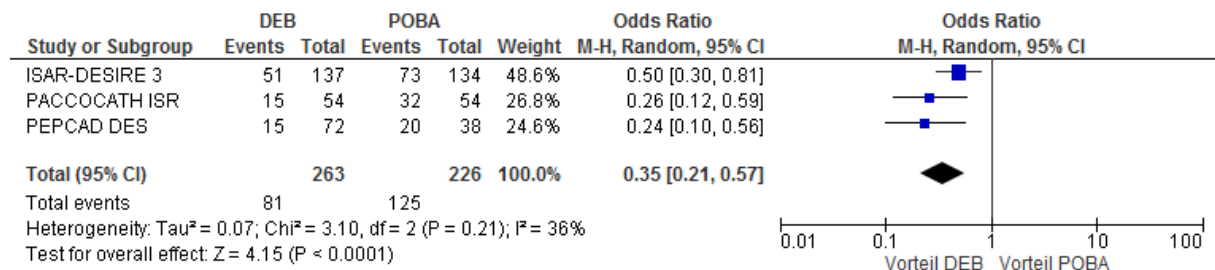


Abbildung 18: MACE innerhalb von 6-12 Monaten – DEB versus POBA (ISR) – Studien mit geringem Verzerrungspotential**Abbildung 19: MACE innerhalb von 3-5 Jahren – DEB versus POBA (ISR)**

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren konsistent einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA hinsichtlich des Endpunkts MACE. Damit ergibt sich ein Nachweis für einen Vorteil eines DEB für diesen Endpunkt, wobei für einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren die Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials von 2 der 3 Studien geringer einzustufen ist als für einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten.

4.5.3.7 Schlaganfall

In der PACCOATH ISR-Studie wurde der Endpunkt Schlaganfall berichtet. Bedingt durch die hohen Drop-out-Raten nach 5 Jahren ist für diesen Nachbeobachtungszeitraum das Verzerrungspotential als hoch einzustufen. Für die anderen Nachbeobachtungszeiträume ist das Verzerrungspotential in der PACCOATH ISR-Studie aufgrund unzureichender Informationen zu einer verblindeten Bewertung klinischer Endpunkte unklar. Nach 12 und 24 Monaten sowie nach 5 Jahren wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gefunden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Ergebnisse der Einzelstudie zum Endpunkt Schlaganfall – DEB versus POBA (ISR)

Endpunkt „Schlaganfall“ Zeitpunkt	DEB (N = 54)	POBA (N = 54)	p-Wert	Verzerrungs- potential
	Pat. mit Ereignissen, n (%)	Pat. mit Ereignissen, n (%)		
12 Monate	2 (3,7)	2 (3,7)	1,000	unklar
24 Monate	3 (5,6)	2 (3,7)	0,840	unklar
5 Jahre	5 (9,3)	5 (9,3)	1,000	hoch
DEB: Drug Eluting Balloon; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty				

Zusammengefasst lässt sich auf Basis dieser einzigen Studie kein Hinweis auf einen Vorteil bzw. Nachteil für eine der Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Schlaganfall ableiten.

4.5.4 Diskussion

Für den Vergleich DEB versus POBA bei der Indikation ISR liegen aus 3 deutschen Studien Ergebnisse für einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 bis 5 Jahren vor, wobei 2 der 3 Studien für die 3-5-Jahresdaten ein hohes Verzerrungspotential aufweisen. Eine weitere Studie aus Japan (Habara 2013) berichtet lediglich kurzfristige Ergebnisse für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten. In den Studien wurden wesentliche patientenrelevante Endpunkte berichtet. Der Endpunkt TVR wird nur in 2 Studien adressiert. Es fehlen Ergebnisse zu den Endpunkten „Linderung einer Angina pectoris Symptomatik“, „Vermeidung einer offenen-chirurgischen Bypass-Operation an den Koronargefäßen“ und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die kurzfristigen (6-12 Monate) und langfristigen (3-5 Jahre) Ergebnisse zeigten für die Endpunkte TLR und MACE einen statistisch signifikanten Vorteil eines DEB gegenüber einem POBA. Auch für den Endpunkt TVR konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten eines DEB festgestellt werden, allerdings nur für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6-12 Monaten. Die Heterogenität zwischen den Studien war moderat bis hoch, wobei die Interpretation der statistischen Heterogenität anhand des I^2 -Maßes bei Vorliegen nur weniger Studien mit erheblicher Unsicherheit verbunden ist [6]. Die 6-12-Monatsergebnisse zum Endpunkt Tod jeglicher Ursache zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für einen DEB. Der Unterschied bei längeren Nachbeobachtungszeiten war statistisch nicht mehr signifikant. Ebenso waren die Unterschiede bezogen auf den Endpunkt Tod kardialer Ursache statistisch nicht signifikant. In allen Analysen war jedoch eine deutliche Tendenz zugunsten eines DEB im Vergleich zu einem POBA festzustellen.

Für die zum Teil vorliegende moderate bis hohe Heterogenität zwischen den Studien sind verschiedene Gründe denkbar, wie zum Beispiel Unterschiede in den Studienpopulationen. So wurden in 2 Studien (ISAR-DESIRE 3 und PEPCAD-DES) ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer DES-ISR eingeschlossen, in den anderen beiden Studien (Habara 2013 und PACCOATH-ISR) sowohl Patientinnen und Patienten mit einer DES-ISR als auch BMS-ISR. Der Anteil an Diabetikern war in der PACCOATH-ISR Studie deutlich höher als in den anderen Studien. In 2 Studien (ISAR-DESIRE 3 und PACCOATH ISR) war der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom

bzw. einer instabilen Angina pectoris deutlich höher als in den anderen Studien. Auch die aus 2 separaten Studien bestehende PACCOATH ISR-Studie selbst weist zum Teil auf eine heterogene Studienpopulation zwischen der PACCOATH ISR I und PACCOATH ISR II-Studie hin. Danach waren die Patientinnen und Patienten der PACCOATH ISR II-Studie älter, häufiger Frauen und hatten häufiger Diabetes als die Patientinnen und Patienten der PACCOATH ISR I-Studie [13].

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse sind weitestgehend konsistent mit den Ergebnissen einer Meta-Analyse von Liu et al. (2016) [48], in der 3 der ebenfalls hier betrachteten RCTs (Habara 2013, ISAR-DESIRE 3 und PEPCAD DES) eingeschlossen wurden. In der Meta-Analyse wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten eines DEB gegenüber einem POBA für die Endpunkte TLR und den kombinierten Endpunkt „Tod, Myokardinfarkt oder TLR“ festgestellt. Die Bewertungsgrundlage unterschied sich jedoch zum Teil von der vorliegenden Analyse. Neben den fehlenden Ergebnissen der PACCOATH ISR-Studie flossen beispielsweise die Ergebnisse der nicht-klinisch indizierten TLR in die Meta-Analysen ein. Die Ergebnisse zum Endpunkt Tod jeglicher Ursache waren nicht statistisch signifikant, wobei nur die Ergebnisse zweier Studien (Habara 2013 und ISAR-DESIRE 3) in der Meta-Analyse berücksichtigt wurden. Allerdings zeigte sich auch hier, wie in der vorliegenden Analyse, eine Tendenz zugunsten eines DEB.

Abwägung von Nutzen und Schaden

In der Gesamtschau ergeben sich für die Indikation ISR Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA, wobei für einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren die Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials von 2 der 3 Studien geringer einzustufen ist als für einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten.

4.6 Small Vessel Disease – DEB versus DES

Für die Indikation Small Vessel Disease wurden 4 randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) zum Vergleich DEB versus DES mit insgesamt 1.230 Patientinnen und Patienten (617 DEB, 613 DES) eingeschlossen.

4.6.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Bei 1 der eingeschlossenen Studien handelt es sich um eine multizentrische Studie aus Deutschland, der Schweiz und Österreich (BASKET-SMALL 2) [16]. Zum Zeitpunkt der Endbearbeitung des vorliegenden Berichts wurde nach kursorischer Sichtung neuer Literatur eine Publikation zu den 3-Jahres-Daten der BASKET-SMALL 2-Studie identifiziert [17]. Die Ergebnisse flossen ebenfalls in das vorliegende Gutachten ein. 2 Studien wurden in Italien (BELLO und PICCOLETO) [18-22], 1 in China (RESTORE SVD China) [23] durchgeführt. In allen Studien erhielten die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe einen Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter. In 2 Studien (BELLO und PICCOLETO) wurde als Kontrolle ein DES der 1. Generation (Paclitaxel-beschichteter Stent) und in 1 Studie (RESTORE SVD China) ein DES der neueren Generation (Zotarolimus-beschichteter Stent) eingesetzt. In der BASKET-SMALL 2-Studie wurden die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe in der ersten Studienphase mit einem Paclitaxel-beschichteten Stent und später mit einem Everolimus-beschichteten Stent behandelt. Eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien findet sich in Tabelle 22.

Alle Studien waren als Nichtunterlegenheits-Studien konzipiert. Die Studien BASKET-SMALL 2 und PICCOLETO testeten die Nicht-Unterlegenheit auf den patientenrelevanten Endpunkt MACE, wobei in der PICCOLETO-Studie Angaben zu der Nichtunterlegenheitsgrenze fehlen. Die Studien BELLO und RESTORE SVD China testeten die Nichtunterlegenheit ausschließlich in Bezug auf nicht patientenrelevante angiografische Endpunkte. Die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in der PICCOLETO-Studie wurde vorzeitig unterbrochen, da sich ein deutlicher Hinweis der Überlegenheit eines DES abzeichnete.

In 3 Studien (BELLO, PICCOLETO und RESTORE SVD China) wurde Patientinnen und Patienten der DEB-Gruppe, im Falle einer unzureichenden Auflösung der Stenose, direkt nach der Implantation eines DEB ergänzend im Rahmen eines sogenannten Bailout-Stentings ein BMS eingesetzt. In der BASKET-SMALL 2 Studie wurde in diesen Fällen in der Regel zusätzlich ein DES implantiert. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die zusätzlich einen Stent erhielten betrug 5,1 % in der BASKET-SMALL 2-Studie, 34,5 % in der PICCOLETO-Studie und 5,2 % in der RESTORE SVD China-Studie. In der BELLO-Studie war der Anteil an Läsionen, die zusätzlich mit einem Stent behandelt wurden, angegeben. Danach erfolgte eine zusätzliche Stentimplantation in 20,2 % der Läsionen.

Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien waren in den Studien weitestgehend vergleichbar. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer stabilen oder instabilen Angina pectoris. In 2 Studien (BASKET-SMALL 2 und BELLO) wurden auch Patientinnen und Patienten mit einer stummen Ischämie eingeschlossen. Der Gefäßdurchmesser der betroffenen kleinen Koronargefäße sollte $\leq 2,75$ bzw. $< 2,8$ mm (3 Studien) oder < 3 mm (BASKET-SMALL 2) betragen. In 3 Studien wurden Patientinnen und Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt in den vergangenen 48 Stunden bzw. innerhalb der ersten Studienwoche (RESTORE SVD China) ausgeschlossen. Lediglich in der BASKET-SMALL 2-Studie wurden diese ebenfalls eingeschlossen. Unterschiede zwischen den Studien bestanden darüber hinaus hinsichtlich des Einschlusses von Patientinnen und Patienten mit Bifurkationsläsionen. Diese Patientinnen und Patienten wurden in der BASKET-SMALL 2- und PICCOLETO-Studie miteingeschlossen, in den anderen beiden Studien ausgeschlossen.

Die Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien waren weitestgehend ausgeglichen. In Tabelle 23 werden die wesentlichen Charakteristika der in den Studien untersuchten Populationen dargelegt.

Tabelle 22: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien - DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Studie	Anzahl Zentren, Land	Anzahl Patienten randomisiert (Läsionen), n	Intervention	Kontrolle	Follow-up	Patientenrelevante Endpunkte
BASKET-SMALL 2	14 Zentren Deutschland (9 Zentren), Schweiz (4 Zentren), Österreich (1 Zentrum)	Gesamt: 758 (k. A.) Intervention: 382 (k. A.) Kontrolle: 376 (k. A.)	Paclitaxel-Eluting Balloon (SeQuent Please)	Everolimus-Eluting Stent (Xience Prime) zu Beginn der Studie Paclitaxel-Eluting Stent (Taxus Libertè) (n = 94)	12, 24 und 36 Monate	- schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE): kombinierter Endpunkt aus Tod kardialer Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder TVR (primärer Endpunkt) - Tod kardialer Ursache - Myokardinfarkt - TVR - Stent Thrombose - schwere Blutungen - klinischer Nutzen (<i>net clinical benefit</i>): kombinierter Endpunkt aus MACE und schweren Blutungen
BELLO	15 Zentren Italien	Gesamt: 182 (192) Intervention: 90 (94) Kontrolle: 92 (98)	Paclitaxel-Eluting Balloon (IN.PACT Falcon)	Paclitaxel-Eluting Stent (Taxus Libertè)	6, 12, 24 und 36 Monate	- schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE): kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI) oder TVR - Tod jeglicher Ursache - Tod kardialer Ursache - Myokardinfarkt - TLR - TVR (einschließlich TLR)

Studie	Anzahl Zentren, Land	Anzahl Patienten randomisiert (Läsionen), n	Intervention	Kontrolle	Follow-up	Patientenrelevante Endpunkte
PICCOLETO	1 Zentrum Italien	Gesamt: 60 (k. A.) Intervention: 29 (k. A.) Kontrolle: 31 (k. A.)	Paclitaxel-Eluting Balloon (DIOR)	Paclitaxel-Eluting Stent (Taxus Libertè)	9 Monate	- schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE): kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, STEMI-Myokardinfarkt oder TLR - Tod jeglicher Ursache - Tod kardialer Ursache - TLR - TVR - Stent Thrombose
RESTORE SVD China	12 Zentren China	Gesamt: 230 (230) Intervention: 116 (116) Kontrolle: 114 (114)	Paclitaxel-Eluting Balloon (RESTORE)	Zotarolimus- Eluting Stent (RESOLUTE)	12 Monate	- Target lesion failure (TLF): kombinierter Endpunkt aus Tod kardialer Ursache, Myokardinfarkt Zielgefäß oder Ischämie-bedingte TLR - Patient-oriented composite endpoint (PoCE): kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, jeglicher Myokardinfarkt und jegliche Revaskularisation - Tod jeglicher Ursache - Tod kardialer Ursache - Myokardinfarkt - Myokardinfarkt Zielgefäß - jegliche Revaskularisation - Ischämie-bedingte TVR - Ischämie-bedingte TLR - Stent Thrombose

Tabelle 23: Charakteristika der Studienpopulationen – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

	BASKET-SMALL 2		BELLO		PICCOLETO		RESTORE SVD China	
	DEB (N = 382)	DES (N = 376)	DEB (N = 90)	DES (N = 92)	DEB (N = 28)	DES (N = 29)	DEB (N = 116)	DES (N = 114)
Alter [Jahre], MW (SD)	67,2 (10,3)	68,4 (10,3)	64,8 (8,5)	66,4 (9,0)	68 (9)	67 (10)	60,1 (10,5)	60,5 (10,8)
Frauen, n (%)	87 (23)	114 (30)	18 (20)	21 (22,8)	6 (21,4)	7 (24,1)	39 (33,6)	26 (22,8)
Diabetes, n (%)	122 (32) ^a	130 (35) ^b	39 (43,3)	35 (38)	13 (37,9)	11 (46,4)	46 (39,7)	48 (42,1)
Hypertension, n (%)	324 (85)	332 (89)	72 (80)	75 (81,5)	21 (75,0)	20 (70,8)	78 (67,2)	86 (75,4)
Hypercholesterinämie / Dyslipidämie, n (%)	262 (69)	259 (70)	71 (78,9)	73 (79,3)	17 (60,7)	13 (54,2)	61 (52,6)	55 (48,2)
Raucher, n (%)								
derzeit	82 (22) ^c	72 (20) ^d	15 (16,7)	10 (10,9)	k. A.	k. A.	34 (29,3)	36 (31,6)
früher	144 (39) ^c	123 (34) ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	160 (42)	133 (35)	46 (51,1)	33 (35,9)	5 (17,9)	6 (20,7)	26 (22,4)	28 (24,6)
Frühere perkutane koronare Angioplastie, n (%)	235 (62)	241 (64)	52 (57,8)	39 (42,4)	3 (10,7)	4 (13,8)	45 (38,8)	38 (33,3)
Frühere koronare Bypass- Operation, n (%)	37 (10)	34 (9)	9 (10)	12 (13)	3 (10,7)	4 (13,8)	0 (0)	1 (0,9)
Klinisches Bild								
Stabile Angina pectoris, n (%)	270 (70)	274 (73)	k. A.	k. A.	13 (46,4)	13 (44,8)	k. A.	k. A.
Instabile Angina pectoris, n (%)	48 (13)	42 (11)	22 (24,4)	20 (21,7)	k. A.	k. A.	80 (69,0)	81 (71,1)

	BASKET-SMALL 2		BELLO		PICCOLETO		RESTORE SVD China	
	DEB (N = 382)	DES (N = 376)	DEB (N = 90)	DES (N = 92)	DEB (N = 28)	DES (N = 29)	DEB (N = 116)	DES (N = 114)
NSTEMI, n (%)	53 (14)	56 (15)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
STEMI, n (%)	11 (3)	4 (1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	313 (82)	285 (76)	56 (62,2)	56 (60,9)	k. A.	k. A.	48 (41,4)	45 (39,5)
a: Daten waren für n = 381 verfügbar b: Daten waren für n = 373 verfügbar c: Daten waren für n = 374 verfügbar d: Daten waren für n = 367 verfügbar DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; IQR: Interquartilbereich; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n. a.: nicht anwendbar; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; SD: Standardabweichung; STEMI: ST-Hebungsinfarkt								

4.6.2 Bewertung des Verzerrungspotentials

Eine Übersicht über das Verzerrungspotential bezogen auf die einzelnen Domänen des Cochrane RoB 1 Tools gibt Tabelle 24. Unterschiede in der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezogen auf die Domänen 4 und 5 („Verblindung der Endpunkterhebung“ und „unvollständige Daten zu Endpunkten“) Eine ausführliche Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene findet sich in Abschnitt 8.4.

Tabelle 24: Verzerrungspotential – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Domäne Studie	(1) Generierung der Randomisierungssequenz	(2) Verdeckte Gruppenzuteilung (Concealment)	(3) Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal ^a	(4) Verblindung der Endpunkterhebung	(5) Unvollständige Daten zu Endpunkten	(6) Selektives Berichten zu Endpunkten	(7) Andere Ursachen für Bias
BASKET-SMALL 2	niedrig	niedrig	hoch	niedrig ^b	niedrig	niedrig	niedrig ^c
BELLO	niedrig	niedrig	hoch	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig ^d
PICCOLETO	niedrig	niedrig	hoch	unklar ^e	niedrig / hoch ^f	unklar ^g	niedrig ^h
RESTORE SVD China	niedrig	niedrig	hoch	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig ^d

a: nicht für Gesamtbewertung berücksichtigt
 b: Hinweis auf Verblindung des Endpunktkomitees in Publikation zu den 3-Jahres-Daten
 c: keine Definition TVR, keine Information zu der Entscheidungsgrundlage für eine TVR
 d: keine Information zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR und TVR
 e: keine Angaben zur Bewertung angiographischer Endpunkte, Bewertung klinischer Endpunkte durch 2 verblindete Personen, aber keine Angaben zu einem unabhängigen Endpunktkomitee
 f: Endpunkte Myokardinfarkt, Stent Thrombose und Mortalität (Nichtberücksichtigungsanteil betrug in der DES-Gruppe > 5 %)
 g: Hinweis auf Registrierung/Protokoll, allerdings nicht auffindbar, daher unzureichende Informationen
 h: TLR und TVR nicht definiert, keine Information zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR und TVR
 TLR: Target Lesion Revascularization; TVR: Target Vessel Revascularization

In 3 der eingeschlossenen Studien waren die Studienteilnehmer und das behandelnde Personal nicht verblindet. In der BELLO-Studie ist unklar, wer verblindet war („single blinded“).

In der RESTORE SVD China-Studie wurden im Rahmen der offenbar durchgeführten ITT-Analyse nur für 114/116 Patientinnen und Patienten aus der Interventionsgruppe Ergebnisse berichtet. Gründe hierfür sind nicht angegeben. Aufgrund der geringen Drop-out-Rate wird das Verzerrungspotential für die berichteten Endpunkte jedoch als gering eingestuft. In der PICCOLETO-Studie war eine ITT-Analyse geplant, allerdings wurden bei den Ergebnissen die Patientinnen und Patienten mit „lost at follow-up“ nicht berücksichtigt (1/29 in der Interventionsgruppe und 2/31 in der Kontrollgruppe). Die Drop-out-Rate über 9 Monate betrug in der DEB-Gruppe 3,4 % und in der DES-Gruppe 6,5 %. Das Verzerrungspotential wurde daher auf Endpunktebene in Abhängigkeit der Ereignisraten bewertet.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene (Domänen 1, 2, 6 und 7) wird für alle Studien als gering eingestuft.

4.6.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.6.3.1 Jegliche Revaskularisation

In der RESTORE SVD China Studie wurde der Endpunkt Jegliche Revaskularisation berichtet. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingeschätzt. Die Anzahl und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit diesem Ereignis war nach 12 Monaten in beiden Behandlungsgruppen identisch: jeweils 11/114 (9,6 %).

Zusammengefasst lässt sich auf Basis dieser einzigen Studie kein Hinweis auf einen Vorteil bzw. Nachteil für eine der Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts jegliche Revaskularisation ableiten.

4.6.3.2 Revaskularisation im Bereich der Zielläsion (TLR)

Für 3 der 4 eingeschlossenen Studien (BELLO, PICCOLETO, RESTORE SVD China) liegen 9- oder 12-Monatsergebnisse zum Endpunkt „TLR“ vor. Von der BELLO-Studie wurden darüber hinaus 2- und 3-Jahresdaten veröffentlicht. Eine TLR wurde in der BELLO-Studie als jegliche wiederholte Revaskularisation im Bereich der Zielläsion und in der RESTORE SVD China-Studie als jegliche wiederholte PCI oder koronare Bypass-Operation aufgrund einer Restenosierung oder anderer Komplikationen im Bereich der Zielläsion definiert. In der PICCOLETO-Studie wurde eine TLR nicht näher definiert. In allen Studien fehlen Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine Revaskularisation im Bereich der Zielläsion.

Trotz dieser fehlenden Informationen wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der RESTORE SVD China- und Bello-Studie. In der PICCOLETO-Studie ist das Verzerrungspotential aufgrund unzureichender Informationen zu einer verblindeten Endpunktbewertung unklar.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 25 dargestellt.

Die durchgeführte Meta-Analyse fasst die 9- oder 12-Monatsergebnisse zum Endpunkt TLR zusammen.

Die Meta-Analyse zu den 9- bzw. 12-Monatsergebnissen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 20). Dies bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse, in der nur die Daten der europäischen Studien zusammengefasst wurden (Abbildung 21). Allerdings liegt eine hohe bis sehr hohe Heterogenität zwischen den Studien vor ($I^2=63\%$ bzw. 81%).

Die 2- und 3-Jahresergebnisse der BELLO-Studie zeigen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 25: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TLR – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	DES Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
BASKET-SMALL 2	Nicht berichtet					
BELLO <u>TLR</u>						
6 Monate	90	4 (4,4)	92	7 (7,6)	0,37	niedrig
12 Monate	90	6 (6,7)	92	11 (12,1)	0,22	niedrig
24 Monate	90	6 (6,7)	92	11 (12,1)	0,23	niedrig
36 Monate	90	6 (6,7)	92	12 (13,0)	0,14	niedrig
PICCOLETO <u>TLR</u>						
9 Monate	28	9 (32,1)	29	3 (10,3)	0,15	unklar
RESTORE SVD China <u>Ischämie-bedingte TLR</u>						
12 Monate	114	5 (4,4)	114	3 (2,6)	0,72	niedrig

DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; TLR: Target Lesion Revascularization

Meta-Analysen

Abbildung 20: TLR innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

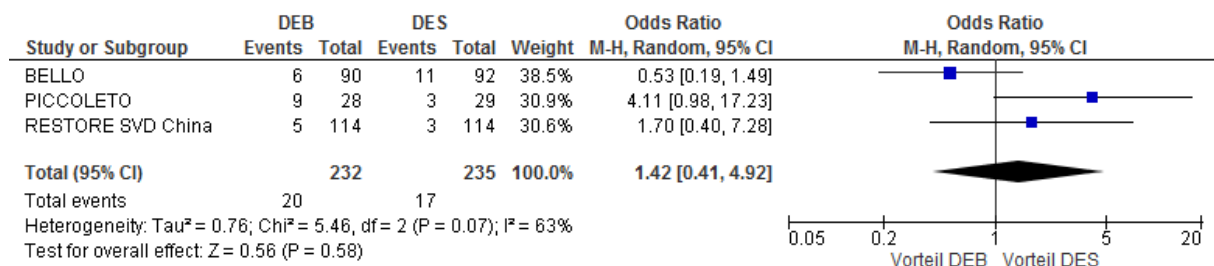
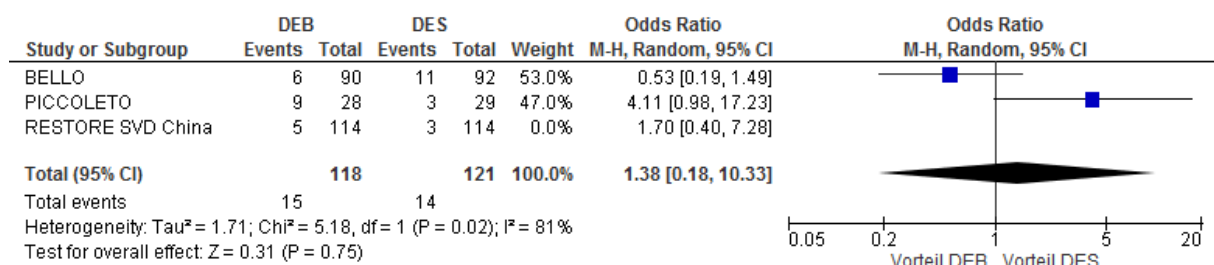


Abbildung 21: TLR innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease) - europäische Studien



Subgruppenanalyse

Zu der BELLO-Studie wurde eine Subgruppenanalyse für Diabetiker und Nicht-Diabetiker veröffentlicht. Berichtet wurden die Ergebnisse nach 12 Monaten. Für beide Subgruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einem DEB und einem DES gefunden (Diabetiker: DEB: 5,3 %, DES: 13,9 %, $p = 0,205$; Nicht-Diabetiker: DEB: 5,9 %, DES: 5,4, $p = 0,906$). Der Interaktionstest zwischen den beiden Subgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,324$), weist allerdings auf eine vorhandene Interaktion für diesen Endpunkt hin.

Zusammengefasst ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts TLR.

4.6.3.3 Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes (TVR)

Für alle der eingeschlossenen Studien liegen 9- oder 12-Monatsergebnisse zum Endpunkt TVR vor. Von der BELLO- und BASKET-SMALL 2-Studie wurden darüber hinaus 2- und 3 Jahresdaten veröffentlicht. Eine TVR wurde in der BELLO-Studie als jegliche wiederholte Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes und in der RESTORE SVD China-Studie als jegliche wiederholte PCI oder koronare Bypass-Operation im Bereich des Zielgefäßes definiert. In der BASKET-SMALL 2- und der PICCOLETO-Studie wurde eine TVR nicht näher definiert. In allen Studien fehlen Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine Revaskularisation im Bereich des Zielgefäßes.

Trotz dieser fehlenden Informationen wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in allen Studien mit Ausnahme der PICCOLETO-Studie als niedrig eingeschätzt. In der PICCOLETO-Studie ist das Verzerrungspotential aufgrund unzureichender Informationen zu einer verblindeten Endpunktbewertung unklar.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 26 dargestellt.

Die durchgeführten Meta-Analysen fassen zum einen die 9- oder 12-Monatsergebnisse und zum anderen die 2-Jahresergebnisse zum Endpunkt TVR zusammen.

Die Meta-Analyse zu den 9- bzw. 12-Monatsergebnissen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 22). Dies bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse, in der nur die Daten der europäischen Studien zusammengefasst wurden (Abbildung 23). Allerdings liegt eine moderate bis hohe Heterogenität zwischen den Studien vor ($I^2 = 47\%$ bzw. 64%).

Die Meta-Analyse zu den 2-Jahresergebnissen zeigt eine Tendenz zugunsten eines DEB, aber keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 24). Heterogenität zwischen den Studien lag keine vor. Nach 3 Jahren wurde in der BASKET-SMALL 2-Studie ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Die berichteten Ergebnisse der BELLO-Studie nach 3 Jahren sind inkonsistent zu den Ergebnissen zu früheren Zeitpunkten (DEB: $n = 3$, DES: $n = 6$) und daher nicht zu beurteilen.

Tabelle 26: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TVR – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	DES Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
BASKET-SMALL 2 <u>TVR</u>						
12 Monate	382	13 (3,4)	376	17 (4,5)	n. s. ^a	niedrig
24 Monate	382	23 (6,0)	376	26 (6,9)	n. s. ^b	niedrig
36 Monate	382	30 (7,9)	376	32 (8,5)	n. s. ^c	niedrig
BELLO <u>TVR</u>						
6 Monate	90	7 (7,8)	92	10 (11,0)	0,46	niedrig
12 Monate	90	9 (10,1)	92	15 (16,5)	0,21	niedrig
24 Monate	90	9 (10,2)	92	16 (17,6)	0,16	niedrig
PICCOLETO <u>TVR</u>						
9 Monate	28	9 (32,1)	29	4 (13,8)	0,10	unklar
RESTORE SVD China <u>Ischämie-bedingte TVR</u>						
12 Monate	114	6 (5,3)	114	7 (6,1)	0,78	niedrig
a: Hazard Ratio: 0,75 (95 % Konfidenzintervall: 0,36; 1,55) b: Hazard Ratio: 0,89 (95 % Konfidenzintervall: 0,51; 1,56) c: Hazard Ratio: 0,95 (95 % Konfidenzintervall: 0,58; 1,56) DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; n. s.: nicht signifikant; TVR: Target Vessel Revascularization						

Meta-Analysen

Abbildung 22: TVR innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

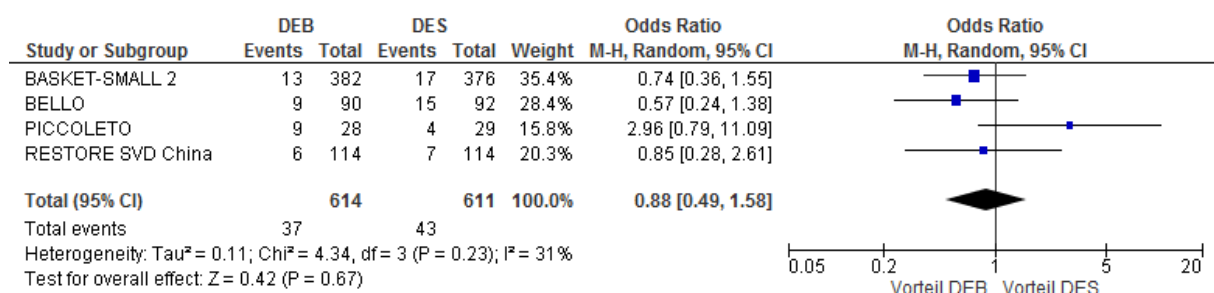
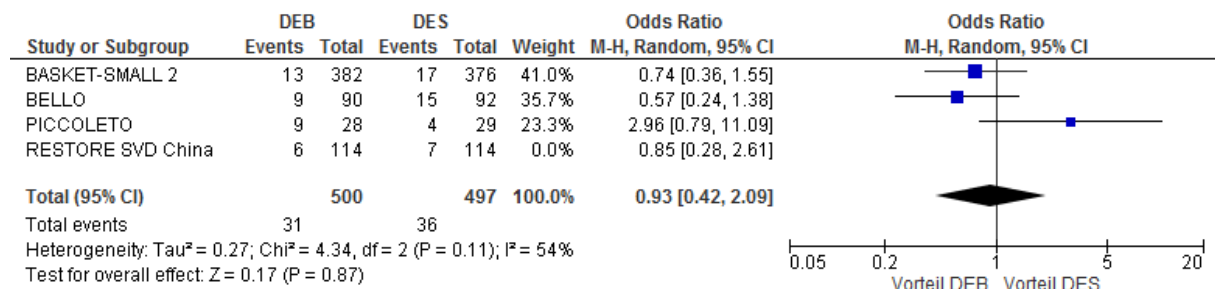
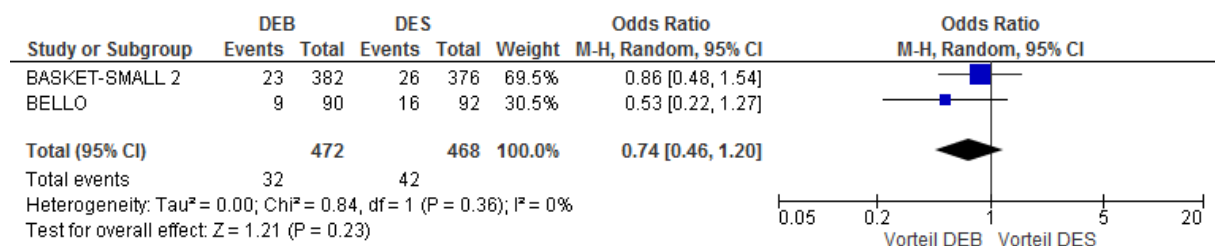


Abbildung 23: TVR innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease) – europäische Studien**Abbildung 24: TVR innerhalb von 24 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)**

Subgruppenanalyse

Zu der BELLO-Studie wurde eine Subgruppenanalyse für Diabetiker und Nicht-Diabetiker durchgeführt. Berichtet wurden die Ergebnisse nach 12 Monaten. Für beide Subgruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einem DEB und einem DES gefunden (Diabetiker: DEB: 7,9 %, DES: 16,7 %, $p = 0,249$; Nicht-Diabetiker: DEB: 11,8 %, DES: 10,7 %, $p = 0,863$). Der Interaktionstest zwischen den beiden Subgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,845$) und weist auf eine eher geringe Interaktion für diesen Endpunkt hin.

Zusammengefasst ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts TVR.

4.6.3.4 Myokardinfarkt

Für alle der eingeschlossenen Studien liegen 9- oder 12-Monatsergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt vor. Von der BELLO-Studie wurden darüber hinaus 2-Jahresdaten und von der BASKET-SMALL 2- Studien 2- und 3-Jahresdaten veröffentlicht.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird mit Ausnahme der PICCOLETO-Studie in allen Studien als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der PICCOLETO-Studie ist aufgrund der niedrigen Ereignisraten und einer Drop-out-Rate von $> 5\%$ in der DES-Gruppe als hoch einzustufen.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 27 dargestellt.

Die durchgeführten Meta-Analysen fassen zum einen die 9- oder 12-Monatsergebnisse und zum anderen die 2-Jahresergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt zusammen.

Die Meta-Analyse zu den 9- bzw. 12-Monatsergebnissen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 25). Dies bestätigt sich auch in den Sensitivitätsanalysen, in denen zum einen nur die Daten der europäischen Studien (Abbildung 26) und zum anderen nur die Daten der Studien mit geringem Verzerrungspotential (Abbildung 27)

zusammengefasst wurden. Es ist jedoch eine Tendenz zugunsten eines DEB erkennbar. Die Heterogenität zwischen den Studien ist niedrig ($I^2 = 17\%$, 13% bzw. 11%).

Die Meta-Analyse zu den 2-Jahresergebnissen zeigt ebenfalls einen numerischen Vorteil zugunsten eines DEB, aber keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 28). Heterogenität zwischen den Studien lag keine vor. Nach 3 Jahren wurde in einer der beiden berücksichtigten Studien, der BASKET-SMALL 2-Studie ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Tabelle 27: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Myokardinfarkt – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	DES Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
BASKET-SMALL 2 <u>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</u>						
12 Monate	382	6 (1,6)	376	13 (3,5)	0,112 ^a	niedrig
24 Monate	382	14 (3,7)	376	19 (5,1)	n. s. ^b	niedrig
36 Monate	382	19 (5,0)	376	23 (6,1)	n. s. ^c	niedrig
BELLO <u>Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI)</u>						
6 Monate	90	1 (1,1)	92	5 (5,5)	0,10	niedrig
12 Monate	90	1 (1,1)	92	6 (6,6)	0,06	niedrig
24 Monate	90	3 (3,4)	92	8 (8,8)	0,13	niedrig
PICCOLETO <u>Myokardinfarkt</u>						
9 Monate	28	1 (3,6)	29	0 (0,0)	0,30	hoch
RESTORE SVD China <u>Myokardinfarkt</u>						
12 Monate	114	1 (0,9)	114	0 (0,0)	1,00	niedrig
<u>Myokardinfarkt Zielgefäß</u>						
12 Monate	114	1 (0,9)	114	0 (0,0)	1,00	niedrig
a: Hazard Ratio: 0,46 (95 % Konfidenzintervall: 0,17; 1,20) b: Hazard Ratio: 0,74 (95 % Konfidenzintervall: 0,37; 1,47) c: Hazard Ratio: 0,82 (95 % Konfidenzintervall: 0,45; 1,51) DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; n. s.: nicht signifikant						

Meta-Analysen

Abbildung 25: Myokardinfarkt innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

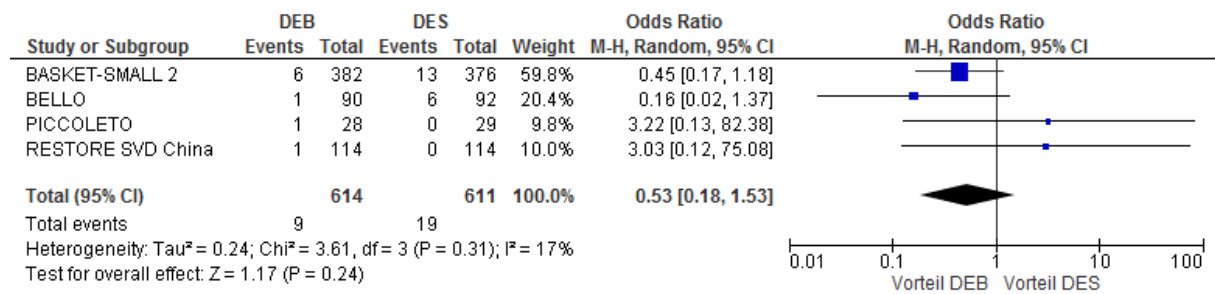


Abbildung 26: Myokardinfarkt innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease) – europäische Studien

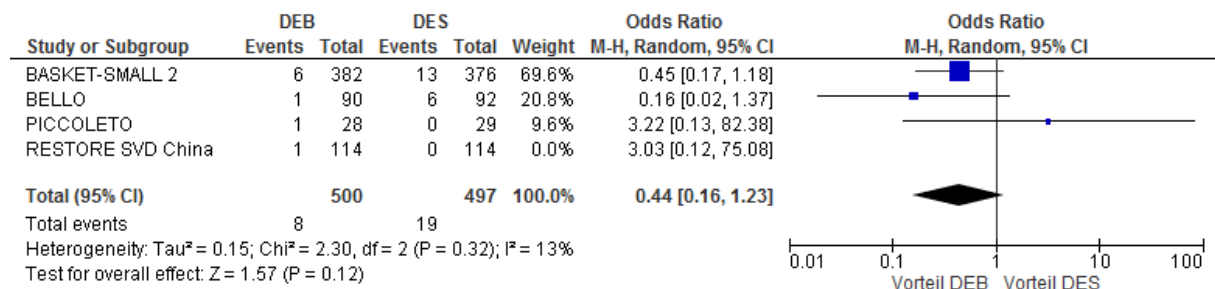


Abbildung 27: Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease) – Studien mit geringem Verzerrungspotential

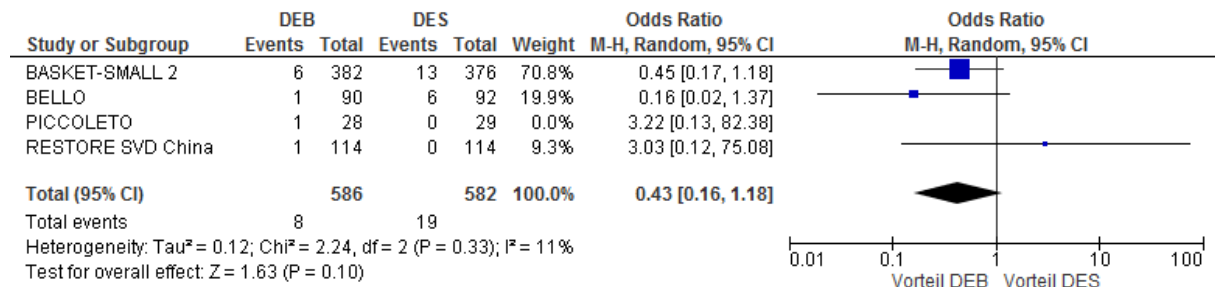
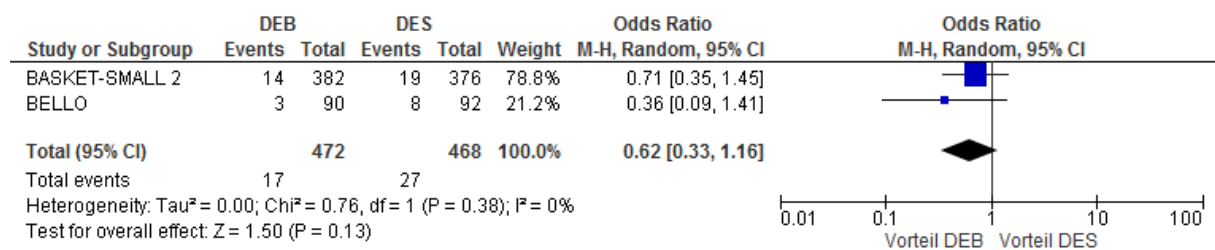


Abbildung 28: Myokardinfarkt innerhalb von 24 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)



Subgruppenanalyse

Zu der BELLO-Studie wurde eine Subgruppenanalyse für Diabetiker und Nicht-Diabetiker durchgeführt. Berichtet wurden die Ergebnisse nach 12 Monaten. Für beide Subgruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einem DEB und einem DES gefunden (Diabetiker: DEB: 2,6 %, DES: 8,3 %, $p = 0,278$; Nicht-Diabetiker: DEB: 0,0 %, DES: 3,6 %, $p = 0,173$). Der Interaktionstest zwischen den

beiden Subgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,191$), weist aber auf eine deutliche Interaktion für diesen Endpunkt hin.

Zusammengefasst ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Myokardinfarkt.

4.6.3.5 Stent Thrombose

Für alle der eingeschlossenen Studien liegen 9- oder 12-Monatsergebnisse zum Endpunkt Stent Thrombose vor. Von der BELLO- und BASKET-SMALL 2-Studie wurden darüber hinaus 2- und 3-Jahresdaten veröffentlicht.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird mit Ausnahme der PICCOLETO-Studie in allen Studien als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der PICCOLETO-Studie ist aufgrund der niedrigen Ereignisraten und einer Drop-out-Rate von $> 5\%$ in der DES-Gruppe als hoch einzustufen.

Lediglich in der BASKET-SMALL 2-Studie trat dieses Ereignis auf. In der Studie wurde das Auftreten „wahrscheinlicher“ oder „definitiver“ Stent Thrombosen berichtet. Es zeigte sich zu keinem Nachbeobachtungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auf eine Meta-Analyse wurde aufgrund fehlender Ereignisse in den anderen Studien verzichtet.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Stent Thrombose – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	DES Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs- spo- tential
BASKET-SMALL 2 <u>Stent Thrombose</u> (<u>wahrscheinliche oder</u> <u>definitive</u>)						
12 Monate ^a	382	2 (0,5)	376	4 (1,1)	n. s. ^b	niedrig
24 Monate	382	2 (0,05)	376	6 (1,6)	n. s. ^c	niedrig
36 Monate	382	2 (0,05)	376	6 (1,6)	n. s. ^d	niedrig
BELLO <u>Stent Thrombose</u>						
6 Monate	90	0 (0,0)	92	0 (0,0)	-	niedrig
12 Monate	90	0 (0,0)	92	0 (0,0)	-	niedrig
24 Monate	90	0 (0,0)	92	0 (0,0)	-	niedrig
36 Monate	90	0 (0,0)	92	0 (0,0)	-	niedrig
PICCOLETO <u>Stent Thrombose</u>						
9 Monate	28	0 (0,0)	29	0 (0,0)	-	hoch

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	DEB		DES		p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		
RESTORE SVD China <u>Stent Thrombose</u> 12 Monate	114	0 (0,0)	114	0 (0,0)	-	niedrig
a: inkonsistente Angaben in den Publikationen zu den 1- und 3-Jahres-Daten. Angaben hier aus Publikation zu den 3-Jahres-Daten b: Hazard Ratio: 0,50 (95 % Konfidenzintervall: 0,09; 2,73) c: Hazard Ratio: 0,33 (95 % Konfidenzintervall: 0,07; 1,64) d: Hazard Ratio: 0,75 (95 % Konfidenzintervall: 0,07; 1,64) DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; n. s.: nicht signifikant						

Zusammengefasst ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Stent-Thrombose.

4.6.3.6 Mortalität

Für alle der eingeschlossenen Studien liegen 9- oder 12-Monatsergebnisse zum Endpunkt Mortalität vor. Dabei werden Ergebnisse sowohl zum Endpunkt Tod jeglicher Ursache als auch zum Endpunkt Tod kardialer Ursache berichtet. Von der BELLO- und BASKET-SMALL 2-Studie wurden darüber hinaus 2- und 3-Jahresdaten veröffentlicht.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird mit Ausnahme der PICCOLETO-Studie in allen Studien als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der PICCOLETO-Studie ist aufgrund der niedrigen Ereignisraten und einer Drop-out-Rate von > 5 % in der DES-Gruppe als hoch einzustufen.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 29 dargestellt.

Die durchgeführten Meta-Analysen fassen zum einen die 9- oder 12-Monatsergebnisse und zum anderen die 2- sowie 3-Jahresergebnisse zu den Endpunkten Tod jeglicher Ursache und Tod kardialer Ursache zusammen.

Die Meta-Analyse zu den 9- bzw. 12-Monatsergebnissen zum Endpunkt Tod jeglicher Ursache zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, allerdings eine Tendenz zugunsten eines DES (Abbildung 29). Dies bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse, in der nur die Daten der Studien mit geringem Verzerrungspotential (Abbildung 30) zusammengefasst wurden. Es liegt keine Heterogenität zwischen den Studien vor.

Die Meta-Analysen zu den 2- und 3-Jahresergebnissen zum Endpunkt Tod jeglicher Ursache zeigen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 31 und Abbildung 32). Eine Tendenz zugunsten eines DES, wie für die 9- bzw. 12-Monatsergebnisse, ist nicht mehr erkennbar. Für die Ergebnisse zu den 2-Jahresdaten liegt keine Heterogenität zwischen den Studien vor, für die 3-Jahresdaten-Analyse ist diese als moderat bis hoch ($I^2 = 53\%$) einzustufen.

Todesfälle kardialer Ursache traten nur in der BELLO- und BASKET-SMALL 2-Studie auf. Die Meta-Analysen zu den 3-Jahresergebnissen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 33). Es liegt keine Heterogenität zwischen den Studien vor.

Tabelle 29: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Mortalität – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	DES Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
BASKET-SMALL 2						
<u>Tod jeglicher Ursache</u>						
12 Monate	382	17 (4,5)	376	9 (2,4)	n. s. ^a	niedrig
24 Monate	382	22 (5,8)	376	17 (4,5)	n. s. ^b	niedrig
36 Monate	382	28 (7,3)	376	27 (7,2)	n. s. ^c	niedrig
<u>Tod kardialer Ursache</u>						
12 Monate	382	12 (3,1)	376	5 (1,3)	0,113 ^d	niedrig
24 Monate	382	14 (3,7)	376	9 (2,4)	n. s. ^e	niedrig
36 Monate	382	17 (4,5)	376	13 (3,5)	n. s. ^f	niedrig
BELLO						
<u>Tod jeglicher Ursache</u>						
6 Monate	90	1 (1,1)	92	1 (1,1)	0,99	niedrig
12 Monate	90	1 (1,1)	92	1 (1,1)	0,99	niedrig
24 Monate	90	1 (1,1)	92	2 (2,2)	0,58	niedrig
36 Monate	90	1 (1,1)	92	5 (5,4)	0,14 ^g	niedrig
<u>Tod kardialer Ursache</u>						
6 Monate	90	0 (0,0)	92	0 (0,0)	-	niedrig
12 Monate	90	0 (0,0)	92	0 (0,0)	-	niedrig
24 Monate	90	0 (0,0)	92	0 (0,0)	-	niedrig
36 Monate	90	1 (1,1)	92	0 (0,0)	0,49 ^h	niedrig
PICCOLETO						
<u>Tod jeglicher Ursache</u>						
9 Monate	28	1 (3,6)	29	1 (3,5)	0,98	hoch
<u>Tod kardialer Ursache</u>						
9 Monate	28	0 (0,0)	29	0 (0,0)	-	hoch
RESTORE SVD China						
<u>Tod jeglicher Ursache</u>						
12 Monate	114	0 (0,0)	114	0 (0,0)	-	niedrig
<u>Tod kardialer Ursache</u>						
12 Monate	114	0 (0,0)	114	0 (0,0)	-	niedrig
a: Hazard Ratio: 1,86 (95 % Konfidenzintervall: 0,83; 4,17) b: Hazard Ratio: 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 0,68; 2,43) c: Hazard Ratio: 1,05 (95 % Konfidenzintervall: 0,62; 1,77) d: Hazard Ratio: 2,33 (95 % Konfidenzintervall: 0,82; 6,62) e: Hazard Ratio: 1,53 (95 % Konfidenzintervall: 0,66; 3,55) f: Hazard Ratio: 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 0,63; 2,66) g: eigene Berechnung (Mantel-Haenszel OR 0,20 [95% Konfidenzintervall: 0,02; 1,71]) h: eigene Berechnung (Mantel-Haenszel OR 3,10 [95% Konfidenzintervall: 0,12; 77,12]) DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; n. s.: nicht signifikant						

Meta-Analysen

Abbildung 29: Tod jeglicher Ursache innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

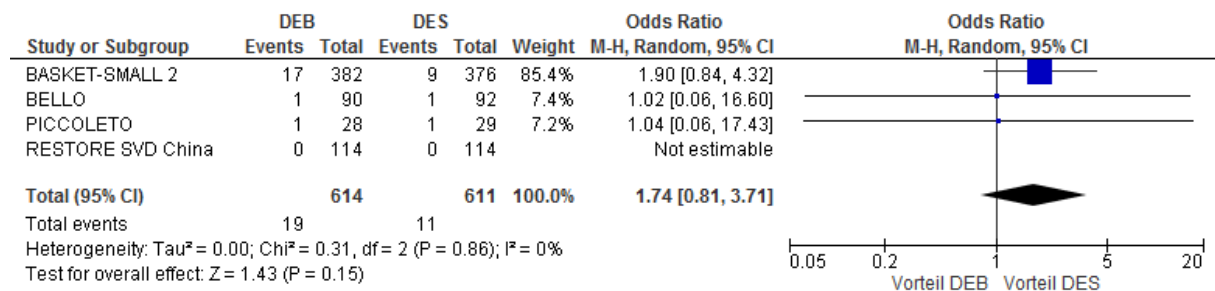


Abbildung 30: Tod jeglicher Ursache innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease), Studien mit geringem Verzerrungspotential

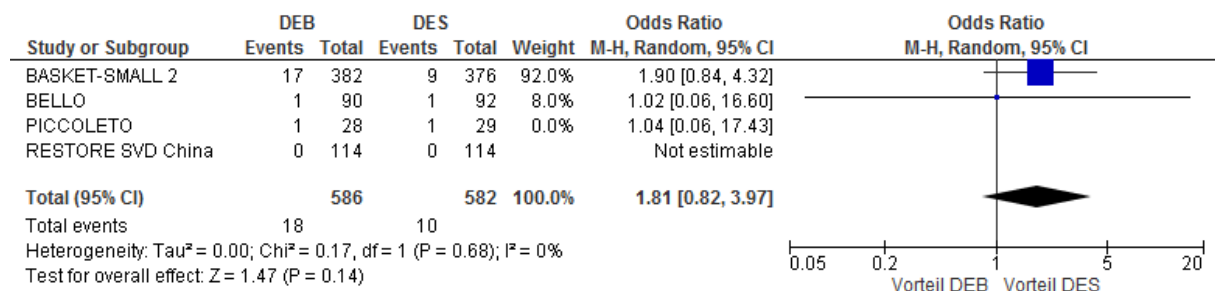


Abbildung 31: Tod jeglicher Ursache innerhalb von 24 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

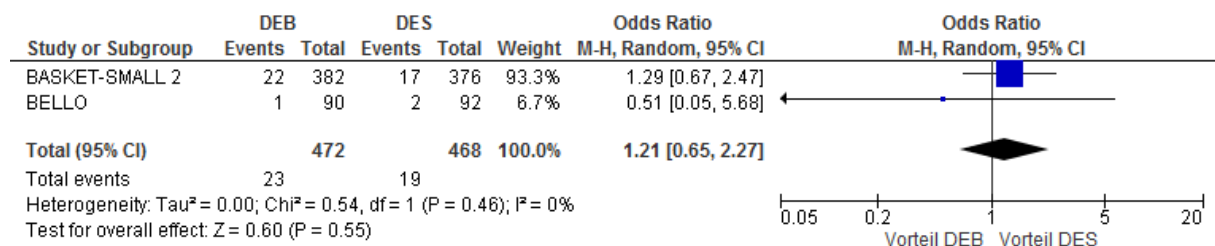


Abbildung 32: Tod jeglicher Ursache innerhalb von 36 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

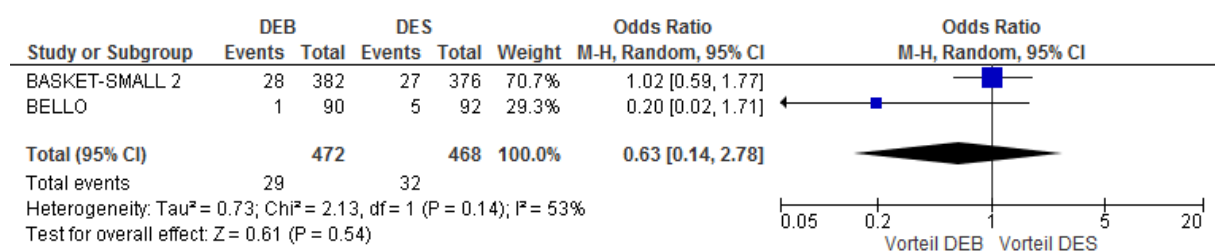
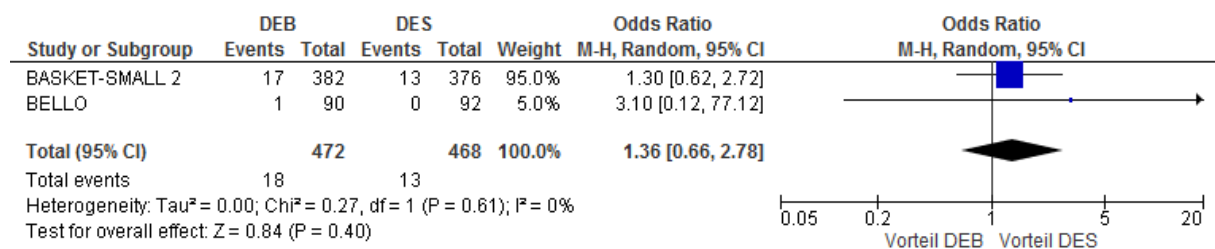


Abbildung 33: Tod kardialer Ursache innerhalb von 36 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)



Subgruppenanalyse

Zu der BELLO-Studie wurde eine Subgruppenanalyse für Diabetiker und Nicht-Diabetiker zu dem Endpunkt „Tod jeglicher Ursache“ durchgeführt. Berichtet wurden die Ergebnisse nach 12 Monaten. Für beide Subgruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einem DEB und einem DES gefunden (Diabetiker: DEB: 2,6 %, DES: 2,8 %, $p = 0,969$; Nicht-Diabetiker: DEB: 0,0 %, DES: 0,0 %). Der Interaktionstest zwischen den beiden Subgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,087$) und weist auf eine geringe Interaktion für diesen Endpunkt hin.

Zusammengefasst ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Mortalität (Tod jeglicher Ursache oder Tod kardialer Ursache).

4.6.3.7 Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE)

Für alle der eingeschlossenen Studien liegen 9- oder 12-Monatsergebnisse zum Endpunkt MACE vor. Von der BELLO- und BASKET-SMALL 2-Studie wurden darüber hinaus 2- und 3-Jahresdaten veröffentlicht. In den Studien wurden verschiedene Definitionen des kombinierten Endpunktes verwendet. Diese unterscheiden sich zwar, sind aber dennoch recht ähnlich. In der RESTORE SVD China-Studie werden 2 kombinierte Endpunkte berichtet, die beide mit den Definitionen von MACE, wie sie in den anderen Studien berichtet werden, vergleichbar sind (*target lesion failure* und *patient-oriented composite endpoint*). Die verwendeten Definitionen sind in Tabelle 30 aufgeführt.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird mit Ausnahme der PICCOLETO-Studie in allen Studien als niedrig eingeschätzt. In der PICCOLETO-Studie ist das Verzerrungspotential aufgrund unzureichender Informationen zu einer verblindeten Endpunktbewertung unklar.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 31 dargestellt.

Die Studien BASKET-SMALL 2 und PICCOLETO stellten die Nichtunterlegenheit eines DEB im Vergleich zu einem DES fest, wobei sich in der PICCOLETO-Studie eine Tendenz zugunsten eines DES mit grenzwertiger statistischer Signifikanz zeigte.

Da nur 2 der eingeschlossenen Studien für diesen Endpunkt auf Nichtunterlegenheit testeten und zudem nähere Informationen dazu in PICCOLETO-Studie fehlen, wurden über alle Studien hinweg keine Meta-Analysen zur Bewertung der Nicht-Unterlegenheit durchgeführt.

Die durchgeführten Meta-Analysen fassen zum einen die 9- oder 12-Monatsergebnisse und zum anderen die 2- sowie 3-Jahresergebnisse zum Endpunkt MACE zusammen.

Die Meta-Analysen wurden einmal mit den in der RESTORE SVD China-Studie berichteten Ergebnissen zum Endpunkt *target lesion failure* (TLF) und zum anderen zum Endpunkt *patient-oriented composite endpoint* (PoCE) durchgeführt.

Die Meta-Analysen zu den 9- bzw. 12-Monatsergebnissen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 34, Abbildung 34 und Abbildung 35). Dies bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse, in der nur die Daten der europäischen Studien zusammengefasst wurden (Abbildung 36). Allerdings liegt eine hohe Heterogenität zwischen den Studien vor ($I^2 = 59 \%$, 56% bzw. 70%).

Die Meta-Analysen zu den 2- und 3-Jahresergebnissen zeigen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 37 und Abbildung 38). Die Heterogenität zwischen den Studien ist moderat bis hoch ($I^2 = 58\%$ bzw. $I^2 = 79\%$).

Tabelle 30: Definitionen des Endpunktes MACE in den eingeschlossenen Studien – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Studie	Definition MACE
BASKET-SMALL 2	Tod kardialer Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder TVR
BELLO	Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI) oder TVR
PICCOLETO	Tod jeglicher Ursache, STEMI-Myokardinfarkt oder TLR
RESTORE SVD China	<i>Target lesion failure (TLF)</i> : Tod kardialer Ursache, Myokardinfarkt Zielgefäß oder Ischämie-bedingte TLR <i>Patient-oriented composite endpoint (PoCE)</i> : Tod jeglicher Ursache, jeglicher Myokardinfarkt oder jegliche Form der Revaskularisation
NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI: ST-Hebungsinfarkt; TLR: Target Lesion Revascularization; TVR: Target Vessel Revascularization	

Tabelle 31: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt MACE – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	DES Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs- spo- tential
BASKET-SMALL 2 <u>MACE</u>						
12 Monate	382	28 (7,3)	376	28 (7,5)	0,918 ^a	niedrig
24 Monate	382	42 (11,0)	376	41 (10,9)	n. s. ^b	niedrig
36 Monate	382	53 (13,9)	376	53 (14,1)	n. s. ^c	niedrig
BELLO <u>MACE</u>						
6 Monate	90	9 (10,0)	92	15 (16,3)	0,21	niedrig
12 Monate	90	11 (12,4)	92	21 (23,1)	0,06	niedrig
24 Monate	90	13 (14,8)	92	23 (25,3)	0,08	niedrig
36 Monate	90	13 (14,4)	92	28 (30,4)	0,015	niedrig
PICCOLETO <u>MACE</u>						
9 Monate	28	10 (35,7)	29	4 (13,8)	0,054	unklar
RESTORE SVD China <u>Target lesion failure</u>						
12 Monate	114	5 (4,4)	114	3 (2,6)	0,72	niedrig
<u>Patient-oriented composite endpoint</u>						
12 Monate	114	11 (9,6)	114	11 (9,6)	1,00	niedrig

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	DEB		DES		p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		
a: Hazard Ratio: 0,97 (95 % Konfidenzintervall: 0,58; 1,64)						
b: Hazard Ratio: 1,01 (95 % Konfidenzintervall: 0,66; 1,56)						
c: Hazard Ratio: 0,99 (95 % Konfidenzintervall: 0,68; 1,45)						
DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; n. s.: nicht signifikant						

Meta-Analysen

Abbildung 34: MACE innerhalb von 9-12 Monaten mit Endpunkt TLF – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

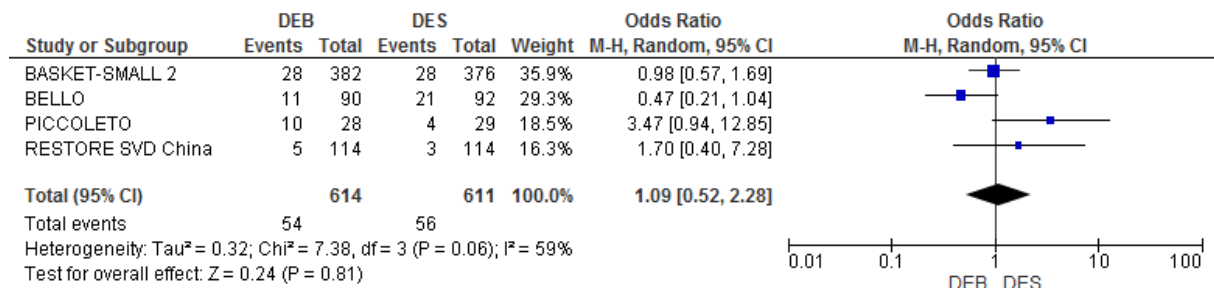


Abbildung 35: MACE innerhalb von 9-12 Monaten mit Endpunkt PoCE – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

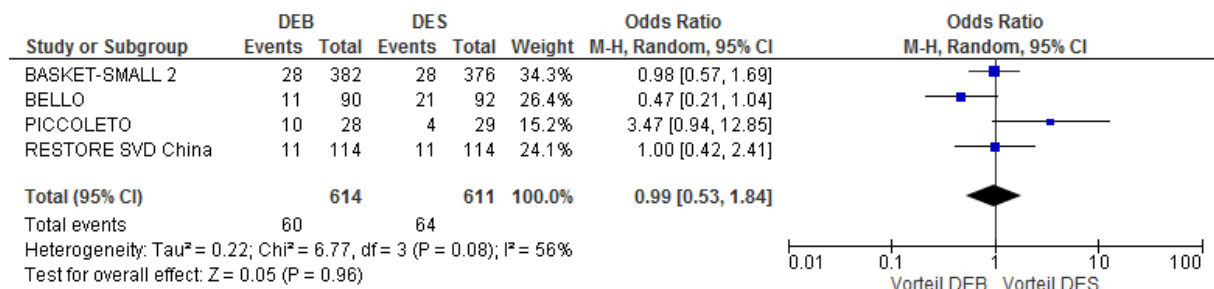


Abbildung 36: MACE innerhalb von 9-12 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease) – europäische Studien

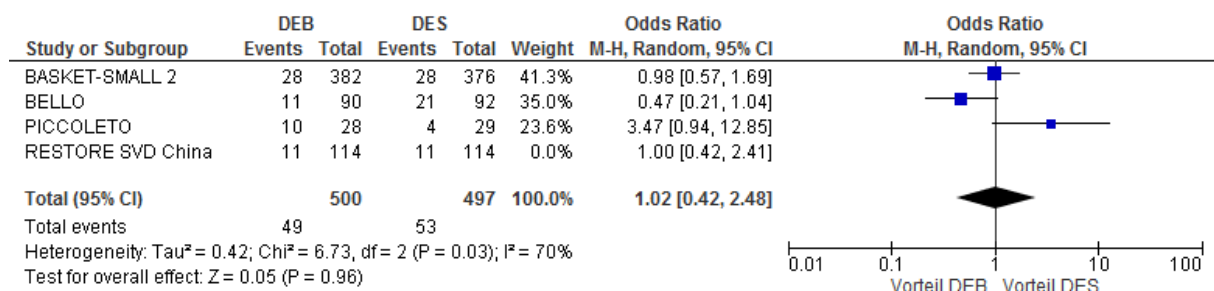


Abbildung 37: MACE innerhalb von 24 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

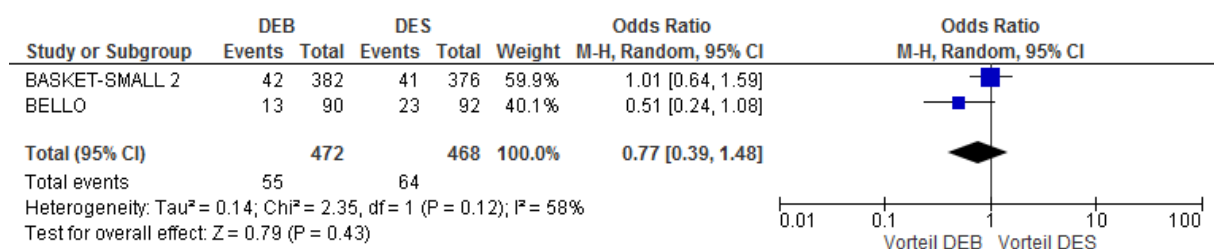
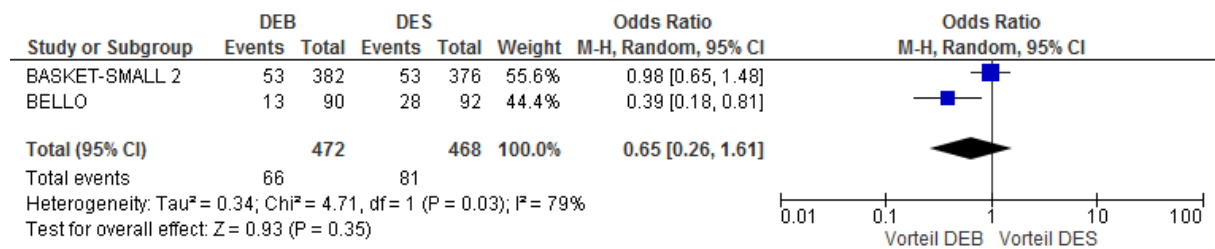


Abbildung 38: MACE innerhalb von 36 Monaten – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Subgruppenanalyse

Zu 2 Studien wurde eine Subgruppenanalyse für Diabetiker und Nicht-Diabetiker zu dem Endpunkt „MACE“ durchgeführt. Berichtet wurden die Ergebnisse nach 12 Monaten. Beide Studien fanden für beide Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einem DEB und einem DES. Die Interaktionstests zwischen den beiden Subgruppen waren statistisch nicht signifikant, wiesen jedoch auf eine Interaktion für diesen Endpunkt hin.

Die Ergebnisse der beiden Studien sind in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Ergebnisse Subgruppenanalyse Diabetes zum Endpunkt MACE – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Studie Follow-up	Diabetiker			Nicht-Diabetiker			p-Wert _{Interaktion}
	DEB-Pat. mit Ereignissen n/N (%)	DES-Pat. mit Ereignissen n/N (%)	p-Wert	DEB-Pat. mit Ereignissen n/N (%)	DES-Pat. mit Ereignissen n/N (%)	p-Wert	
BASKET-SMALL 2 12 Monate	12/122 (10,0)	16/130 (12,0)	n. s. ^a	16/260 (6,0)	12/246 (5,0)	n. s. ^b	0,302
BELLO 12 Monate	5/38 (13,2)	9/36 (25,0)	0,194	6/51 (11,8)	8/56 (14,3)	0,699	0,286
a: Hazard Ratio: 0,83 (95 % Konfidenzintervall: 0,38; 1,81) b: Hazard Ratio: 1,37 (95 % Konfidenzintervall: 0,64; 2,90) DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; n. s.: nicht signifikant							

In der BASKET-SMALL 2-Studie wurden weitere Subgruppenanalysen durchgeführt. Für keine der Subgruppen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine statistisch nicht signifikante, aber deutliche Interaktion zeigte sich für die Subgruppen Akutes Koronarsyndrom und Kein akutes Koronarsyndrom. Die Ergebnisse für die wesentlichen Subgruppen sind in Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 33: 12-Monats-Ergebnisse DEB versus DES nach den Subgruppen Alter, Geschlecht, akutes Koronarsyndrom und Bifurkationsläsion (Small Vessel Disease)

Subgruppe	DEB, n/N	DES, n/N	HR [95% KI]	p-Wert _{Interaktion}
Alter < 75 Jahre	17/278	20/256	0,93 [0,79; 1,10]	0,3595
Alter ≥ 75 Jahre	11/104	8/120	1,06 [0,81; 1,39]	
Frauen	5/87	7/114	1,21 [0,37; 4,01]	0,9127
Männer	23/295	21/262	0,93 [0,52; 1,69]	
Akutes Koronarsyndrom	7/112	12/102	0,49 [0,19; 1,25]	0,0856
Kein akutes Koronarsyndrom	21/270	16/274	1,29 [0,67; 2,47]	
Bifurkationsläsion	2/22	5/29	0,45 [0,08; 2,39]	0,4501
Keine Bifurkationsläsion	26/356	22/333	1,11 [0,63; 1,95]	
DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall				

Zusammengefasst ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts MACE.

4.6.3.8 Schwere Blutungen

In der BASKET-SMALL-2 Studie wird das Auftreten schwerer Blutungen (Definition entsprechend des *Bleeding Academic Research Consortiums*) nach 12, 24 und 36 Monaten berichtet. Das Verzerrungspotential ist als niedrig einzustufen.

Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 34 dargestellt. Nach 24 Monaten zeigte sich ein leichter statistisch signifikanter Vorteil zugunsten eines DEB. Zu den anderen Nachbeobachtungszeiträumen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 34: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt schwere Blutungen – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Follow-Up	DEB (N = 382) Pat. mit Ereignissen, n (%)	DES (N = 376) Pat. mit Ereignissen, n (%)	HR [95 % KI]	Verzerrungs- potential
12 Monate	4 (1,0)	9 (2,4)	0,45 [0,14; 1,46]	niedrig
24 Monate	4 (1,0)	13 (3,5)	0,32 [0,10; 0,97]	niedrig
36 Monate	6 (1,6)	14 (3,7)	0,43 [0,17; 1,13]	niedrig
DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall				

Auf Basis der Ergebnisse dieser einzigen Studie ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Schwere Blutungen.

4.6.3.9 Klinischer Nutzen (net clinical benefit)

In der BASKET-SMALL 2-Studie wird die Rate des klinischen Nutzens (kombinierter Endpunkt aus MACE und schweren Blutungen) nach 12, 24 und 36 Monaten berichtet. Das Verzerrungspotential ist als niedrig einzustufen.

Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 35 dargestellt. Die Raten waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar, zu keinem Nachbeobachtungszeitraum wurde ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.

Tabelle 35: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt klinischer Nutzen – DEB versus DES (Small Vessel Disease)

Follow-Up	DEB (N = 382) Pat. mit Ereignissen, n (%)	DES (N = 376) Pat. mit Ereignissen, n (%)	HR [95 % KI]	Verzerrungs- potential
12 Monate	30 (7,9)	36 (9,6)	0,81 [0,50; 1,32]	niedrig
24 Monate	44 (11,5)	52 (13,8)	0,84 [0,56; 1,25]	niedrig
36 Monate	56 (14,7)	64 (17,0)	0,43 [0,17; 1,13]	niedrig
DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall				

Auf Basis der Ergebnisse dieser einzigen Studie ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Klinischer Nutzen.

4.6.4 Diskussion

Für die Indikation Small Vessel Disease lagen aus 2 Studien (PICCOLETO und RESTORE SVD China) Ergebnisse für bis zu 12 Monaten vor. 2 Studien (BELLO und BASKET-SMALL 2) umfassen einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 3 Jahren. In den Studien wurden wesentliche patientenrelevante Endpunkte berichtet. Es fehlen jedoch Ergebnisse zu den Endpunkten „Linderung einer Angina pectoris Symptomatik“, „Vermeidung einer offenen-chirurgischen Bypass-Operation an den Koronargefäßen“ und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Ergebnisse zeigten zu fast allen Nachbeobachtungszeitpunkten für die betrachteten Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit einem DEB und einem DES. Allerdings stellten für den Endpunkt „MACE“ 2 Studien (BASKET-SMALL 2- und PICCOLETO-Studie) die Nichtunterlegenheit eines DEB gegenüber eines DES nach 9 bzw. 12 Monaten sowie nach 3 Jahren (BASKET-SMALL 2) fest.

Die Meta-Analysen wiesen zum Teil auf eine hohe Heterogenität zwischen den Studien hin (Endpunkte TLR, TVR und MACE). Dies kann u. a. durch Unterschiede in den Studienpopulationen begründet sein. So schloss die BASKET-SMALL 2-Studie als einzige Studie auch Patientinnen und Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt ein. Des Weiteren wurden in der BASKET-SMALL 2- und PICCOLETO-Studie auch Patientinnen und Patienten mit Bifurkationsläsionen eingeschlossen. Insbesondere die Ergebnisse der PICCOLETO-Studie zeigten sich zu den Ergebnissen der anderen Studien zum Teil als deutlich inkonsistent. Dies könnte u. a. auf die, verglichen mit den anderen Studien, hohe Rate an zusätzlichen Implantationen eines BMS aufgrund einer unzureichenden Auflösung der Stenose nach der

Implantation mit einem DEB (34,5 %) oder der Nutzung eines DEB mit einer möglicherweise zu niedrig konzentrierten Paclitaxel-Beschichtung [49] zurückzuführen sein. Die Interpretation der statistischen Heterogenität anhand des I^2 -Maßes bei Vorliegen nur weniger Studien ist allerdings mit erheblicher Unsicherheit verbunden [6].

Für die Subgruppenanalyse Diabetiker/Nicht-Diabetiker lagen lediglich Ergebnisse aus 1 bzw. 2 Studien vor. Obwohl keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Subgruppen gefunden wurden, weisen die Ergebnisse doch auf zum Teil deutliche Interaktionen zwischen den Subgruppen hin.

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse sind weitestgehend konsistent mit den Ergebnissen zweier Meta-Analysen, die 3 der ebenfalls hier betrachteten RCTs (BASKET-SMALL 2, BELLO und PICCOLETO) sowie zusätzlich 2 bzw. 3 Beobachtungsstudien einschlossen [50, 51]. Die Metanalyse von Li et al. (2019) stellte unter Einbezug der Beobachtungsstudien einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten eines DEB bezogen auf den Endpunkt „Myokardinfarkt“ fest. Dieser Vorteil war bei der alleinigen Analyse der RCTs nicht mehr signifikant.

Abwägung von Nutzen und Schaden

In der Gesamtschau ergeben sich bei Small Vessel Disease keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES. Für die Einschätzung einer möglichen Nichtunterlegenheit eines DEB verglichen mit einem DES ist die Studienlage nicht ausreichend. Die Verwendung eines DEB kann als Alternative zu einem DES betrachtet werden, wenn die Einlage eines solchen begründet vermieden werden soll.

4.7 Small Vessel Disease – DEB versus POBA

Für die Indikation Small Vessel Disease wurde eine RCT (Funatsu 2017) zum Vergleich DEB versus POBA mit 135 Patientinnen und Patienten (93 DEB, 42 POBA) eingeschlossen.

4.7.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studie

Bei der Studie Funatsu 2017 [24] handelt es sich um eine multizentrische Studie aus Japan. Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhielten einen Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter (SeQuent Please), die der Kontrollgruppe einen POBA. Der Beobachtungszeitraum betrug 6 Monate.

Der primäre Endpunkt der Studie war *Target Vessel Failure*, definiert als Tod kardialer Ursache oder Myokardinfarkt im Bereich des Zielgefäßes. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren TLR, Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Bypassoperation und Stent Thrombose. Die Entscheidung für eine TLR erfolgte bei einer Restenosierung mit $\geq 50\%$ igen Verengung des Koronardurchmessers und Vorliegen von Symptomen oder einer Ischämie oder bei einer Restenosierung mit $\geq 70\%$ igen Verengung des Koronardurchmessers (unabhängig von Symptomen oder Vorliegen einer Ischämie).

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer stabilen oder instabilen Angina pectoris oder asymptomatischen Ischämie. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt in den vergangenen 72 Stunden. Die Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen waren weitestgehend ausgeglichen. Der Anteil an Diabetikern war in der DEB-Gruppe allerdings höher als in der POBA-Gruppe. Dagegen war der Anteil von Studienteilnehmerinnen

und -teilnehmern mit Hypercholesterinämie/Dyslipidämie in der POBA-Gruppe erhöht. In Tabelle 36 werden die wesentlichen Charakteristika der in den Studien untersuchten Populationen dargelegt.

Tabelle 36: Charakteristika der Studienpopulation - DEB versus POBA (Small Vessel Disease)

	DEB (N = 92)	POBA (N = 41)	p-Wert
Alter [Jahre], MW (SD)	68 (10)	69 (11)	0,60
Frauen, n (%)	20 (22)	13 (32)	0,28
Diabetes, n (%)	44 (48)	13 (32)	0,09
Hypertension, n (%)	77 (84)	30 (73)	0,16
Hypercholesterinämie/ Dyslipidämie, n (%)	68 (74)	36 (88)	0,11
Raucher (derzeit oder früher), n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
Klinisches Bild	k. A.	k. A.	k. A.
Stumme Ischämie/stabile Angina pectoris, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
Instabile Angina pectoris, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
DEB: Drug Eluting Balloon; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty; IQR: Interquartilbereich; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung			

4.7.2 Bewertung des Verzerrungspotentials

Eine Übersicht über das Verzerrungspotential bezogen auf die einzelnen Domänen des Cochrane RoB 1 Tools gibt Tabelle 37. Unterschiede in der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezogen auf die Domänen 4 und 5 („Verblindung der Endpunkterhebung“ und „unvollständige Daten zu Endpunkten“). Eine ausführliche Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene findet sich in Abschnitt 8.4.

Das Studienpersonal war nicht verblindet. Es ist unklar, ob die Studienteilnehmer verblindet waren. Das Verzerrungspotential auf Studienebene (Domänen 1, 2, 6 und 7) wird als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 37: Verzerrungspotential – DEB versus POBA (Small Vessel Disease)

Domäne Studie	(1) Generierung der Randomisierungssequenz	(2) Verdeckte Gruppenzuteilung (Concealment)	(3) Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal ^a	(4) Verblindung der Endpunkterhebung	(5) Unvollständige Daten zu Endpunkten	(6) Selektives Berichten zu Endpunkten	(7) Andere Ursachen für Bias
Funatsu 2017	niedrig	niedrig	hoch	unklar ^b / hoch ^c	niedrig	unklar ^d	niedrig

a: nicht für Gesamtbewertung berücksichtigt
b: Endpunkt TLR (unabhängiges verblindetes Referenzlabor, keine Angaben zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte)
c: Endpunkte TVF, Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, koronare Bypassoperation, Stent Thrombose (keine Angaben zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte)
d: im Studienregistereintrag sind die Endpunkte MACE und „Clinical Success“ aufgeführt, in der Studienpublikation werden diese nicht berichtet
TLR: Target Lesion Revascularization; TVF: Target Vessel Failure

4.7.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird aufgrund der fehlenden Angaben zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte mit Ausnahme des Endpunktes TLR als hoch eingestuft

Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten sind in Tabelle 38 dargestellt.

Nach 6 Monaten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Endpunkte TVF und TLR gefunden. Die Ereignisse Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, koronare Bypassoperation oder Stent Thrombose traten in keiner Behandlungsgruppe auf.

Tabelle 38: Ergebnisse der Einzelstudie zu patientenrelevanten Endpunkten – DEB versus POBA (Small Vessel Disease)

Endpunkt	DEB (N = 88)	POBA (N = 39)	p-Wert	Verzerrungspotential
	Pat. mit Ereignissen nach 6 Monaten, n (%)	Pat. mit Ereignissen nach 6 Monaten, n (%)		
TLR	2 (2,3)	4 (10,3)	0,07	unklar
TVF	3 (3,4)	4 (10,3)	0,20	hoch
Tod jeglicher Ursache	0 (0,0)	0 (0,0)	-	hoch
Myokardinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	-	hoch
Koronare Bypassoperation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	hoch
Stent Thrombose	0 (0,0)	0 (0,0)	-	hoch

DEB: Drug Eluting Balloon; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty; TLR: Target Lesion Revascularization; TVF: Target Vessel Failure

Zusammengefasst ergeben sich auf Basis der Ergebnisse dieser einzigen Studie keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für einen der berichteten Endpunkte für eine der Behandlungsgruppen.

4.7.4 Diskussion

Die Ergebnisse zu dem Vergleich DEB versus POBA bei Small Vessel Disease basieren lediglich auf einer Studie mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten. Das Verzerrungspotential ist darüber hinaus für die meisten der berichteten Endpunkte als hoch einzuschätzen.

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Endpunkte TVF und TLR gefunden. Allerdings ist eine Tendenz zugunsten eines DEB erkennbar. In keiner Gruppe traten Todesfälle oder schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse auf, was auch auf den kurzen Nachbeobachtungszeitraum zurückgeführt werden kann. Insgesamt ist die Studienlage nicht ausreichend, um Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden eines DEB gegenüber einem POBA bei Small Vessel Disease feststellen zu können. Für die Bewertung von Nutzen und Schaden eines DEB sind weitere qualitativ hochwertige Studien mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer notwendig.

Abwägung von Nutzen und Schaden

In der Gesamtschau ergeben sich bei Small Vessel Disease keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA.

4.8 De-novo Läsionen größerer Koronargefäße – DEB versus DES

Für die Indikation de-novo-Läsion größerer Koronargefäße wurde eine RCT (Nishiyama 2016) zum Vergleich DEB versus DES mit 60 Patientinnen und Patienten (30 DEB, 30 DES) eingeschlossen.

4.8.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Bei der Studie Nishiyama 2016 [25] handelt es sich um eine monozentrische Studie aus Japan. Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhielten einen Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter (SeQuent Please), die der Kontrollgruppe einen Everolimus-beschichteten Stent, d. h. einen Stent 2. Generation. Der Beobachtungszeitraum betrug 8 Monate. Als patientenrelevanter Endpunkt wurde TLR untersucht. Des Weiteren wurden Ergebnisse zu Mortalität, schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen (u. a. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, koronare Bypassoperation, schwere Arrhythmien und Schlaganfall) sowie zu Stent Thrombose berichtet, wobei Informationen zu den Definitionen der einzelnen Endpunkte fehlen.

Die Entscheidung für eine TLR erfolgte bei einer $\geq 75\%$ igen Verengung des Koronardurchmessers und/oder Vorliegen von Symptomen einer Ischämie.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Koronarerkrankung. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer Restenose. In Tabelle 39 werden die wesentlichen Charakteristika der in den Studien untersuchten Populationen dargelegt.

Die Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen waren weitestgehend ausgeglichen. Der Anteil an Hypertonikern war in der DEB-Gruppe allerdings niedriger als in der DES-Gruppe.

Tabelle 39: Charakteristika der Studienpopulation – DEB versus DES (de-novo Läsionen größere Koronargefäße)

	DEB (N = 30)	DES (N = 30)	p-Wert
Alter [Jahre], MW (SD)	67,30 (11,12)	70,63 (8,97)	0,206
Frauen, n (%)	10 (33,3)	6 (20,0)	0,243
Diabetes, n (%)	12 (40,0)	13 (43,3)	0,793
Hypertension, n (%)	23 (76,7)	27 (90,0)	0,166
Hypercholesterinämie/ Dyslipidämie, n (%)	24 (80,0)	23 (76,7)	0,754
Raucher (derzeit oder früher), n (%)	17 (56,7)	19 (63,3)	0,598
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
Klinisches Bild			
Stumme Ischämie/stabile Angina pectoris, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
Instabile Angina pectoris, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; IQR: Interquartilbereich; k. A.: keine Angabe; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI: ST-Hebungsinfarkt, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung			

4.8.2 Bewertung des Verzerrungspotentials

Eine Übersicht über das Verzerrungspotential bezogen auf die einzelnen Domänen des Cochrane RoB 1 Tools gibt Tabelle 40. Unterschiede in der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezogen auf die Domänen 4 und 5 („Verblindung der Endpunkterhebung“ und „unvollständige Daten zu Endpunkten“). Eine ausführliche Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene findet sich in Abschnitt 8.4.

Die Teilnehmerinnen/Teilnehmer und das Studienpersonal waren nicht verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist aufgrund fehlender Angaben zum Concealment als hoch einzuschätzen. Damit ergibt sich auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential für alle Endpunkte.

Tabelle 40: Verzerrungspotential – DEB versus POBA (Small Vessel Disease)

Domäne Studie	Generierung der Randomisierungssequenz	Verdeckte Gruppenzuteilung (Concealment)	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal ^a	Verblindung der Endpunkterhebung	Unvollständige Daten zu Endpunkten	Selektives Berichten zu Endpunkten	Andere Ursachen für Bias
Nishiyama 2016	niedrig	hoch ^b	hoch	unklar ^c / hoch ^d	niedrig	unklar ^e	niedrig
a: nicht für Gesamtbewertung berücksichtigt b: nicht berichtet c: Endpunkt TLR (verblindete Auswertung angiografischer Befunde, keine Angaben zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte) d: alle anderen Endpunkte (keine Angaben zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte) e: kein Studienprotokoll oder Studienregistrierung TLR: Target Lesion Revascularization							

4.8.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Nach 8 Monaten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf den Endpunkt TLR gefunden. Im Rahmen der ITT-Analyse betrug die TLR-Rate in der DEB-Gruppe 0 % und in der DES-Gruppe 6,7 % (2/30) ($p = 0,130$). Todesfälle jeglicher Ursache, schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse oder Stent Thrombosen traten in keiner Behandlungsgruppe auf.

Zusammengefasst ergeben sich auf Basis der Ergebnisse dieser einzigen Studie keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der Behandlungsgruppen.

4.8.4 Diskussion

Die Ergebnisse zu dem Vergleich DEB versus DES bei de-novo-Läsionen basieren lediglich auf einer Studie mit relativ geringer Fallzahl und einem Nachbeobachtungszeitraum von 8 Monaten. Das Verzerrungspotential ist darüber hinaus sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene als hoch einzuschätzen.

Es wurden kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunktes TLR gefunden. In keiner Gruppe traten Todesfälle oder schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse auf, was auch auf den kurzen Nachbeobachtungszeitraum zurückgeführt werden kann. Insgesamt ist die Studienlage nicht ausreichend, um Hinweise zur Wirksamkeit und Sicherheit eines DEB gegenüber eines DES bei de-novo-Läsionen ableiten zu können. Für die Bewertung von Nutzen und Schaden eines DEB sind weitere qualitativ hochwertige Studien mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer notwendig.

Abwägung von Nutzen und Schaden

In der Gesamtschau ergeben sich bei de-novo Läsionen größerer Koronargefäße keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES.

4.9 Akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt) – DEB versus DES

Für die Indikation Myokardinfarkt wurden 3 randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) mit insgesamt 349 Patientinnen und Patienten (205 DEB, 144 DES) eingeschlossen.

4.9.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Bei 1 der eingeschlossenen Studien handelt es sich um eine multizentrische Studie aus Deutschland (PEPCAD NSTEMI) [27]. Eine Studie wurde in Kroatien (Gobic 2017) [26] und eine in den Niederlanden (REVELATION) [26] durchgeführt. In allen Studien erhielten die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe einen Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter. In der deutschen Studie wurde in der ersten Studienphase ein BMS als Kontrolle eingesetzt, später ein DES der „Limus“-Gruppe (neue Generation). In der Studie Gobic 2017 wurde als Kontrolle ein Sirolimus-beschichteter Stent eingesetzt und in der REVELATION-Studie entweder ein Sirolimus- oder ein Everolimus-Stent. Eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien findet sich in Tabelle 41.

In die PEPCAD NSTEMI-Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einem NSTEMI-Myokardinfarkt eingeschlossen, in die anderen beiden Studien Patientinnen und Patienten mit einem STEMI-Myokardinfarkt.

Die PEPCAD NSTEMI-Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie bezogen auf den primären Endpunkt (*Target Lesion Failure*) konzipiert. Die Ergebnisse beziehen sich allerdings nur auf den Vergleich DEB versus Stent (BMS oder DES).

Bei der REVELATION-Studie wurde ebenfalls auf Nicht-Unterlegenheit getestet, allerdings lediglich bezogen auf einen nicht patientenrelevanten Endpunkt (*Fractional flow reserve*).

In allen Studien wurde Patientinnen und Patienten der DEB-Gruppe, im Falle einer unzureichenden Auflösung der Stenose, direkt nach der Implantation eines DEB ergänzend im Rahmen eines sogenannten Bailout-Stentings ein BMS eingesetzt. In der REVELATION-Studie erfolgte darüber hinaus bei Patientinnen und Patienten mit einer Koronardissektion vom Typ C oder höher eine zusätzliche Implantation mit einem BMS. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die zusätzlich einen Stent erhielten betrug 7,3 % in der Studie Gobic 2017 und 16,7 % in der REVELATION-Studie. In der PEPCAD NSTEMI-Studie finden sich dazu inkonsistente Angaben. Die Patientinnen und Patienten mit einem zusätzlichen BMS wurden in der Studie Gobic 2017 von der weiteren Analyse ausgeschlossen. In der REVELATION-Studie erhielt 1 Patientin/Patient der DEB-Gruppe einen DES aufgrund fehlender Verfügbarkeit eines passenden DEB.

Die Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien waren weitestgehend ausgeglichen. In der PEPCAD NSTEMI-Studie wurden deutlich mehr Diabetikerinnen/Diabetiker sowie Patientinnen und Patienten mit einer Hypertension und einer Hypercholesterinämie eingeschlossen als in den anderen beiden Studien. In Tabelle 42 werden die wesentlichen Charakteristika der in den Studien untersuchten Populationen dargelegt.

Tabelle 41: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien – DEB versus DES (Myokardinfarkt)

Studie	Anzahl Zentren, Land	Anzahl Patienten randomisiert (Läsionen), n	Intervention	Kontrolle	Follow-up	Patientenrelevante Endpunkte
Gobic 2017	1 Zentrum Kroatien	Gesamt: 78 (k. A.) Intervention: 41 (k. A.) Kontrolle: 37 (k. A.)	Paclitaxel-Eluting Balloon (SeQuent Please)	Sirolimus-Eluting Stent (Biomime)	6 Monate	- schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE): kombinierter Endpunkt aus Tod kardialer Ursache, wiederholter Myokardinfarkt, TLR oder Stent Thrombose - Tod kardialer Ursache
REVELATION	1 Zentrum Niederlande	Gesamt: 120 (k. A.) Intervention: 60 (k. A.) Kontrolle: 60 (k. A.)	Paclitaxel-Eluting Balloon (Pantera Lux)	Sirolimus- oder Everolimus-Stent (Orsiro oder Xience)	9 Monate	- schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE): kombinierter Endpunkt aus Tod kardialer Ursache, wiederkehrender Myokardinfarkt, TLR - Tod jeglicher Ursache - Tod kardialer Ursache - Myokardinfarkt - TLR - schwere Blutungen - Stent Thrombose (geplant, nicht berichtet)
PEPCAD NSTEMI	5 Zentren Deutschland	Gesamt: 210 (243) Intervention: 104 (123) Kontrolle: 106 (120): 59 BMS, 47 DES	Paclitaxel-Eluting Balloon (SeQuent Please)	BMS, später "Limus"-Stent	9 Monate	- <i>Target lesion failure</i>: kombinierter Endpunkt aus Tod unklarer oder kardialer Ursache, Myokardinfarkt oder TLR (primärer Endpunkt) - schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE): kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, TLR, Schlaganfall oder perkutane Koronarintervention an anderen Gefäßen - Tod jeglicher Ursache - Tod kardialer Ursache

Studie	Anzahl Zentren, Land	Anzahl Patienten randomisiert (Läsionen), n	Intervention	Kontrolle	Follow-up	Patientenrelevante Endpunkte
						- Tod nicht-kardialer Ursache - Tod unklarer Ursache - Myokardinfarkt - Stent Thrombose - TLR
BMS: Bare Metal Stent; k. A.: keine Angabe; TLR: Target Lesion Revascularization						

Tabelle 42: Charakteristika der Studienpopulationen – DEB versus DES (Myokardinfarkt)

	Gobic 2017		PEPCAD NSTEMI		REVELATION	
	DEB (N = 41)	DES (N = 37)	DEB (N = 104)	DES/BMS (N = 106)	DEB (N = 60)	DES (N = 60)
Alter [Jahre], MW (SD)	57,2 (13,1)	54,3 (10,6)	66,0 (11,4)	67,0 (13,1)	57,4 (9,2)	57,3 (8,3)
Frauen, n (%)	12 (29,3)	10 (27,0)	35 (33,7)	34 (32,1)	8 (13,3)	8 (13,3)
Diabetes, n (%)	2 (4,9)	4 (10,8)	28 (26,9)	38 (35,8)	8 (13,3)	4 (6,7)
Hypertension, n (%)	13 (31,7)	13 (35,1)	82 (78,7)	93 (87,7)	18 (30,0)	19 (31,7)
Hypercholesterin- ämie/Dyslipidämie, n (%)	4 (9,8) ^a	7 (18,9)	52 (50,0)	48 (45,3)	10 (16,7)	8 (13,3)
Raucher, n (%)	18 (43,9) ^b	21 (56,8) ^b				
derzeit	k. A.	k. A.	35 (33,7)	43 (40,6)	28 (46,7)	24 (40,0)
früher	k. A.	k. A.	25 (24,0)	25 (23,6)	8 (13,3)	6 (10,0)
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	k. A.	k. A.	20 (19,2)	17 (16,0)	k. A.	k. A.
Frühere perkutane koronare Angioplastie, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2 (3,3)	0 (0,0)
Frühere koronare Bypass-Operation, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0,0)	0 (0,0)
Mehrf Gefäßer- krankung, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: neu berechnet b: unklar, ob derzeit oder früher BMS: Bare Metal Stent; DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung						

4.9.2 Bewertung des Verzerrungspotentials

Eine Übersicht über das Verzerrungspotential bezogen auf die einzelnen Domänen des Cochrane RoB 1 Tools gibt Tabelle 43. Unterschiede in der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezogen auf die Domänen 4 und 5 („Verblindung der Endpunkterhebung“ und „unvollständige Daten zu Endpunkten“). Eine ausführliche Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene findet sich in Abschnitt 8.4.

Tabelle 43: Verzerrungspotential – DEB versus DES (Myokardinfarkt)

Domäne Studie	(1) Generierung der Randomisierungssequenz	(2) Verdeckte Gruppenzuteilung (Concealment)	(3) Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal ^a	(4) Verblindung der Endpunkterhebung	(5) Unvollständige Daten zu Endpunkten	(6) Selektives Berichten zu Endpunkten	(7) Andere Ursachen für Bias
Gobic 2017	niedrig	hoch ^b	hoch	hoch ^c	hoch ^d	unklar ^e	niedrig ^f
PEPCAD NSTEMI	unklar ^b	hoch ^b	hoch	hoch ^g	hoch ^h	niedrig	niedrig ^f
REVELATION	niedrig	niedrig	hoch	hoch ⁱ	niedrig/ hoch ^j	niedrig	niedrig ^f

a: nicht für Gesamtbewertung auf Studienebene berücksichtigt
b: nicht berichtet
c: Endpunkte MACE und Mortalität (keine Angaben zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte)
d: PP-Analyse, 3 Patientinnen und Patienten in der DEB-Gruppe (7,3 %) wurden wegen zusätzlicher Stent-Implantation von der Analyse ausgeschlossen
e: kein Studienprotokoll, keine Studienregistrierung
f: TLR nicht definiert, keine Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR
g: laut Studienregistrierung Verblindung des "Outcomes Accessors", keine Angaben zur Bewertung angiographischer Endpunkte sowie zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte in der publizierten Studie
h: Ergebnisse aus PP-/As treated Analyse (85/104 randomisierten Patientinnen und Patienten DEB-Gruppe, 51 statt 47 randomisierte Patientinnen und Patienten DES-Gruppe), Patientenfluss unklar
i: laut Studienregistrierung verblindete Analysen, keine Angaben zur Bewertung angiographischer Endpunkte sowie zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte in der publizierten Studie
j: für die Endpunkte TLR, Myokardinfarkt und MACE (Ergebnisse aus PP-Analyse; der Nichtberücksichtigungsanteil an Patientinnen und Patienten betrug 3,3 % in der DEB- und 10 % in der DES-Gruppe)
ITT: Intention to treat; TLR: Target Lesion Revascularization; PP: per Protocol

In keiner Studie finden sich Angaben zu der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal.

Mit Ausnahme der REVELATION-Studie wird das Verzerrungspotential auf Studienebene (Domänen 1, 2, 6 und 7) aufgrund fehlender Angaben zum Concealment als hoch eingeschätzt. Da in allen Studien Angaben zur Bewertung angiographischer Befunde und/oder zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte fehlen, wird das Verzerrungspotential für alle in den Studien berichteten Endpunkten als hoch eingestuft.

4.9.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Aufgrund der hohen klinischen Heterogenität zwischen den Studien, verbunden mit einer geringen Anzahl an eingeschlossen Studien, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Für die PEPCAD NSTEMI-Studie wurden ausschließlich die Ergebnisse zum Vergleich DEB versus DES berücksichtigt. Für diesen Vergleich wurden allerdings nur die Ergebnisse der Per Protocol- bzw. As Treated-Analyse berichtet.

4.9.3.1 Revaskularisation im Bereich der Zielläsion (TLR)

Für 2 der eingeschlossenen Studien (PEPCAD NSTEMI und REVELATION) liegen 9-Monatsergebnisse zum Endpunkt TLR vor. In beiden Studien wurde eine TLR nicht näher definiert. Ebenso fehlen Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine Revaskularisation im Bereich der Zielläsion.

Bedingt durch das hohe Verzerrungspotential auf Studienebene für die PEPCAD NSTEMI-Studie wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus wird auch das Verzerrungspotential der REVELATION-Studie aufgrund fehlender Angaben zur Bewertung angiographischer Endpunkte sowie zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 44 dargestellt.

In beiden Studien wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt, wobei nur maximal 2 Ereignisse pro Behandlungsgruppe berichtet wurden.

Tabelle 44: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt TLR – DEB versus DES (Myokardinfarkt)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	DES Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs- spo- tential
PEPCAD NSTEMI <u>TLR</u> 9 Monate	85	1 (1,2)	51	0 (0,0)	0,71 ^a	hoch
REVELATION <u>TLR</u> 9 Monate	58	2 (3,4)	54	1 (1,9)	1,00	hoch
a: eigene Berechnung (Mantel-Haenszel OR 1,83 [95 % Konfidenzintervall: 0,07; 45,73]) DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; TLR: Target Lesion Revascularization						

Zusammengefasst ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts TLR, sowohl für NSTEMI- als auch für STEMI-Patientinnen und -Patienten.

4.9.3.2 Myokardinfarkt

Für 2 der eingeschlossenen Studien (PEPCAD NSTEMI und REVELATION) liegen 9-Monatsergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt vor.

Bedingt durch das hohe Verzerrungspotential auf Studienebene für die PEPCAD NSTEMI-Studie wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus wird auch das Verzerrungspotential der REVELATION-Studie aufgrund fehlender Angaben zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte als hoch eingeschätzt.

In der REVELATION-Studie trat in keiner Behandlungsgruppe im Beobachtungszeitraum ein erneuter Myokardinfarkt auf. In der PEPCAD NSTEMI-Studie trat in der DEB-Gruppe kein Myokardinfarkt auf, in der DES-Gruppe einer (1/51, 2 %).

Zusammengefasst ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Myokardinfarkt, sowohl für NSTEMI- als auch für STEMI-Patientinnen und -Patienten.

4.9.3.3 Stent Thrombose

In der PEPCAD NSTEMI-Studie wird das Auftreten einer Stent Thrombose nach 9 Monaten berichtet.

Bedingt durch das hohe Verzerrungspotential auf Studienebene für die PEPCAD NSTEMI-Studie wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt.

Lediglich in der DES-Gruppe trat 1 Ereignis auf (1/51, 2 %).

Auf Basis der Ergebnisse dieser einzigen Studie ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Stent Thrombose.

4.9.3.4 Mortalität

Für alle der eingeschlossenen Studien liegen 6- oder 9-Monatsergebnisse zum Endpunkt Mortalität vor.

Bedingt durch das hohe Verzerrungspotential auf Studienebene für die Studie Gobic 2017 und PEPCAD NSTEMI-Studie wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus wird auch das Verzerrungspotential der REVELATION-Studie aufgrund fehlender Angaben zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte als hoch eingeschätzt.

In der Gobic 2017-Studie und REVELATION-Studie traten im Beobachtungszeitraum in keiner Behandlungsgruppe Todesfälle auf. In der PEPCAD NSTEMI-Studie wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nach 9 Monaten gefunden.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 45 dargestellt.

Tabelle 45: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt Mortalität – DEB versus DES (Myokardinfarkt)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	DES Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs- spo- tential
Gobic 2017						
<u>Tod jeglicher Ursache</u>						
6 Monate	38	0 (0,0)	37	0 (0,0)	-	hoch
<u>Tod kardialer Ursache</u>						
6 Monate	38	0 (0,0)	37	0 (0,0)	-	hoch
PEPCAD NSTEMI						
<u>Tod jeglicher Ursache</u>						
9 Monate	85	4 (4,7)	51	4 (7,8)	0,76 ^a	hoch
<u>Tod kardialer Ursache</u>						
9 Monate	85	3 (3,5)	51	3 (5,9)	0,52 ^b	Hoch

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	DEB		DES		p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)			
<u>Tod nicht-kardialer Ursache</u>						
9 Monate	85	1 (1,2)	51	1 (2,0)	0,72 ^c	hoch
<u>Tod unklarer Ursache</u>						
9 Monate	85	0 (0,0)	51	3 (6,0)	0,10 ^d	hoch
REVELATION						
<u>Tod jeglicher Ursache</u>						
9 Monate	60	0 (0,0)	60	0 (0,0)	-	hoch
<u>Tod kardialer Ursache</u>						
9 Monate	60	0 (0,0)	60	0 (0,0)	-	hoch
a: eigene Berechnung (Mantel-Haenszel OR 0,79 [95 % Konfidenzintervall: 0,17; 3,68]) b: eigene Berechnung (Mantel-Haenszel OR 0,59 [95 % Konfidenzintervall: 0,11; 3,02]) c: eigene Berechnung (Mantel-Haenszel OR 0,60 [95 % Konfidenzintervall: 0,04; 9,73]) d: eigene Berechnung (Mantel-Haenszel OR 0,08 [95 % Konfidenzintervall: 0,00; 1,60]) DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent						

Zusammengefasst ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Mortalität, sowohl für NSTEMI- als auch für STEMI-Patientinnen und -Patienten.

4.9.3.5 Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE)

Für alle der eingeschlossenen Studien liegen 6- oder 9-Monatsergebnisse zum Endpunkt MACE vor.

Bedingt durch das hohe Verzerrungspotential auf Studienebene für die Studie Gobic 2017 und PEPCAD NSTEMI-Studie wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus wird auch das Verzerrungspotential der REVELATION-Studie aufgrund fehlender Angaben zur Bewertung angiographischer Endpunkte sowie zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte als hoch eingeschätzt.

In den Studien wurden verschiedene Definitionen des kombinierten Endpunktes verwendet. Die Definitionen sind zum Teil ähnlich. In der PEPCAD NSTEMI-Studie wird neben dem Endpunkt MACE der Endpunkt *target lesion failure* (TLF) berichtet, dessen Definition am ehesten den MACE-Definitionen in den anderen beiden Studien ähnelt. Die verwendeten Definitionen sind in Tabelle 46 aufgeführt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind in Tabelle 47 dargestellt.

In keiner Studie wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden.

Tabelle 46: Definitionen des Endpunktes MACE in den eingeschlossenen Studien – DEB versus DES (Myokardinfarkt)

Studie	Definition MACE
Gobic 2017	Tod kardialer Ursache, wiederholter Myokardinfarkt, TLR oder Stent Thrombose
PEPCAD NSTEMI	<i>Target lesion failure (TLF)</i> : Tod unklarer oder kardialer Ursache, Myokardinfarkt oder TLR <i>MACE</i> : Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, TLR, Schlaganfall oder perkutane Koronarintervention an anderen Gefäßen
REVELATION	Tod kardialer Ursache, wiederkehrender Myokardinfarkt oder TLR
TLR: Target Lesion Revascularization; TVR: Target Vessel Revascularization	

Tabelle 47: Ergebnisse der Einzelstudien zum Endpunkt MACE – DEB versus DES (Myokardinfarkt)

Studie Endpunkt Follow-up-Zeitpunkt	N	DEB Patienten mit Ereignissen n (%)	N	DES Patienten mit Ereignissen n (%)	p-Wert	Verzer- rungs-po- tential
GOBIC 2017 <u>MACE</u> 6 Monate	38	0 (0,0)	37	2 (5,4)	0,24	hoch
PEPCAD NSTEMI <u>MACE</u> 9 Monate	85	5 (5,9)	51	6 (11,8)	0,23 ^a	hoch
<u>Target lesion failure</u> 9 Monate	85	4 (4,7)	51	3 (5,9)	0,76 ^b	hoch
REVELATION <u>MACE</u> 9 Monate	58	2 (3,4)	54	1 (1,9)	1,00	hoch
a: eigene Berechnung (Mantel-Haenszel OR 0,47 [95 % Konfidenzintervall: 0,14; 1,62]) b: eigene Berechnung (Mantel-Haenszel OR 0,79 [95 % Konfidenzintervall: 0,17; 3,68]) DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent						

Zusammengefasst ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Mortalität, sowohl für NSTEMI- als auch für STEMI-Patientinnen und -Patienten.

4.9.3.6 Schlaganfall

In der PEPCAD NSTEMI-Studie wird das Auftreten eines Schlaganfalls nach 9 Monaten berichtet.

Bedingt durch das hohe Verzerrungspotential auf Studienebene wird auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt.

Das Ereignis trat in keiner der Behandlungsgruppen auf.

Auf Basis der Ergebnisse dieser einzigen Studie ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Schlaganfall.

4.9.3.7 Schwere Blutungen

In der REVELATION-Studie wird das Auftreten schwerer Blutungen nach 9 Monaten berichtet.

Das Verzerrungspotential wird aufgrund fehlender Angaben zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Das Ereignis trat in keiner der Behandlungsgruppen auf.

Auf Basis der Ergebnisse dieser einzigen Studie ergeben sich keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts schwere Blutungen.

4.9.4 Diskussion

Die Ergebnisse zu dem Vergleich DEB versus DES bei Myokardinfarkt basieren auf 3 Studien mit einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 9 Monaten. Das Verzerrungspotential ist für alle Studien über alle Endpunkte hinweg als hoch einzuschätzen. Die Studien zeichneten sich durch eine hohe klinische Heterogenität aus, insbesondere dadurch, dass in 2 Studien Patientinnen und Patienten mit einem STEMI-Infarkt und in der anderen Studie Patientinnen und Patienten mit einem NSTEMI-Infarkt eingeschlossen wurden.

In den Studien wurden wesentliche patientenrelevante Endpunkte berichtet. Es fehlen jedoch Ergebnisse zu weiteren relevanten Endpunkten, wie „Linderung einer Angina pectoris Symptomatik“, „Vermeidung einer offenen-chirurgischen Bypass-Operation an den Koronargefäßen“ und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für keine der berichteten Endpunkte wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden.

Für die Bewertung von Nutzen und Schaden eines DEB fehlen bislang qualitativ hochwertige Studien mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer.

Abwägung von Nutzen und Schaden

In der Gesamtschau ergeben sich beim Myokardinfarkt keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES.

4.10 Bifurkationsläsion – DEB versus POBA

Für die Indikation Bifurkationsläsion wurde eine RCT (PEPCAD-BIF) zum Vergleich DEB versus POBA mit 64 Patientinnen und Patienten (32 DEB, 32 POBA) eingeschlossen.

4.10.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studie

Bei der PEPCAD BIF Studie [29] handelt es sich um eine multizentrische Studie aus Deutschland. Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhielten einen Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter (SeQuent Please), die der Kontrollgruppe einen POBA. Der Beobachtungszeitraum betrug 9 Monate.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden berichtet: TLR, Tod jeglicher Ursache und Myokardinfarkt. Zur Definition einer TLR bzw. zur Entscheidung für eine TLR wurden keine Angaben gemacht.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer stabilen oder instabilen Angina pectoris oder stummen Ischämie und nativen (nicht interventionell vorbehandelten) Läsionen. Die Läsionen sollten sich innerhalb von 5 mm des Verzweigungspunktes befinden und im Seitenast weniger als 1 cm lang sein. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt in den vergangenen 48 Stunden sowie Patientinnen und Patienten mit Ruhe-Angina, schwerem Herzversagen oder schwerem Herzklappenleiden. Des Weiteren wurden Patientinnen und Patienten mit chronischem Koronarverschluss und Bifurkationsläsionen, die dem linken koronaren Hauptstamm entspringen, ausgeschlossen. Die Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen waren weitestgehend ausgeglichen. In Tabelle 48 werden die wesentlichen Charakteristika der in den Studien untersuchten Populationen dargelegt.

Tabelle 48: Charakteristika der Studienpopulation - DEB versus POBA (Bifurkationsläsion)

	DEB (N = 32)	POBA (N = 32)	p-Wert
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (12)	69 (10)	n. s.
Frauen, n (%)	8 (25,0)	9 (28,1)	n. s.
Diabetes, n (%)	11 (34,4)	12 (37,5)	n. s.
Hypertension, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
Hypercholesterinämie/ Dyslipidämie, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
Raucher (derzeit), n (%)	6 (18,8)	10 (31,0)	n. s.
Raucher (früher), n (%)	9 (28,1)	11 (34,4)	n. s.
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	4 (12,5)	8 (25,0).	n. s.
Klinisches Bild			
Stumme Ischämie, n (%)	3 (9,4)	5 (15,6)	n. s.
Stabile Angina pectoris, n (%)	20 (62,5)	21 (65,6)	n. s.
Instabile Angina pectoris, n (%)	9 (28,1)	6 (18,8)	n. s.
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
DEB: Drug Eluting Balloon; IQR: Interquartilbereich ; k. A.: keine Angabe; n. s.: nicht signifikant; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty; STEMI: ST-Hebungsinfarkt, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung			

4.10.2 Bewertung des Verzerrungspotentials

Eine Übersicht über das Verzerrungspotential bezogen auf die einzelnen Domänen des Cochrane RoB 1 Tools gibt Tabelle 49. Unterschiede in der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bezogen auf die Domänen 4 und 5 („Verblindung der Endpunkterhebung“ und „unvollständige Daten

zu Endpunkten“). Eine ausführliche Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene findet sich in Abschnitt 8.4.

Tabelle 49: Verzerrungspotential – DEB versus POBA (Bifurkationsläsion)

Domäne Studie	(1) Generierung der Randomisierungssequenz	(2) Verdeckte Gruppenzuteilung (Concealment)	(3) Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal ^a	(4) Verblindung der Endpunkterhebung	(5) Unvollständige Daten zu Endpunkten	(6) Selektives Berichten zu Endpunkten	(7) Andere Ursachen für Bias
PEPCAD-BIF	niedrig	niedrig	hoch	hoch ^b	niedrig	unklar ^c	niedrig ^d
a: nicht für Gesamtbewertung auf Studienebene berücksichtigt b: keine Angaben zu einer verblindeten angiographischen Endpunktauswertung sowie zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte c: keine Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten im Studienregistereintrag d: TLR nicht definiert, keine Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR							

Die Teilnehmerinnen/Teilnehmer und das Studienpersonal waren nicht verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene (Domänen 1, 2, 6 und 7) wird als niedrig eingeschätzt. Da jedoch Angaben zu einer verblindeten angiographischen Endpunktauswertung sowie zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte fehlen, wird das Verzerrungspotential für alle berichteten Endpunkte als hoch eingestuft.

4.10.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Nach 9 Monaten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Endpunkte TLR und Myokardinfarkt gefunden. Todesfälle traten in keiner Behandlungsgruppe auf. Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten sind in Tabelle 50 dargestellt.

Tabelle 50: Ergebnisse der Einzelstudie zu patientenrelevanten Endpunkten – DEB versus POBA (Bifurkationsläsion)

Endpunkt	DEB (N = 32)	POBA (N = 32)	p-Wert	Verzerrungspotential
	Pat. mit Ereignissen nach 9 Monaten, n (%)	Pat. mit Ereignissen nach 9 Monaten, n (%)		
TLR	1 (3,1)	3 (9,4)	0,32 ^a	hoch
Tod jeglicher Ursache	0 (0,0)	0 (0,0)	-	hoch
Myokardinfarkt (STEMI)	0 (0,0)	1 (3,1)	0,49	hoch
a: eigene Berechnung (Mantel-Haenszel OR 0,31 [95 % Konfidenzintervall: 0,03; 3,17]) b: eigene Berechnung (Mantel-Haenszel OR 0,32 [95 % Konfidenzintervall: 0,01; 8,23]) DEB: Drug Eluting Balloon; n. s.: nicht signifikant; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty; TLR: Target Lesion Revascularization				

Zusammenfassend ergeben sich auf Basis der Ergebnisse dieser einzigen Studie keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der Behandlungsgruppen.

4.10.4 Diskussion

Die Ergebnisse zu dem Vergleich DEB versus POBA bei Bifurkationsläsionen basieren lediglich auf einer Studie mit relativ geringer Fallzahl und einem Nachbeobachtungszeitraum von 9 Monaten. Das Verzerrungspotential ist für alle berichteten Endpunkte als hoch einzustufen.

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Endpunkte TLR und Myokardinfarkt gefunden. In keiner Gruppe traten Todesfälle auf, was auch auf den kurzen Nachbeobachtungszeitraum zurückgeführt werden kann. Insgesamt ist die Studienlage nicht ausreichend, um Aussagen zu einer Überlegenheit eines DEB gegenüber einem POBA bei Bifurkationsläsionen zu treffen. Für die Bewertung von Nutzen und Schaden eines DEB sind weitere qualitativ hochwertige Studien mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer notwendig.

Abwägung von Nutzen und Schaden

In der Gesamtschau ergeben sich bei Bifurkationsläsionen keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA.

5 Gesamtdiskussion

Betrachtet werden im Folgenden einige übergeordnete Aspekte zum Vergleich der Behandlung mit einem DEB versus DES bzw. DEB versus POBA, spezifische Aspekte zu diesen Fragestellungen werden in Kapitel 4 für die verschiedenen Indikationsbereiche gesondert diskutiert.

5.1 Überblick Studienlage

DEB versus DES

Zum Vergleich DEB versus DES wurden insgesamt 9 Studien (1 Meta-Analyse und 8 RCTs) für die Indikationen ISR, Small Vessel Disease, de-novo Läsionen größerer Koronargefäße und Myokardinfarkt eingeschlossen. Zu den Indikationen Bifurkationsläsion und Ostiumstenose wurden keine Studien identifiziert. Für die Indikation de-novo Läsion größerer Koronargefäße wurde lediglich 1 Studie mit geringer Fallzahl und kurzem Nachbeobachtungszeitraum gefunden. Die Ergebnisse für die Indikation Myokardinfarkt basieren auf 3 Studien mit kurzen Nachbeobachtungszeiten (6 bis 9 Monate) und wurden für alle berichteten Endpunkte als potentiell hochverzerrt eingestuft.

Für keine der betrachteten Indikationen wurden Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES gefunden.

Die Verwendung eines DEB kann bei den Indikationen ISR und Small Vessel Disease jedoch in Einzelfällen als Alternative zu einem DES betrachtet werden, wenn die (erneute) Implantation eines Stents nicht möglich ist bzw. begründet vermieden werden soll.

Für alle anderen Indikationsbereiche ist die vorhandene Studienlage nicht ausreichend, um Vor- oder Nachteile eines DEB verglichen mit einem DES beurteilen zu können.

DEB versus POBA

Zum Vergleich DEB versus POBA wurden insgesamt 6 RCTs für die Indikationen ISR, Small Vessel Disease und Bifurkationsläsion eingeschlossen. Zu den Indikationen de-novo Läsionen größerer Koronargefäße, Myokardinfarkt und Ostiumstenose wurden keine Studien identifiziert.

Für die Indikation ISR wurden basierend auf den Ergebnissen von 4 RCTs Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA festgestellt. Für die Indikationen Small Vessel Disease und Bifurkationsläsion wurde jeweils nur eine Studie mit kurzem Nachbeobachtungszeitraum (6 bzw. 9 Monate) identifiziert. Die Studienlage ist daher für diese Indikationsbereiche nicht ausreichend, um Vor- oder Nachteile eines DEB verglichen mit einem POBA beurteilen zu können.

Tabelle 51 gibt einen Überblick über die endpunktübergreifende Bewertung.

Tabelle 51: Überblick über die endpunktübergreifende Bewertung

Indikation	Studienlage	Studienpopulation	Intervention	Kontrolle	Nachbeobachtungszeitraum	Endpunktübergreifende Bewertung
Vergleich DEB versus DES						
ISR	1 Meta-Analyse (10 RCTs)	N = 1.976 BMS-ISR: 4 Studien DES-ISR: 4 Studien DES- oder BMS-ISR: 2 Studien	Paclitaxel-Eluting Balloon (9 Studien: SeQuent Please, 1 Studie: Pantera Lux)	DES 1. Generation: 4 Studien (1 Studie Sirolimus, 3 Studien Paclitaxel) DES 2. Generation: 6 Studien (Everolimus)	3 Jahre	Kein Hinweis auf Zusatznutzen DEB gegenüber DES; Anwendung eines DEB, wenn DES nicht möglich
Small Vessel Disease	4 RCTs	N = 1.230 Ausschluss von Patienten mit akutem Myokardinfarkt: 3 Studien (1 Studie schloss diese mit ein) Ausschluss von Patienten mit Bifurkationsläsion: 2 Studien (2 Studien schlossen diese mit ein)	Paclitaxel-Eluting Balloon (1 Studie: SeQuent Please, 1 Studie: IN.PACT Falcon, 1 Studie: DIOR, 1 Studie: RESTORE)	DES 1. Generation: 2 Studien (Paclitaxel) DES 2. Generation: 1 Studie (Zotarolimus) DES 1. oder 2. Generation: 1 Studie (Paclitaxel, Everolimus)	3 Jahre: 2 Studien 9-12 Monate: 2 Studien	Kein Hinweis auf Zusatznutzen DEB gegenüber DES Anwendung eines DEB, wenn DES nicht möglich
De-novo Läsionen größerer Koronargefäße	1 RCT	N = 60 Ausschluss von Patienten mit einer Restenose	Paclitaxel-Eluting Balloon (SeQuent Please)	DES 2. Generation (Everolimus)	8 Monate	Kein Hinweis auf Zusatznutzen DEB gegenüber DES

Indikation	Studienlage	Studienpopulation	Intervention	Kontrolle	Nachbeobachtungszeitraum	Endpunktüber- greifende Bewertung
Akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt)	3 RCTs	N = 349 STEMI-Patienten: 2 Studien NSTEMI-Patienten: 1 Studie	Paclitaxel-Eluting Balloon (2 Studien: SeQuent Please, 1 Studie: Pantera Lux)	DES 1. Generation: 1 Studie (Sirolimus) DES 2. Generation: 1 Studie (keine Angaben zum Produkt) DES 1. oder 2. Generation: 1 Studie (Sirolimus, Everolimus)	6-9 Monate	Kein Hinweis auf Zusatznutzen DEB gegenüber DES
DEB versus POBA						
ISR	4 RCTs	N = 699 DES-ISR: 2 Studien DES- oder BMS-ISR: 2 Studien	Paclitaxel-Eluting Balloon (3 Studien: SeQuent Please, 1 Studie: PACCOCATH)	POBA	3-5 Jahre: 3 Studien 6 Monate: 1 Studie	Hinweis auf Zusatznutzen DEB gegenüber POBA (für Nachbeobachtungszeitraum bis zu 12 Monate, geringere Ergebnissicherheit für Zeiträume bis zu 5-Jahren)
Small Vessel Disease	1 RCT	N = 135 Ausschluss von Patienten mit akutem Myokardinfarkt	Paclitaxel-Eluting Balloon (SeQuent Please)	POBA	6 Monate	Kein Hinweis auf Zusatznutzen DEB gegenüber POBA
Bifurkationsläsion	1 RCT	N = 64 Ausschluss von Patienten mit akutem Myokardinfarkt	Paclitaxel-Eluting Balloon (SeQuent Please)	POBA	9 Monate	Kein Hinweis auf Zusatznutzen DEB gegenüber POBA
BMS: Bare Metal Stent; DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; ISR: In-Stent-Restenose; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: ST-Hebungsinfarkt						

5.2 In den Studien berichtete Endpunkte

In den eingeschlossenen Studien wurden wesentliche patientenrelevante Endpunkte berichtet. In allen Studien fehlen jedoch Ergebnisse zu den Endpunkten „Linderung einer Angina pectoris Symptomatik“ und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Lediglich in 1 Studie (Funatsu 2017) wurde die Durchführung/Vermeidung einer Bypass-Operation an den Koronargefäßen adressiert.

In fast allen Studien wurden Ergebnisse zu den Endpunkten TLR und/oder TVR berichtet. Allerdings wird mit Ausnahme 1 Studie (ISAR-DESIRE 3) nicht zwischen den Gesamtraten TLR/TVR und den Raten klinisch indizierter TLR/TVR unterschieden. Darüber hinaus fehlen in fast allen Studien Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR/TVR. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zu diesen Endpunkten kann daher nur eingeschränkt beurteilt werden.

Ebenso ist die Aussagekraft hinsichtlich des Endpunkts Stent Thrombose zum einen aufgrund des seltenen Auftretens dieses Ereignisses in den Studien und zum anderen aufgrund häufig fehlender Differenzierungen zwischen „wahrscheinlicher“ und „definitiver“ Stent Thrombose eingeschränkt.

5.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere DEB

Es existieren derzeit verschiedene in Deutschland zugelassene DEB (siehe Tabelle 51). Alle sind typischerweise mit Paclitaxel beschichtet. Unterschiede zwischen den Ballons bestehen insbesondere hinsichtlich der Trägersubstanz, der Technik der Medikamentenbeschichtung und der Dosierung des Medikamentes [3]. Es finden sich bislang keine Hinweise für einen Klasseneffekt [2, 3, 5].

Das Ziel des vorliegenden Berichts war es, die Behandlung mit einem DEB im Vergleich zu den bisher verfügbaren Standardbehandlungen (DES oder POBA) zu vergleichen. In den eingeschlossenen Studien wurden dabei ausschließlich Paclitaxel-beschichtete DEB eingesetzt. Erste Untersuchungen wurden 2019 zum Vergleich von Paclitaxel-beschichtetem versus „Limus“-beschichtetem DEB publiziert [52]. In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine, in Malaysia durchgeführte, multizentrische RCT mit 50 Patientinnen und Patienten mit einer ISR. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 12 Monate. Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (TLR, Stent Thrombose, Mortalität und MACE) zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Die Ergebnisse weiterer Studien dazu bleiben abzuwarten (siehe auch Tabelle 2).

5.4 Ergebnisse des vorliegenden Berichts im Vergleich zu aktuellen Therapieempfehlungen

Laut eines Berichts des *Ludwig Boltzmann Instituts (LBI)* aus dem Jahr 2016 [53] gibt es bei ISR Hinweise auf einen Vorteil der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA, nicht aber gegenüber der Implantation mit einem DES. Ebenso wurde für den Indikationsbereich der de-novo-Läsionen kein Zusatznutzen eines DEB gegenüber eines DES festgestellt. Für Small Vessel Disease wurde die Studienlage als unzureichend eingeschätzt. Eine Aufnahme des DEB in den Leistungskatalog wurde auf Basis der Studienlage entsprechend nicht empfohlen

Die Ergebnisse des LBI-Berichts werden durch den vorliegenden Bericht weitestgehend bestätigt. Im Gegensatz zu dem vorliegenden Bericht wurden in dem LBI-Bericht für die Indikation de-novo Läsionen allerdings auch Studien eingeschlossen, die eine kombinierte Intervention aus DEB und BMS mit einem DES verglichen. Die Kombination aus DEB und BMS wurde in dem vorliegenden Bericht aufgrund der

fehlenden Relevanz für die klinische Praxis ausgeschlossen (siehe Kapitel 3.1). Diese kombinierte Intervention zeigte aber ebenfalls, wie die alleinige Behandlung mit einem DEB, bislang keinen Vorteil und zum Teil schlechtere Ergebnisse gegenüber der Implantation eines DES, was sich auch in aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zum Vergleich der Kombination aus DEB und BMS mit einem DES bestätigt [54-56]. Einschränkend ist anzumerken, dass in den Meta-Analysen Studien zu unterschiedlichen Indikationsbereichen, wie de-novo Läsionen, akutes Koronarsyndrom und Bifurkationsläsionen, zusammengefasst wurden.

In der Leitlinie *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization* hingegen wird für die Indikation ISR mit einem hohen Empfehlungsgrad (I A) sowohl ein DES als auch ein DEB empfohlen [2]. Die Leitlinie stützt sich hierbei im Wesentlichen auf die 1-Jahresdaten aus 2 Netzwerk-Meta-Analysen von Siontis et al. [46] und Giacoppo et al. [47] aus dem Jahr 2015. Trotz gleichwertiger Empfehlungen für einen DEB und einen DES wird in der Leitlinie angeführt, dass die Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analysen darauf hinweisen, dass die effektivsten Therapieoptionen bei Vorliegen einer ISR an 1. Stelle ein (Everolimus-beschichteter) DES und an 2. Stelle ein DEB darstellen [2]

In dem vorliegenden Bericht wurden für die Indikation ISR darüber hinausgehend die 3-Jahresergebnisse einer aktuellen patientenindividuellen Meta-Analyse einbezogen, die, verglichen mit den 1-Jahresergebnissen, auf tendenziell schlechtere Ergebnisse eines DEB gegenüber eines DES, insbesondere der 2. Generation, hindeuten.

Für den Vergleich DEB versus POBA bei ISR weist die Leitlinie auf die Überlegenheit eines DEB hin [2], was sich auch in dem vorliegenden Bericht bestätigt. Für andere Indikationsbereiche gibt die Leitlinie keine Empfehlungen zur Nutzung eines DEB.

In einem aktuellen Bericht der *International DCB Consensus Group* wird auf die Wirksamkeit und Sicherheit eines DEB und ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu einem DES zur Behandlung bei Small Vessel Disease hingewiesen [5]. In dem vorliegenden Bericht wurden zu fast allen Nachbeobachtungszeitpunkten für die betrachteten Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei der Indikation Small Vessel Disease gefunden. Entsprechend konnten keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES abgeleitet werden. 2 Studien konnten zwar für den Endpunkt MACE die Nichtunterlegenheit eines DEB gegenüber eines DES nach 9 bzw. 12 Monaten sowie nach 3 Jahren (1 Studie) feststellen, allerdings wird im Rahmen der endpunktübergreifenden Gesamtbewertung für die Beurteilung einer möglichen Nichtunterlegenheit eines DEB verglichen mit einem DES die Studienlage als nicht ausreichend eingeschätzt.

Für die Einschätzung der Verwendung eines DEB bei anderen Indikationen, wie de-novo Läsionen größerer Koronargefäße und Bifurkationsläsionen ist laut des Berichts der *International DCB Consensus Group* die Studienlage nicht ausreichend [5], was auch den Ergebnissen des vorliegenden Gutachtens entspricht.

5.5 Ausstehende Studienergebnisse

Während für die Indikation ISR zum Vergleich DEB versus DES bereits eine recht gute Evidenzbasis existiert, ist eine abschließende Bewertung sowohl zum Vergleich DEB versus DES als auch zum Vergleich DEB versus POBA für einige Indikationsbereiche derzeit nicht möglich. Von besonderer Relevanz sind hierbei sicherlich die Ergebnisse zum Vergleich DEB versus DES der neueren Generation.

Hierzu stehen insbesondere zu den Indikationen Small Vessel Disease, de-novo-Läsionen und akutes Koronarsyndrom die Ergebnisse noch laufender oder bereits abgeschlossener Studien aus (siehe auch Tabelle 2). Ebenso bleiben die Ergebnisse aus Untersuchungen mit neueren „Limus“ beschichteten DEB im Vergleich zu Paclitaxel-beschichteten DEB abzuwarten. Dazu existiert ebenfalls eine größere Anzahl laufender Studien (siehe auch Tabelle 2).

6 Fazit/Empfehlungen

Vergleich DEB versus DES

Zum Vergleich DEB versus DES wurden insgesamt 9 Studien (1 Meta-Analyse und 8 RCTs) für die Indikationen In-Stent-Restenose (ISR), Small Vessel Disease, de-novo Läsionen größerer Koronargefäße und Myokardinfarkt eingeschlossen. In der Abwägung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich für keine der betrachteten Indikationen Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Implantation eines DES. Die Verwendung eines DEB kann jedoch bei ISR und Small Vessel Disease als Alternative zu einem DES angesehen werden, wenn die (erneute) Einlage eines solchen begründet vermieden werden soll.

Für die Indikationen de-novo Läsionen größerer Koronargefäße und Myokardinfarkt ist die Studienlage unzureichend, um Vor- oder Nachteile eines DEB verglichen mit einem DES beurteilen zu können. Für die Indikationen Bifurkationsläsion und Ostiumstenose fehlen Daten aus RCTs.

Ergebnisse weiterer Studien zum Vergleich DEB versus DES der neueren Generation bleiben abzuwarten.

Vergleich DEB versus POBA

Zum Vergleich DEB versus POBA wurden insgesamt 6 RCTs für die Indikationen ISR, Small Vessel Disease und Bifurkationsläsion eingeschlossen. In der Abwägung aller Nutzen- und Schadenendpunkte ergeben sich Hinweise auf einen Zusatznutzen der Behandlung mit einem DEB gegenüber der Behandlung mit einem POBA bei der Indikation ISR. Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren ist die Ergebnissicherheit allerdings aufgrund des zum Teil hohen Verzerrungspotentials der Studien geringer einzustufen als für einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monate.

Für die Indikationen Small Vessel Disease und Bifurkationsläsion ist die Studienlage unzureichend, um Vor- oder Nachteile eines DEB verglichen mit einem POBA beurteilen zu können. Für die Indikationen de-novo Läsionen größerer Koronargefäße, Myokardinfarkt und Ostiumstenose fehlen Daten aus RCTs.

In den in diesem Bericht eingeschlossenen Studien wurden ausschließlich Paclitaxel beschichtete DEB eingesetzt. Die Untersuchung von DEB mit neueren Beschichtungen (z. B. Sirolimus) ist auch im Bereich der Koronargefäße in der Entwicklung. Die Ergebnisse dieser Studien dazu bleiben abzuwarten.

7 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Herzstiftung e. V.. Deutscher Herzbericht 2018. Frankfurt am Main, 2018.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40 (2): 87-165.
3. Nef HM, Abdel-Wahab M, Achenbach S, Joner M, Levenson B, J M. Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter. *Kardiologe*. 2018; 12: 26-52.
4. Navarese EP, Kowalewski M, Kandzari D, Lansky A, Górný B, Koftowski L, et al. First-generation versus second-generation drug-eluting stents in current clinical practice: updated evidence from a comprehensive meta-analysis of randomised clinical trials comprising 31 379 patients. *Open Heart*. 2014; 1: e000064.
5. Jeger RV, Eccleshall S, Wan Ahmad WA, Ge J, Poerner TC, Shin ES, et al. Drug-Coated Balloons for Coronary Artery Disease: Third Report of the International DCB Consensus Group. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020; 13 (12): 1391-1402.
6. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2020. Version 6.1, letzter Zugriff: 15.11.2020. <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
7. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen B, Adriaenssens T, Jensen C, et al. Drug-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Coronary Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75 (21): 2664-78.
8. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen B, Adriaenssens T, Jensen C, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. drug-eluting stenting for the treatment of coronary in-stent restenosis: a comprehensive, collaborative, individual patient data meta-analysis of 10 randomized clinical trials (DAEDALUS study). *Eur Heart J*, 2020; 41 (38): 3715-3728.
9. Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, Nakamura S, Asano R, Nanto S, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J*, 2013; 166 (3): 527-533.
10. Byrne RA, Neumann F-J, Mehilli J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*, 2013; 381 (9865): 461-467.
11. Kufner S, Cassese S, Valeskini M, Neumann F-J, Schulz-Schüpke S, Hoppmann P, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Paclitaxel-Eluting Balloon for the Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis: 3-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015; 8 (7): 877-884.
12. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5 (3): 323-330.
13. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol*, 2008; 97 (10): 773-781.
14. Rittger H, Brachmann J, Sinha A-M, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain

- balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59 (15): 1377-1382.
15. Rittger H, Waliszewski M, Brachmann J, Hohenforst-Schmidt W, Ohlow M, Brugger A, et al. Long-Term Outcomes After Treatment With a Paclitaxel-Coated Balloon Versus Balloon Angioplasty: Insights From the PEPCAD-DES Study (Treatment of Drug-eluting Stent [DES] In-Stent Restenosis With SeQuent Please Paclitaxel-Coated Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [PTCA] Catheter). *JACC Cardiovasc Interv*, 2015; 8 (13): 1695-1700.
16. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, Mangner N, Mobius-Winkler S, Leibundgut G, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2018; 392 (10150): 849-856.
17. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, Mangner N, Möbius-Winkler S, Weilenmann D, et al. Long-term efficacy and safety of drug-coated balloons versus drug-eluting stents for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): 3-year follow-up of a randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 2020; 396 (10261): 1504-1510.
18. Giannini F, Latib A, Jabbour RJ, Costopoulos C, Chieffo A, Carlino M, et al. Comparison of paclitaxel drug-eluting balloon and paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels in diabetic and nondiabetic patients - results from the BELLO (balloon elution and late loss optimization) trial. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017; 18 (1): 4-9.
19. Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F, et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60 (24): 2473-2480.
20. Latib A, Ruparelina N, Menozzi A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, et al. 3-Year Follow-Up of the Balloon Elution and Late Loss Optimization Study (BELLO). *JACC Cardiovasc Interv*, 2015; 8 (8): 1132-1134.
21. Naganuma T, Latib A, Sgueglia GA, Menozzi A, Castriota F, Micari A, et al. A 2-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels the BELLO study. *Int J Cardiol*, 2015; 184: 17-21.
22. Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart*, 2010; 96 (16): 1291-1296.
23. Tang Y, Qiao S, Su X, Chen Y, Jin Z, Chen H, et al. Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent for Small-Vessel Disease: The RESTORE SVD China Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018; 11 (23): 2381-2392.
24. Funatsu A, Nakamura S, Inoue N, Nanto S, Nakamura M, Iwabuchi M, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon with plain balloon angioplasty in patients with small vessel disease. *Clin Res Cardiol*, 2017; 106 (10): 824-832.
25. Nishiyama N, Komatsu T, Kuroyanagi T, Fujikake A, Komatsu S, Nakamura H, et al. Clinical value of drug-coated balloon angioplasty for de-novo lesions in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 2016; 222 113-118.
26. Gobic D, Tomulic V, Lulic D, Zidan D, Brusich S, Jakljevic T, et al. Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent in Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Feasibility Study. *Am J Med Sci*, 2017; 354 (6): 553-560.
27. Scheller B, Ohlow MA, Ewen S, Kische S, Rudolph TK, Clever YP, et al. Randomized Comparison of Bare Metal or Drug-Eluting Stent versus Drug Coated Balloon in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction - PEPCAD NSTEMI. *EuroIntervention*, 2019; DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00723.

28. Vos NS, Fagel ND, Amoroso G, Herrman JR, Patterson MS, Piers LH, et al. Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent in Acute Myocardial Infarction: The REVELATION Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019; 12 (17): 1691-1699.
29. Kleber FX, Rittger H, Ludwig J, Schulz A, Mathey DG, Boxberger M, et al. Drug eluting balloons as stand alone procedure for coronary bifurcational lesions: results of the randomized multicenter PEPCAD-BIF trial. *Clin Res Cardiol*, 2016; 105 (7): 613-621.
30. Jensen CJ, Richardt G, Tolg R, Erglis A, Skurk C, Jung W, 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.
31. Baan J, Jr., Claessen BE, Dijk KB, Vendrik J, van der Schaaf RJ, Meuwissen M, 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.
32. Claessen BE, Henriques JPS, Vendrik J, Boerlage-van Dijk K, van der Schaaf RJ, Meuwissen M, 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.
33. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*, 2009; 119 (23): 2986-2994.
34. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis: the three-year results of the PEPCAD II ISR study. *EuroIntervention*, 2015; 11 (8): 926-934.
35. Xu B, Gao R, Wang Ja, Yang Y, Chen S, Liu B, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014; 7 (2): 204-211.
36. Xu B, Qian J, Ge J, Wang Ja, Chen F, Chen J, et al. Two-year results and subgroup analyses of the PEPCAD China in-stent restenosis trial: A prospective, multicenter, randomized trial for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016; 87 (Suppl 1): 624-629.
37. Wong YTA, Kang D-Y, Lee JB, Rha S-W, Hong YJ, Shin E-S, et al. Comparison of drug-eluting stents and drug-coated balloon for the treatment of drug-eluting coronary stent restenosis: A randomized RESTORE trial. *Am Heart J*, 2018; 197: 35-42.
38. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Minguéz JR, et al. A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66 (1): 23-33.
39. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cuesta J, Garcia Del Blanco B, Garcia-Touchard A, Lopez-Minguez JR, et al. 3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial: A Prospective Randomized Study of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis in Coronary Arteries Previously Treated With Drug-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018; 11 (10): 981-991.
40. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of

- Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63 (14): 1378-1386.
41. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, García Del Blanco B, Otaegui I, Masotti M, Zueco J, et al. Long-Term Results of Everolimus-Eluting Stents Versus Drug-Eluting Balloons in Patients With Bare-Metal In-Stent Restenosis: 3-Year Follow-Up of the RIBS V Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016; 9 (12): 1246-1255.
 42. Adriaenssens T, Dens J, Ughi G, Bennett J, Dubois C, Sinnaeve P, et al. Optical coherence tomography study of healing characteristics of paclitaxel-eluting balloons vs. everolimus-eluting stents for in-stent restenosis: the SEDUCE (Safety and Efficacy of a Drug eluting balloon in Coronary artery rEstenosis) randomised clinical trial. *EuroIntervention*, 2014; 10 (4): 439-448.
 43. Pleva L, Kukla P, Kusnierova P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Comparison of the Efficacy of Paclitaxel-Eluting Balloon Catheters and Everolimus-Eluting Stents in the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis: The Treatment of In-Stent Restenosis Study. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016; 9 (4): e003316.
 44. Pleva L, Kukla P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Long-term outcomes after treatment of bare-metal stent restenosis with paclitaxel-coated balloon catheters or everolimus-eluting stents: 3-year follow-up of the TIS clinical study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018; 92 (6): E416-E424.
 45. Peng N, Liu W, Li Z, Wei J, Chen X, Wang W, et al. Drug-Coated Balloons versus Everolimus-Eluting Stents in Patients with In-Stent Restenosis: A Pair-Wise Meta-Analysis of Randomized Trials. 2020; 2020: Article ID 1042329.
 46. Siontis GC, Stefanini GG, Mavridis D, Siontis KC, Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *Lancet*, 2015; 386 (9994): 655-664.
 47. Giaccoppo D, Gargiulo G, Aruta P, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients. *BMJ*, 2015; 351: h5392.
 48. Liu S, Worme M, Yanagawa B, Kumar N, Buller CE, Cheema AN, et al. Treatment of Drug-Eluting Stent In-Stent Restenosis With Drug-Eluting Balloons: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invasive Cardiol*, 2018; 30 (10): 360-366.
 49. Liu W, Zhang M, Chen G, Li Z, Wei F. Drug-Coated Balloon for De-novo Coronary Artery Lesions: A Systematic Review and Trial Sequential Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Ther*, 2020; 2020: Article ID 4158363.
 50. Li M, Guo C, Lv YH, Zhang MB, Wang ZL. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent in de-novo small coronary vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019; 98 (21): e15622.
 51. Megaly M, Rofael M, Saad M, Rezq A, Kohl LP, Kalra A, et al. Outcomes with drug-coated balloons in small-vessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019; 93 (5): E277-E286.
 52. Ali RM, Kader M, Wan Ahmad WA, Ong TK, Liew HB, Scheller B. Treatment of coronary des restenosis with a sirolimus or paclitaxel coated balloon. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019; 12 (6): 558-566.
 53. Semlitsch, T., Horvath, K. Perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit drug-eluting balloon (DEB). 2016. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Decision Support Dokument Nr.: 24/Update 2016.

54. Cui K, Lyu S, Song X, Yuan F, Xu F, Zhang M, et al. Drug-eluting balloon versus bare-metal stent and drug-eluting stent for de-novo coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *PLoS ONE*, 2017; 12 (4): e0176365.
55. Patel S, Svermova T, Burke-Gaffney A, Bogle RG. Drug-eluting balloons with provisional bail-out or adjunctive stenting in de-novo coronary artery lesions-a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018; 8 (2): 121-136.
56. Lu W, Zhu Y, Han Z, Wang X, Wang X, Qiu C. Drug-coated balloon in combination with bare metal stent strategy for de-novo coronary artery disease: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96 (12): e6397.
57. Fiorucci B, Kolbel T, Rohlfes F, Heidemann F, Carpenter SW, Debus ES, et al. The role of thoracic endovascular repair in elective, symptomatic and ruptured thoracic aortic diseases. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019; 56 (1): 197-203.
58. Alfonso F, Cuesta J, Perez-Vizcayno MJ, Garcia Del Blanco B, Rumoroso JR, Bosa F, et al. Bioresorbable Vascular Scaffolds for Patients With In-Stent Restenosis: The RIBS VI Study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017; 10 (18): 1841-1851.
59. Andreini D, Trabattoni D. Is the Sirolimus encapsulated balloon a reliable tool for treating the in-stent restenosis?-insights from the SABRE trial. *J Thorac Dis*, 2018; 10 (2): 634-637.
60. Brodmann M, Werner M, Meyer DR, Reimer P, Kruger K, Granada JF, 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.
61. Cai JZ, Zhu YX, Wang XY, Bourantas CV, Iqbal J, Zhu H, et al. Comparison of new-generation drug-eluting stents versus drug-coated balloon for in-stent restenosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 2018; 8 (2): e017231.
62. Cui KY, Lyu SZ, Zhang M, Song XT, Yuan F, Xu F. Drug-Eluting Balloon versus New-Generation Drug-Eluting Stent for the Treatment of In-Stent Restenosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Chin Med J (Engl)*, 2018; 131 (5): 600-607.
63. Cassese S, Xu B, Habara S, Rittger H, Byrne RA, Waliszewski M, et al. Incidence and predictors of reCurrent restenosis after drug-coated balloon Angioplasty for Restenosis of a drUG-eluting Stent: The ICARUS Cooperation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018; 71 (8): 620-627.
64. Chae IH, Yoon CH, Park JJ, Oh IY, Suh JW, Cho YS, et al. Comparison of Drug-Eluting Balloon Followed by Bare Metal Stent with Drug-Eluting Stent for Treatment of de Novo Lesions: Randomized, Controlled, Single-Center Clinical Trial. *J Korean Med Sci*, 2017; 32 (6): 933-941.
65. Cheng J, Gao C, Liu Y, Wang Z, Zheng X, Qi D. Analysis of the effect of paclitaxel-eluting stents and paclitaxel-eluting balloon in the treatment of in-stent restenosis. *Pak J Pharm Sci*, 2017; 30 (4 Suppl): 1521-1524.
66. Claessen BE, Henriques JPS, Vendrik J, Boerlage-van Dijk K, van der Schaaf RJ, Meuwissen M, 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.
67. Colleran R, Harada Y, Kufner S, Giacoppo D, Joner M, Cassese S, et al. Changes in high-sensitivity troponin after drug-coated balloon angioplasty for drug-eluting stent restenosis. *EuroIntervention*, 2017; 13 (8): 962-969.
68. Colleran R, Harada Y, Kufner S, Giacoppo D, Joner M, Cassese S, et al. Changes in high-sensitivity troponin after drug-coated balloon angioplasty for drug-eluting stent restenosis. *Eur Heart J*, 2017; 38: 675-676.

-
69. Colleran R, Joner M, Kufner S, Altevogt F, Neumann FJ, Abdel-Wahab M, et al. Comparative efficacy of two paclitaxel-coated balloons with different excipient coatings in patients with coronary in-stent restenosis: A pooled analysis of the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Optimizing Treatment of Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis 3 and 4 (ISAR-DESIRE 3 and ISAR-DESIRE 4) trials. *Int J Cardiol*, 2018; 252: 57-62.
 70. El-Mokadem M, El-Ramly M, Hassan A, Boshra H, AbdelWahab A. Comparison between catheter-based delivery of paclitaxel after bare-metal stenting and drug-eluting stents in coronary artery disease patients at high risk for in-stent restenosis. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017; 18 (8): 596-600.
 71. Elgendy IY, Mahmoud AN, Elgendy AY, Mojadidi MK, Elbadawi A, Eshtehardi P, et al. Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents for In-Stent Restenosis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019; 20 (7): 612-618.
 72. Gao L, Qin Q, Chen SL, Chen H, Wang LF, Jin ZN, et al. Comparison of the safety and efficacy of two types of drug-eluting balloons (RESTORE DEB and SeQuent((R)) Please) in the treatment of coronary in-stent restenosis: study protocol for a randomized controlled trial (RESTORE ISR China). *J Geriatr Cardiol*, 2018; 15 (2): 117-122.
 73. Gao L, Wang YB, Jing J, Zhang M, Chen YD. Drug-eluting balloons versus new generation drug-eluting stents for the management of in-stent restenosis: An updated meta-analysis of randomized studies. *J Geriatr Cardiol*, 2019; 16 (6): 448-457.
 74. Gilgen N, Farah A, Scheller B, Ohlow MA, Mangner N, Weilenmann D, et al. Drug-coated balloons for de novo lesions in small coronary arteries: rationale and design of BASKET-SMALL 2. *Clin Cardiol*, 2018; 41 (5): 569-575.
 75. Gonzalo Lopez N, Salazar Trivino CH, Perez Vizcayno MJ, Gomez Polo JC, Tirado Conte GH, Gil Romero J, et al. Vascular healing responses to paclitaxel coated balloon or everolimus eluting stent treatment in vessels with in-stent restenosis. Abstract Nr. 2640. *Eur Heart J*, 2018; 39 (Suppl 1): 529.
 76. Koch T, Cassese S, Xhepa E, Mayer K, Tolg R, Hoppmann P, et al. Efficacy of drug-coated balloon angioplasty in early versus late occurring drug-eluting stent restenosis: A pooled analysis from the randomized ISAR DESIRE 3 and DESIRE 4 trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019; DOI: 10.1002/ccd.28638.
 77. Kokkinidis DG, Prouse AF, Avner SJ, Lee JM, Waldo SW, Armstrong EJ. Second-generation drug-eluting stents versus drug-coated balloons for the treatment of coronary in-stent restenosis: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018; 92 (2): 285-299.
 78. Kumar A, Shariff M. Trial sequential analysis of studies comparing the frequency of target-vessel revascularization with drug-coated balloons as compared with second-generation drug-eluting stents in coronary in-stent restenosis: Have we generated enough evidence in the field? *Indian Heart J*, 2019; 71 (3): 288-290.
 79. Liu L, Liu B, Ren J, Hui G, Qi C, Wang J. Comparison of drug-eluting balloon versus drug-eluting stent for treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018; 18: 46.
 80. Maximkin DA, Safonova OO, Chepurnoy AG, Shugushev ZKH. Drug-eluting balloon catheters in the endovascular treatment of patients with true left main bifurcation lesions. Abstract Nr. P6368. *Eur Heart J*, 2018; 39 (Suppl 1): 1336-1337.
 81. Megaly M, Ali A, Abraham B, Khalil C, Zordok M, Shaker M, et al. Outcomes with drug-coated balloons in percutaneous coronary intervention in diabetic patients. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019; DOI: 10.1016/j.carrev.2019.03.001 .
-

82. Megaly M, Rofael M, Saad M, Shishehbor M, Brilakis ES. Outcomes With Drug-Coated Balloons for Treating the Side Branch of Coronary Bifurcation Lesions. *J Invasive Cardiol*, 2018; 30 (11): 393-399.
83. Mohiaddin H, Wong T, Burke-Gaffney A, Bogle RG. Drug-Coated Balloon-Only Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of De Novo Coronary Artery Disease: A Systematic Review. *Cardiol Ther*, 2018; 7 (2): 127-149.
84. Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *J Geriatr Cardiol*, 2018; 15 (2): 173-184.
85. Pleva L, Kukla P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Efficacy of a seal-wing paclitaxel-eluting balloon catheters in the treatment of bare metal stent restenosis. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017; 17: 168.
86. Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med*, 2006; 355 (20): 2113-2124.
87. Tang YD, Qiao SB, Su X, Chen YD, Jin ZN, Chen H, et al. The effectiveness and safety of the RESTORE((R)) drug-eluting balloon versus a drug-eluting stent for small coronary vessel disease: study protocol for a multi-center, randomized, controlled trial. *J Geriatr Cardiol*, 2018; 15 (7): 469-475.
88. Tian J, Tang Y, Guan C, Qiao S, Gao RL, Xu B. TCT-259 Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent for the Treatment of Small-Vessel Disease: 2-Year Clinical Outcomes of the RESTORE SVD China Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 74 (13 Suppl B): B258.
89. Wang Y, Lou X, Xu X, Zhu J, Shang Y. Drug-eluting balloons versus drug-eluting stents for the management of in-stent restenosis: A meta-analysis of randomized and observational studies. *J Cardiol*, 2017; 70 (5): 446-453.
90. Wong YTA, Kang DY, Lee JB, Rha SW, Hong YJ, Shin ES, et al. Comparison of drug-eluting stents and drug-coated balloon for the treatment of drug-eluting coronary stent restenosis: A randomized RESTORE trial. *Am Heart J*, 2018; 197: 35-42.
91. Xi Y, Chen J, Bi Y, Xie S, Liao T, Zhang Y, 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 .
92. Xiu WJ, Yang HT, Zheng YY, Ma YT, Xie X. Drug-Eluting Balloons versus Second-Generation Drug-Eluting Stents for Treating In-Stent Restenosis in Coronary Heart Disease after PCI: A Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract*, 2018; 2018: Article ID 7658145.
93. Yin J, Shen L, Yao Z, Wu Y, Qian J, Ge J. TCT-273 Randomized Comparison of Two Different Drug-Coated Balloons in In-Stent Restenosis: the PROPAX Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 74 (13 Suppl B): B272.

8 Anhang

8.1 Dokumentation der Recherchen

Recherche in PubMed (hier systematische Reviews)

Datum	26.11.19
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	34

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	balloon*[tw]	110367
2	drug coated[tw] OR drug eluting[tw] OR drug covered[tw] OR paclitaxel OR sirolimus OR everolimus	68815
3	(#1) AND #2	7065
4	coated balloon*[tw]	940
5	DEB[tiab]	1456
6	#3 OR #4 OR #5	8356
7	DIOR[tiab] OR SeQuent[tiab] OR ELUTAX[tiab] OR IFU EMPEROR[tiab] OR RESTORE DEB[tiab] OR iVascular essential[tiab] OR Protégé[tiab]	627
8	(#6) OR #7	8905
9	(#8) AND ("2017"[Date - Publication] : "2019"[Date - Publication])	1385
10	#9 AND systematic[sb]	44

Recherche in Cochrane (hier systematische Reviews)

Datum	26.11.19
Datenbank(en)	CDSR (http://www.cochranelibrary.com/) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 11 of 12, November 2019
Anzahl potentiell relevanter Treffer	24

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	balloon*	10587
2	drug coated or drug eluting or drug covered or paclitaxel or sirolimus or everolimus	22792
3	#1 and #2	1595
4	coated balloon*	647
5	DEB:ti,ab	260
6	[57-#5]	1772
7	(DIOR or SeQuent or ELUTAX or IFU EMPEROR or RESTORE DEB or iVascular essential or Protégé):ti,ab	156
8	#6 or #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Nov 2019, in Cochrane Reviews	38

Recherche in Ovid (Embase) (hier systematische Reviews)

Datum	26.11.19
Datenbank(en)	https://ovidsp.tx.ovid.com/ Embase 1996 to 2019 Week 47
Anzahl potentiell relevanter Treffer	13

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	balloon*.mp.	115340
2	(drug coated or drug eluting or drug covered or paclitaxel or sirolimus or everolimus).mp.	
	162226	
3	1 and 2	8308
4	coated balloon*.mp.	1954
5	DEB.tw.	2570
	Advanced	
6	3 or 4 or 5	10350
7	(DIOR or SeQuent or ELUTAX or IFU EMPEROR or RESTORE DEB or iVascular essential or Protege).tw.	1097
8	6 or 7	11197
9	limit 8 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2016 - 2019")	188
10	limit 9 to exclude medline journals	13

Recherche in HTA-Datenbank/HTA-Seiten

Datum	26.11.19
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	3

Suchstrategie in NHS CRD

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(balloon*)	959
2	(drug coated OR drug eluting OR drug covered OR paclitaxel OR sirolimus OR everolimus)	879
3	#1 AND #2	185
4	(coated balloon*)	14
5	(DEB)	17
6	#3 OR #4 OR #5	196
7	(DIOR OR SeQuent OR ELUTAX OR IFU EMPEROR OR RESTORE DEB OR iVascular essential OR Protege)	1
8	#6 OR #7	196
9	(#8) IN HTA FROM 2017 TO 2019	0

Suchstrategie in AHRQ

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	„drug coated balloon“ / 2017-2019	0
2	„drug eluting balloon“ / 2017-2019	1
3	„drug covered balloon“ / 2017-2019	0
4	paclitaxel AND balloon / 2017-2019	0
5	sirolimus AND balloon / 2017-2019	0
6	everolimus AND balloon / 2017-2019	0

Suchstrategie in NICE

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	„drug coated balloon“ / 2017-2019	0
2	„drug eluting balloon“ / 2017-2019	1
3	„drug covered balloon“ / 2017-2019	0
4	paclitaxel AND balloon / 2017-2019	1
5	sirolimus AND balloon / 2017-2019	0
6	everolimus AND balloon / 2017-2019	1

Recherche in PubMed (hier RCTs)

Datum	16.12.19
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	353

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	balloon*[tw]	110575
2	drug coated[tw] OR drug eluting[tw] OR drug covered[tw] OR paclitaxel OR sirolimus OR everolimus	69028
3	(#1) AND #2	7087
4	coated balloon*[tw]	954
5	DEB[tiab]	1462
6	((#3) OR #4) OR #5	8383
7	DIOR[tiab] OR SeQuent[tiab] OR ELUTAX[tiab] OR IFU EMPEROR[tiab] OR RESTORE DEB[tiab] OR iVascular essential[tiab] OR Protégé[tiab] OR paccocath[tiab] OR pantera lux[tiab] OR ranger[tiab] OR magic touch[tiab] OR danubio[tiab]	1062
8	(#6) OR #7	9346
9	animals[mesh] NOT humans[mesh]	4645856
10	(#8) NOT #9	8726
11	randomized controlled trial[pt]	496026
12	controlled clinical trial[pt]	584560
13	clinical trials as topic[mesh:noexp]	189302
14	random*[tiab]	1093933
15	placebo[tiab]	208845

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
16	trial[ti]	209169
17	study[ti]	1316893
18	(((((#11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17	2672751
19	(#10) AND #18	2192
20	((#19) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2017"[Date - Publication] : "2019"[Date - Publication])	353

Recherche in Cochrane (hier RCTs)

Datum	16.12.19
Datenbank(en)	CCTR, CDSR (http://www.cochranelibrary.com/) Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 12 of 12, December 2019
Anzahl potentiell relevanter Treffer	205

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	balloon*	10639
2	drug coated or drug eluting or drug covered OR paclitaxel or sirolimus or everolimus	22961
3	#1 and #2	1614
4	coated balloon*	661
5	DEB:ti,ab	262
6	[57-#5]	1791
7	(DIOR or SeQuent or ELUTAX or IFU EMPEROR or RESTORE DEB or iVascular essential or Protégé or paccocath or pantera lux or ranger or magic touch or danubio):ti,ab	239
8	#6 or #7 with Publication Year from 2017 to 2019, in Trials	417

Recherche in Ovid (Embase) (hier RCTs)

Datum	17.12.19
Datenbank(en)	https://ovidsp.tx.ovid.com/ Embase 1996 to 2019 Week 50
Anzahl potentiell relevanter Treffer	33

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	balloon*.mp.	115482
2	(drug coated or drug eluting or drug covered or paclitaxel or sirolimus or everolimus).mp.	161960
3	1 and 2	8304
4	coated balloon*.mp.	1972
5	DEB.tw.	2565

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
6	3 or 4 or 5	10343
7	(DIOR or SeQuent or ELUTAX or IFU EMPEROR or RESTORE DEB or iVascular essential or Protege or paccocath or pantera lux or ranger or magic touch or danubio).tw.	1601
8	6 or 7	11617
9	exp animals/ not exp humans/	2931832
10	8 not 9	11036
11	random*.tw.	1344594
12	placebo*.tw.	250787
13	exp placebos/	290757
14	double-blind*.tw.	158717
15	11 or 12 or 13 or 14	1527900
16	10 and 15	1647
17	limit 16 to ((english or german) and yr="2017 - 2019")	447
18	limit 17 to exclude medline journals	33

Suchschritt 15: 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 Studienregistern

Datum	18.12.19
Datenbank(en)	Clinical Trials (http://www.clinicaltrials.gov/) WHO ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	454

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(drug eluting OR drug covered OR coated) AND balloon	389
2	balloon AND drug eluting	140
3	balloon AND drug covered	0
4	balloon AND coated	225

8.2 Ausschlussgründe der ausgeschlossenen Volltexte

Alfonso (2017) [58]	Intervention (bioresorbable vascular scaffolds)
Alfonso (2018) [39]	berücksichtigt in eingeschlossener systematischen Übersichtsarbeit (DAEDALUS-Studie)
Andreini (2018) [59]	Studientyp (narrativer Artikel)
Baan (2018) [31]	berücksichtigt in eingeschlossener systematischen Übersichtsarbeit (DAEDALUS-Studie)
Brodmann (2018) [60]	Population (keine KHK)
Cai (2018) [61]	Systematische Übersichtsarbeit zu DEB versus DES bei ISR ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Cassese (2018) [63]	keine patientenrelevanten Endpunkte
Chae (2017) [64]	Intervention (DEB + BMS)
Cheng (2017) [65]	Studientyp (keine RCT)
Claessen (2019) [66]	berücksichtigt in eingeschlossener systematischen Übersichtsarbeit (DAEDALUS-Studie)
Colleran (2017a) [67]	Publikation zu einer eingeschlossenen Studie ohne relevante Zusatzinformationen
Colleran (2017b) [68]	Publikationstyp (Abstract)
Colleran (2018) [69]	Studientyp (keine RCT)
Cui (2018) [62]	Systematische Übersichtsarbeit zu DEB versus DES bei ISR ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
El-Mokadem (2017) [70]	Intervention (DEB + BMS)
Elgendy (2019) [71]	Systematische Übersichtsarbeit zu DEB versus DES bei ISR ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Gao (2018) [72]	Studientyp (Protokoll)
Gao (2019) [73]	Systematische Übersichtsarbeit zu DEB versus DES bei ISR ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Gilgen (2018) [74]	Studientyp (Protokoll)
Gonzalo Lopez (2018) [75]	Publikationstyp (Abstract)
Jensen (2018) [30]	berücksichtigt in eingeschlossener systematischen Übersichtsarbeit (DAEDALUS-Studie)
Koch (2019) [76]	Studientyp (keine RCT)
Kokkinidis (2018) [77]	Systematische Übersichtsarbeit zu DEB versus DES bei ISR ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Kumar (2019) [78]	Studientyp (narrative Übersichtsarbeit)

Li (2019) [50]	Systematische Übersichtsarbeit zu DEB versus DES bei Small Vessel Disease ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Liu (2018a) [79]	Systematische Übersichtsarbeit DEB versus DES/DEB + BMS versus DES bei verschiedenen Indikationen ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Liu (2018b) [48]	Systematische Übersichtsarbeit zu DEB versus DES/DEB versus POBA bei ISR ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Maximkin (2018) [80]	Publikationstyp (Abstract)
Megaly (2019a) [51]	Systematische Übersichtsarbeit zu DEB versus DES/DEB versus POBA bei Small Vessel Disease ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Megaly (2019b) [81]	Intervention (DEB + BMS)
Megaly (2018) [82]	Systematische Übersichtsarbeit DEB versus POBA ohne neue Studien
Mohiaddin (2018) [83]	Systematische Übersichtsarbeit zu DEB versus DES/DEB versus POBA bei verschiedenen Indikationen ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Patel (2018) [55]	Systematische Übersichtsarbeit DEB versus DES/DEB versus POBA/DEB + BMS versus DES bei verschiedenen Indikationen ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Pleva (2018a) [84]	Studientyp (narrative Übersichtsarbeit)
Pleva (2018b) [44]	berücksichtigt in eingeschlossener systematischen Übersichtsarbeit (DAEDALUS-Studie)
Pleva (2017) [85]	Studientyp (keine RCT)
Scheller (2006) [86]	Publikation zu einer eingeschlossenen Studie ohne relevante Zusatzinformationen
Tang (2018) [87]	Studientyp (Protokoll)
Tian (2019) [88]	Publikationstyp (Abstract)
Wang (2017) [89]	Systematische Übersichtsarbeit zu DEB versus DES bei ISR ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Wong (2018) [90]	berücksichtigt in eingeschlossener systematischen Übersichtsarbeit (DAEDALUS-Studie)
Xi (2019) [91]	Systematische Übersichtsarbeit zu DEB versus DES bei ISR ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Xiu (2018) [92]	Systematische Übersichtsarbeit zu DEB versus DES bei ISR ohne Einschluss aller relevanter Primärstudien
Yin (2019) [93]	Publikationstyp (Abstract)
BMS: Bare Metal Stent; DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; ISR: In-Stent-Restenose; KHK: koronare Herzkrankheit; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

8.3 Bewertung der methodischen Qualität der DAEDALUS-Studie (AMSTAR 2)

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes:	Optional (recommended)	
☒ Population	☒ Timeframe for follow-up	☒ Yes
☒ Intervention		☐ No
☒ Comparator group		
☒ Outcome		
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? (kritische Domäne)		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
☒ review question(s)	☒ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	☐ Yes
☒ a search strategy	☐ a plan for investigating causes of heterogeneity	☒ Partial Yes
☒ inclusion/exclusion criteria	☐ justification for any deviations from the protocol	☐ No
☒ a risk of bias assessment		
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
☒ <i>Explanation for</i> including only RCTs		☒ Yes
☐ OR <i>Explanation for</i> including only NRSI		☐ No
☐ OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? (kritische Domäne)		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
☒ searched at least 2 databases (relevant to research question)	☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies	☐ Yes
☒ provided key word and/or search strategy	☐ searched trial/study registries	☒ Partial Yes
☒ justified publication restrictions (e.g. language)	☐ included/consulted content experts in the field	☐ No
	☐ where relevant, searched for grey literature	
	☒ conducted search within 24 months of completion of the review	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		☐ Yes
☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		☒ No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- | | |
|--|--|
| ☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies | ☐ Yes |
| ☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. | ☒ No |

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? (kritische Domäne)

For Partial Yes:

- ☐
- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- ☐
- Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

(es wurden keine Studien im Rahmen des Volltextscreenings ausgeschlossen)

- ☒
- Yes
-
- ☐
- Partial Yes
-
- ☐
- No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- ☒
- described populations
-
- ☒
- described interventions
-
- ☒
- described comparators
-
- ☒
- described outcomes
-
- ☒
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- ☐
- described population in detail
-
- ☒
- described intervention in detail (including doses where relevant)
-
- ☒
- described comparator in detail (including doses where relevant)
-
- ☒
- described study's setting
-
- ☐
- timeframe for follow-up

- ☐
- Yes
-
- ☒
- Partial Yes
-
- ☐
- No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? (kritische Domäne)**RCTs**

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- ☒
- unconcealed allocation,
- and*
-
- ☒
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- ☒
- allocation sequence that was not truly random,
- and*
-
- ☒
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- ☒
- Yes
-
- ☐
- Partial Yes
-
- ☐
- No
-
- ☐
- Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- ☐
- from confounding,
- and*
-
- ☐
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- ☐
- methods used to ascertain exposures and outcomes,
- and*
-
- ☐
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- ☐
- Yes
-
- ☐
- Partial Yes
-
- ☐
- No
-
- ☐
- Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- | | |
|---|--|
| ☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies | ☐ Yes |
| | ☒ No |

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results? (kritische Domäne)

RCTs	
For Yes:	
☒ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☒ Yes
☒ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	☐ No
☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ No meta-analysis conducted
For NRSI	
For Yes:	
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No
☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted
☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:	
☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes
☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☒ No
	☐ No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review? (kritische Domäne)

For Yes:	
☐ included only low risk of bias RCTs	☒ Yes
☒ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:	
☒ There was no significant heterogeneity in the results	☒ Yes
☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☐ No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? (kritische Domäne)

For Yes:	
☒ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☒ Yes
	☐ No
	☐ No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:	
☒ The authors reported no competing interests OR	☒ Yes
☒ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	☐ No

8.4 Risk of Bias Bewertung Primärstudien

Studie	Domäne	Verzerrungs- potential (Studien-/ Endpunktebene)	Begründung der Beurteilung
ISR: DEB versus POBA			
Habara 2013	<i>Generierung der Randomisierungssequenz</i>	niedrig	“Randomization was performed centrally with an automated computerized system in randomly permuted blocks of 3 or 6 patients. Randomization was stratified only according to participating centers.”
	<i>Verdeckte Gruppenzuteilung</i>	niedrig	„Before balloon inflation (after crossing the lesion with a guide wire), the central registration center assigned the treatment with either paclitaxel-coated PTCA balloon (SeQuent Please [...]) or conventional balloon angioplasty (BA group) to eligible patients in the ratio of 2:1.”
	<i>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*</i>	hoch	Open-label, keine Verblindung Teilnehmer und Studienpersonal
	<i>Verblindung der Endpunkterhebung</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> niedrig für alle Endpunkte	“Quantitative coronary angiographic analysis was performed using CAAS 5 (PieMedical Imaging, Maastricht, the Netherlands) at an independent angiographic core laboratory Cardiocore Japan, Tokyo, Japan).” “An independent and blinded clinical events committee adjudicated all deaths, myocardial infarction, stent thrombosis, and revascularization procedures.”
	<i>Unvollständige Daten zu Endpunkten</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> niedrig für alle Endpunkte	ITT-Analyse geplant, aber drop-outs nach Randomisierung und im Follow-up nicht berücksichtigt, allerdings geringe Drop-out-Rate über 6 Monate in beiden Behandlungsgruppen (DEB: 1,4 %, POBA: 1,4 %)
	<i>Selektives Berichten zu Endpunkten</i>	unklar	Kein Hinweis auf publiziertes Protokoll oder Studienregistrierung
	<i>Andere Ursachen für Bias</i>	niedrig	(TVR nicht definiert, keine Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TVR)
ISAR-DESIRE 3	<i>Generierung der Randomisierungssequenz</i>	niedrig	“In each participating centre, patients were allocated to one of three treatments by means of sealed, opaque envelopes containing a computer-generated sequence.”
	<i>Verdeckte Gruppenzuteilung</i>	niedrig	“In each participating centre, patients were allocated to one of three treatments by means of sealed, opaque envelopes containing a computer-generated sequence.”
	<i>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*</i>	hoch	Open-label, „Patients and investigators were not masked to treatment assignment.”
	<i>Verblindung der Endpunkterhebung</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> niedrig für alle Endpunkte	“All events were adjudicated and classified by an event adjudication committee masked to the treatment groups. Angiograms were assessed by operators masked to treatment assignment.”
	<i>Unvollständige Daten zu Endpunkten</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> niedrig für alle Endpunkte	ITT-Analyse, geringe Drop-out-Rate nach 12 Monaten: DEB: 1 %, POBA: 4 %; Drop-out-Rate nach 3 Jahren insgesamt: 9,7 % (inkl. DES-Arm, Drop-out-Rate pro Behandlungsgruppe unklar); Kaplan-Meier-Analyse

Studie	Domäne	Verzerrungs- potential (Studien-/ Endpunktebene)	Begründung der Beurteilung
	<i>Selektives Berichten zu Endpunkten</i>	niedrig	Studienregistrierung: NCT00987324 (ClinicalTrials.gov), alle vorab festgelegten relevanten Endpunkte wurden berichtet (darüber hinaus noch TLR)
	<i>Andere Ursachen für Bias</i>	niedrig	(TVR nicht definiert, keine Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TVR)
PACCOATH ISR	<i>Generierung der Randomisierungssequenz</i>	unklar	Nicht berichtet
	<i>Verdeckte Gruppenzuteilung</i>	niedrig	“Only after the patient has been included in the study, the envelop of the selected balloon catheter was opened.”
	<i>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*</i>	hoch	“Double-blind”, unklar welche Personen verblindet waren Investigators: “Small visual differences between coated and non coated balloons became visible and could have been recognized after the same investigator has seen one or more balloons of each type. Investigators were not informed about visual differences.” Es wird davon ausgegangen, dass die Ärzte, die die Intervention ausführten, nicht verblindet werden konnten bzw. das Risiko für eine Entblindung hoch war
	<i>Verblindung der Endpunkt-erhebung</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> unklar für alle Endpunkte	“Quantitative analysis of the coronary angiographic images was performed by an independent, blinded core laboratory. The CAAS II Research System (Pie Medical Imaging, Maastricht, the Netherlands) was used for automated contour detection and quantification.” “All endpoints and adverse events were evaluated in consensus by the investigators. The investigators and the core laboratory remained blinded until the database was closed.” „Investigators“ sind nicht näher beschrieben; keine Angaben zu einem unabhängigen Endpunktkomitee
	<i>Unvollständige Daten zu Endpunkten</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> - niedrig für alle Endpunkte mit Nachbeobachtungszeitraum 24 Monate - hoch für alle Endpunkte mit Nachbeobachtungszeitraum 5 Jahre	ITT-Analyse, Drop-out-Rate nach 18 bzw. 24 Monaten in beiden Behandlungsgruppen 3,7 %; Drop-out-Rate nach 5 Jahren DEB: 9,3 % und POBA: 25,9 %; Kaplan-Meier-Analyse, aber aufgrund der deutlich höheren Drop-out-Rate in der POBA-Gruppe wird das Verzerrungsrisiko für die 5-Jahres-Ergebnisse als hoch eingeschätzt
	<i>Selektives Berichten zu Endpunkten</i>	niedrig	Studienregistrierung: NCT00106587, NCT00409981, keine patientenrelevanten Endpunkte, die später nicht berichtet werden (statt dessen werden Ergebnisse zu zusätzlichen patientenrelevanten Endpunkten berichtet)
	<i>Andere Ursachen für Bias</i>	niedrig	(TVR nicht definiert, keine Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TVR)
PEPCAD-DES	<i>Generierung der Randomisierungssequenz</i>	unklar	Nicht berichtet

Studie	Domäne	Verzerrungs- potential (Studien-/ Endpunktebene)	Begründung der Beurteilung
	<i>Verdeckte Gruppenzuteilung</i>	hoch	Nicht berichtet
	<i>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*</i>	hoch	„Single-blinded“, laut Studienregistrierung waren die Patientinnen und Patienten verblindet.
	<i>Verblindung der Endpunkterhebung</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> - unklar für TLR - hoch für Todesfälle jeglicher Ursache, schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignissen, Stent Thrombosen	“Angiographic measurements were done with the CAAS version 5.7 software (Pie Medical Imaging, Maastricht, the Netherlands) in the core lab of the University of Ulm, Ulm, Germany (4,7). The core lab was blinded to the randomized treatment strategy.” Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte: keine Angaben
	<i>Unvollständige Daten zu Endpunkten</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> unklar für alle Endpunkte	Keine Informationen zu drop-outs und zur Analysegrundlage (ITT/PP), Ergebnisse beziehen sich immer auf die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten pro Gruppe
	<i>Selektives Berichten zu Endpunkten</i>	niedrig	Studienregistrierung: NCT02946307 (ClinicalTrials.gov), die wesentlichen vorab definierten Endpunkte wurden berichtet. Es fehlt Endpunkt „target vessel failure“
	<i>Andere Ursachen für Bias</i>	niedrig	(Keine Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR)
Small Vessel Disease: DEB versus DES			
BASKET-SMALL 2	<i>Generierung der Randomisierungssequenz</i>	niedrig	“Internet-based response system to randomly assign participants (1:1)”
	<i>Verdeckte Gruppenzuteilung</i>	niedrig	Webbasierte Allokation
	<i>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*</i>	hoch	„Participants or investigators were not masked to the treatment”
	<i>Verblindung der Endpunkterhebung</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> Niedrig für alle Endpunkte	„All endpoints were adjudicated by an independent critical events committee”. “A blinded critical events committee had access to all medical data required and adjudicated all endpoints.”
	<i>Unvollständige Daten zu Endpunkten</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> niedrig für alle Endpunkte	Geringe Drop-out-Rate über 12 Monate in beiden Behandlungsgruppen: DEB: 3 %, DES: 4,5 %; nach 3 Jahren DEB: 8,6 %, DES: 8,2 % („lost to follow-up“ und „withdrawal of consent“); ITT- und PP-Analyse, “Endpoints of patients not experiencing an event were considered as censored on the last observation date.”, Kaplan-Meier-Analyse
	<i>Selektives Berichten zu Endpunkten</i>	niedrig	Studienregistrierung: NCT01574534 (ClinicalTrials.gov), alle vorab festgelegten relevanten Endpunkte wurden berichtet
	<i>Andere Ursachen für Bias</i>	niedrig	(Keine Definition TVR, keine Information zu der Entscheidungsgrundlage für eine TVR)

Studie	Domäne	Verzerrungs- potential (Studien-/ Endpunktebene)	Begründung der Beurteilung
BELLO	Generierung der Randomisierungssequenz	niedrig	“... were randomly assigned in a 1:1 ratio to treatment...” Patients were randomized to the treatment arms with the use of sealed opaque envelopes containing a computer-generated randomization sequence”
	Verdeckte Gruppenzuteilung	niedrig	„Patients were randomized to the treatment arms with the use of sealed opaque envelopes containing a computer-generated randomization sequence”
	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*	hoch	Unklar, wer verblindet war („single-blinded“)
	Verblindung der Endpunkterhebung	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> niedrig für alle Endpunkte	“Coronary angiograms were analyzed offline using a validated edge detection system (CMS, version 5.2, Medis Medical Imaging Systems BV, Leiden, the Netherlands) by an expert operator at an independent core laboratory...” „Independent study monitors verified data from case report forms on-site. The clinical study endpoints were adjudicated by an independent clinical events committee, blinded to treatment allocation, after review of original source documentation.”
	Unvollständige Daten zu Endpunkten	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> niedrig für alle Endpunkte	ITT-Analyse; geringe Drop-out-Raten über 2 Jahre: DEB: 2,2 %, DES: 1,1 %; Drop-out-Rate nach 3 Jahren: DEB: 5,6 %, DES: 4,3 %; Gründe angegeben, Kaplan-Meier-Analyse
	Selektives Berichten zu Endpunkten	niedrig	Studienregistrierung: NCT01086579 (ClinicalTrials.gov), alle vorab festgelegten relevanten Endpunkte wurden berichtet
	Andere Ursachen für Bias	niedrig	(Keine Information zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR und TVR)
PICCOLETO	Generierung der Randomisierungssequenz	niedrig	„... were randomised to treatment with PCB or Taxus stent. [...] A randomly permuted blocks method was used to generate the randomization plan.”
	Verdeckte Gruppenzuteilung	niedrig	„Randomisation was performed in a 1:1 ratio by computerised, open-label assignment in consecutive blinded envelopes.”
	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*	hoch	Open-label, “... operators were not blinded to the device used”
	Verblindung der Endpunkterhebung	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> unklar für alle Endpunkte	“... the clinical end points were adjudicated by two investigators blinded with regard to patients’ treatment allocation”, aber keine Angaben zu unabhängigem Endpunktkomitee “Quantitative analysis of the coronary angiographic images was performed by one of the study investigators.” Kein unabhängiges angiographisches Referenzlabor
	Unvollständige Daten zu Endpunkten	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> - niedrig für TLR, TVR und MACE - hoch für Myokardinfarkt,	ITT-Analyse geplant, allerdings Patientinnen und Patienten mit „lost at follow-up“ nicht berücksichtigt (1/29 in der Interventionsgruppe und 2/31 in der Kontrollgruppe). Drop-out-Rate über 9 Monate: DEB: 3,4 %, DES: 6,5 %

Studie	Domäne	Verzerrungs- potential (Studien-/ Endpunktebene)	Begründung der Beurteilung
		Stent Thrombose und Mortalität	
	<i>Selektives Berichten zu Endpunkten</i>	unklar	Hinweis auf Registrierung/Protokoll, allerdings im Internet nicht auffindbar, daher unzureichende Informationen
	<i>Andere Ursachen für Bias</i>	niedrig	(TLR und TVR nicht definiert, keine Information zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR und TVR)
RESTORE SVD China	<i>Generierung der Randomisierungs sequenz</i>	niedrig	„... were randomized in a 1:1 ratio to receive the DCB or DES at 12 sites in China. Randomization was stratified by site, complicated nontarget lesion, and diabetes status. Randomization was performed using an interactive Web response system with a block size of 4.“
	<i>Verdeckte Gruppeneuteilung</i>	niedrig	Webbasierte Allokation
	<i>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*</i>	hoch	Open-label
	<i>Verblindung der Endpunkter- hebung</i>	<u>Bewertung</u> <u>Endpunktebene:</u> niedrig für alle Endpunkte	“The coronary angiographic results were objectively evaluated by an independent core laboratory.” „Clinical events were adjudicated by an independent and blinded clinical events committee.“
	<i>Unvollständige Daten zu Endpunkten</i>	<u>Bewertung</u> <u>Endpunktebene:</u> niedrig für alle Endpunkte	ITT- und PP-Analyse; geringe Drop-out-Raten über 12 Monate in beiden Behandlungsgruppen: DEB: 1,7 %, DES: 0%; In der ITT-Analyse werden nur für 114/116 aus der Interventionsgruppe Ergebnisse berichtet, Gründe sind nicht angegeben. Aufgrund der geringen Drop-out-Rate wird das Verzerrungsrisiko jedoch als gering eingestuft.
	<i>Selektives Berichten zu Endpunkten</i>	niedrig	Studienregistrierung: NCT02946307 (ClinicalTrials.gov), alle vorab festgelegten relevanten Endpunkte wurden berichtet
	<i>Andere Ursachen für Bias</i>	niedrig	(Keine Information zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR und TVR)
Small Vessel Disease: DEB versus POBA			
Funatsu 2017	<i>Generierung der Randomisierungs sequenz</i>	niedrig	“Randomization was performed centrally with an automated computerized system permuted blocks of three or six patients. The central registration center assigned the treatment with either PCB or POBA to eligible patients in the ratio of 2:1.“
	<i>Verdeckte Gruppeneuteilung</i>	niedrig	„ The central registration center assigned the treatment with either PCB or POBA to eligible patients in the ratio of 2:1. Randomization was performed prior to PCI, though operators were informed which treatment was assigned just after predilation.“
	<i>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*</i>	hoch	Keine Verblindung Studienpersonal, Verblindung Teilnehmer unklar
	<i>Verblindung der</i>	<u>Bewertung</u> <u>Endpunktebene:</u>	“Angiographic results at before and immediately after intervention and at 24 weeks follow-up were collected by

Studie	Domäne	Verzerrungs-potential (Studien-/ Endpunktebene)	Begründung der Beurteilung
	Endpunkt-erhebung	- unklar für TLR - hoch für TVF, Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, koronare Bypassoperation, Stent Thrombose	an independent Core Laboratory (Cardiocore Japan, Tokyo, Japan). QCA measurements at treated segment including bilateral edge portion of balloon dilation were performed using CAAS 5 (PieMedical Imaging, Maastricht, the Netherlands) by an experienced researcher who was blinded to the details of the study.” Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte: keine Angaben
	Unvollständige Daten zu Endpunkten	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> niedrig für alle Endpunkte	PP-Analyse, geringe Drop-out-Rate über 6 Monate DEB: 4,3 %, POBA: 4,9 %
	Selektives Berichten zu Endpunkten	unklar	Studienregistrierung: UMIN000026760 (UMIN-CTR Clinical Trial), im Studienregistereintrag sind die Endpunkte MACE und „Clinical Success“ aufgeführt, in der Studienpublikation werden diese nicht berichtet
	Andere Ursachen für Bias	niedrig	Keine
De-novo Läsionen größerer Koronargefäße: DEB versus DES			
Nishiyama 2016	Generierung der Randomisierungssequenz	niedrig	“Patients were randomly assigned to two groups using a simple-randomization method [6].”
	Verdeckte Gruppenzuteilung	hoch	Nicht berichtet
	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*	hoch	„Open label”
	Verblindung der Endpunkterhebung	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> - unklar für TLR, TVR und MACE - hoch für Myokardinfarkt, Stent Thrombose Mortalität, MACE und Schlaganfall	“Coronary lesions were assessed by QCA using a computer-based QCA-CMS system (Medis, Leiden, Netherlands). The quantitative measurements were performed on enddiastolic frames from the angiograms by a single investigator, who was unaware of the study design.” Beurteilung klinischer Parameter: keine Angabe
	Unvollständige Daten zu Endpunkten	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> niedrig für alle Endpunkte	0% Drop-out-Rate über 8 Monate, ITT- und PP-Analyse
	Selektives Berichten zu Endpunkten	unklar	Keine Informationen zu Studienprotokoll oder Studienregistrierung
	Andere Ursachen für Bias	niedrig	Keine
Akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt): DEB versus DES			
Gobic 2017	Generierung der Randomisierungssequenz	niedrig	“The randomization scheme was generated by using the method of randomly permuted blocks on the Web site Randomization.com (http://www.randomization.com). A

Studie	Domäne	Verzerrungs- potential (Studien-/ Endpunktebene)	Begründung der Beurteilung
			random allocation sequence was generated by investigators, who enrolled patients and assigned participants to interventions.”
	<i>Verdeckte Gruppenzuteilung</i>	hoch	Nicht berichtet
	<i>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*</i>	hoch	Keine Informationen, wahrscheinlich keine Verblindung
	<i>Verblindung der Endpunkterhebung</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> hoch für alle berichteten Endpunkte	“Angiographic parameters were measured and evaluated off-line by an independent investigator using Syngo quantification software (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany).” Erhebung und Auswertung klinischer Endpunkte: keine Angaben
	<i>Unvollständige Daten zu Endpunkten</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> hoch für alle berichteten Endpunkte	PP-Analyse “There were 3 patients (7.3%) in the DCB group with persistent residual stenosis or C-F dissection occurrence with the need for BMS bail-out implantation. Those patients were further excluded from the study”
	<i>Selektives Berichten zu Endpunkten</i>	unklar	Keine Informationen zu Studienprotokoll oder Studienregistrierung
	<i>Andere Ursachen für Bias</i>	niedrig	(TLR nicht definiert, keine Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR)
PEPCAD NSTEMI	<i>Generierung der Randomisierungssequenz</i>	unklar	Nicht berichtet
	<i>Verdeckte Gruppenzuteilung</i>	hoch	Nicht berichtet
	<i>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*</i>	hoch	Keine Informationen, wahrscheinlich keine Verblindung
	<i>Verblindung der Endpunkterhebung</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> hoch für alle berichteten Endpunkte	Laut Studienregistrierung Verblindung des “Outcomes Assessors”, keine Angaben zur Bewertung angiographischer Endpunkte sowie zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte in der publizierten Studie
	<i>Unvollständige Daten zu Endpunkten</i>	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> hoch für alle berichteten Endpunkte	Drop-out Rate insgesamt: 6,7 % über 9 Monate; für den Vergleich DEB versus DES liegen nur Ergebnisse aus der PP/As treated-Analyse vor: Ergebnisse aus PP-/As treated Analyse (85/104 randomisierten Patientinnen und Patienten DEB-Gruppe, 51 statt 47 randomisierte Patientinnen und Patienten DES-Gruppe), Patientenfluss unklar
	<i>Selektives Berichten zu Endpunkten</i>	niedrig	Studienregistrierung: NCT01489449 (ClinicalTrials.gov), die meisten vorab festgelegten Endpunkte wurden berichtet, allerdings keine Ergebnisse für geplanten Endpunkt TVR
	<i>Andere Ursachen für Bias</i>	niedrig	(TLR nicht definiert, keine Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR)

Studie	Domäne	Verzerrungs- potential (Studien-/ Endpunktebene)	Begründung der Beurteilung
REVELATION	Generierung der Randomisierungssequenz	niedrig	Wenig Informationen in der publizierten Studie, allerdings Verweis auf publiziertes Protokoll: „Allocation to treatment will be done by a blinded electronic randomization system. A randomized block design is used, with only gender as nuisance factor.“
	Verdeckte Gruppenzuteilung	niedrig	„Allocation to treatment will be done by a blinded electronic randomization system.“
	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*	hoch	Keine Informationen, wahrscheinlich keine Verblindung
	Verblindung der Endpunkterhebung	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> hoch für alle berichteten Endpunkte	“All analysis will be performed blinded” (Information aus Studienregistereintrag), keine Angaben zur Bewertung angiographischer Endpunkte sowie zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte in der publizierten Studie
	Unvollständige Daten zu Endpunkten	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> - niedrig für Mortalität - hoch für TLR, Myokardinfarkt und MACE	Geplante ITT-Analyse, allerdings für den Endpunkt TLR und Myokardinfarkt Nichtberücksichtigungsanteil an Patientinnen und Patienten 3,3 % in der DEB- und 10 % in der DES-Gruppe
	Selektives Berichten zu Endpunkten	niedrig	Studienregistrierung: NCT02219802 (ClinicalTrials.gov) und publiziertes Protokoll, die wesentlichen relevanten vorab festgelegten Endpunkte wurden berichtet (Ausnahme: Stent Thrombose)
	Andere Ursachen für Bias	niedrig	(TLR nicht definiert, keine Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR)
Bifurkationsläsion: DEB versus POBA			
PEPCAD-BIF	Generierung der Randomisierungssequenz	niedrig	“A list of treatment assignments was generated per study center by the study statistician comprised of consecutive blocks with the order of assignments chosen at random (i.e., random permuted block of size 4).”
	Verdeckte Gruppenzuteilung	niedrig	„The lists were prepared prior to the initiation of the study. The allocation of the treatment was contained in sequentially numbered, sealed envelopes which were opened immediately before investigational product administration.“
	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal*	hoch	Keine Verblindung Teilnehmer und Studienpersonal
	Verblindung der Endpunkterhebung	<u>Bewertung Endpunktebene:</u> hoch für TLR, Mortalität, Myokardinfarkt	Keine Angaben zu einer verblindeten angiographischen Endpunktauswertung sowie zur Erhebung und Bewertung klinischer Endpunkte
	Unvollständige Daten zu Endpunkten	<u>Bewertung Endpunktebene:</u>	ITT-Analyse, keine Drop-outs

Studie	Domäne	Verzerrungs- potential (Studien-/ Endpunktebene)	Begründung der Beurteilung
		niedrig für alle Endpunkte	
	<i>Selektives Berichten zu Endpunkten</i>	unklar	Studienregistrierung: NCT01180517 keine Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten im Studienregistereintrag
	<i>Andere Ursachen für Bias</i>	niedrig	(TLR nicht definiert, keine Informationen zu der Entscheidungsgrundlage für eine TLR)
* nicht für Gesamtbewertung berücksichtigt DEB: Drug Eluting Balloon; DES: Drug Eluting Stent; ITT: Intention to treat; POBA: Plain Old Balloon Angioplasty PP: per Protocol; TLR: Target Lesion Revascularization; TVR: Target Vessel Revascularization			