

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Modellprojekt zur Vermeidung
von Koronar-Restenosen
in der medizinischen Routineversorgung**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Doreen Watson McBride

aus New Westminster, Kanada

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. S. N. Willich
 2. Prof. Dr. med. H.-R. Arntz
 3. Prof. Dr. med. K.-H. Kuck

Datum der Promotion: 10. März 2008

Zusammenfassung

Die langzeit klinischen und gesundheitsökonomischen Implikationen bei der Implantation von Sirolimus-freisetzenden Stents in der allgemeinen medizinischen Versorgung sind bisher unklar. Ziel eines Modellprojekts zur Vermeidung von Koronar-Restenosen war es den Behandlungserfolg und die gesundheitsökonomische Implikationen in der deutschen Routineversorgung zu evaluieren.

Patienten in 35 Kliniken in Deutschland mit Koronarstenosen und elektiver PCI Indikation mit antiproliferativ beschichteten, Sirolimus-freisetzenden Stents (SES) oder konventionelle Bare-Metal Stents (BMS) wurden behandelt (sequentielles Kontrolldesign). Das Follow-Up umfasst standardisierte Erhebungen beim Patienten und dem weiterbehandelnden Arzt zu Studienbeginn, nach 6, 12 und 18 Monaten einschließlich Dokumentation von kardial und ökonomisch relevanten Ereignissen (MACE: Tod, Myokardinfarkt, Bypassoperation und Re-PCI im behandelten Gefäß), krankheitsbezogenen Kosten und Patientenlebensqualität.

Insgesamt wurden 658 Patienten mit SES (87% männlich, 63 ± 9 Jahre) und 294 Patienten mit BMS (79% männlich, 64 ± 10 Jahre) behandelt. In den ersten 18 Monaten traten bei SES 12% und bei BMS 21% MACE auf (p adjustiert für Alter, Geschlecht, Alleinlebenden, 3-Gefäßerkrankung, Anzahl der Stents= $0,003$). Die SES-Patienten verursachten im Vergleich zu BMS über 18 Monate im Mittel höhere Gesamtkosten (SES EUR 13.950 ± 468 versus BMS EUR 12.273 ± 525 , p adjustiert= $0,003$), vor allem wegen der inkrementellen Mehrkosten der SES. Die Ergebnisse der allgemeinen gesundheitsbezogenen (SF-36) und MacNew Lebensqualität zeigten nach Implantation eines SES verglichen mit BMS eine höhere Lebensqualität.

Patienten mit SES haben im Vergleich zu BMS nach 18 Monaten deutlich weniger klinisch relevante Ereignisse. Die sektorübergreifende Kostenbetrachtung von SES versus BMS ergab insgesamt eine Überlegenheit zum Vorteil der BMS.

Eigene Schlagworte: Koronare Herzkrankheit, Koronarstenose, Sirolimus-eluting Stent, Bare-Metal Stent, Kostenevaluation

Abstract

The study "Reduction of Coronary Restenosis" evaluated the clinical outcomes and economic implications of drug-eluting sirolimus stents (SES) vs. bare-metal stents (BMS) in the treatment of coronary artery disease (CAD) in routine medical care in Germany.

In this prospective controlled interventional study in 35 hospitals, CAD patients undergoing elective percutaneous coronary intervention (PCI) were treated with BMS or SES (sequential control design with a case:control ratio of 2:1). Standardized questionnaires were completed by patients and their physicians at 3, 6, 12 and 18 months following PCI to document major adverse cardiac events (MACE) including death, myocardial infarction, coronary bypass surgery and intervention for restenosis, disease-related direct and indirect costs, as well as health-related and disease-specific quality of life.

From April 2003 until June 2005, 658 patients were treated with SES (mean age 63 ± 9 , 87% male) and 294 patients with BMS (mean age 64 ± 10 , 79% male). Baseline differences included age, gender, household status, 3-vessel disease and number of implanted stents. After 18 months, 12% of the SES vs. 21% of the BMS group had suffered MACE (p adjusted=0.003). Overall, disease-related costs over 18 months were higher in the SES compared to BMS group: $13,950\pm 468$ vs. $12,273\pm 562$, p adjusted=0.003, primarily due to the higher cost of the SES. The increase in health-related (SF-36) and disease-specific (MacNew) quality of life was higher in SES compared to BMS patients.

In comparison to patients with BMS, patients with implantation of SES experienced significantly fewer MACE during the 18-month follow-up. The evaluation of total associated costs demonstrated a cost advantage of BMS.

Keywords: coronary heart disease, coronary stenosis, sirolimus-eluting stent, bare-metal stent, cost evaluation

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	2
ABSTRACT	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
1 EINLEITUNG	13
1.1 Hintergrund	13
1.1.1 Koronare Herzkrankheit	13
1.1.2 Ökonomische Implikationen	15
1.1.3 Aktuelle Studienlage	16
1.2 Zielstellung	16
2 METHODE	18
2.1 Studiengrundlagen	18
2.2 Studiendesign	18
2.2.1 Zeitplan	19
2.2.2 Ethik	19
2.3 Patientenpopulation	20
2.3.1 Auswahl der Zentren	20
2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten	20
2.4 Datenerhebung	21
2.4.1 Datenerfassung	21
2.4.2 Erhebungsinstrumente	21
2.4.2.1 Stent-Register	21
2.4.2.2 Patientenfragebögen	22
2.4.2.3 Arztbefragung	22
2.4.3 Datenerfassung zu primärerem Zielparameter	23
2.4.3.1 Kostenbestimmung der kardiovaskulären Versorgung	23

2.4.4	Datenerfassung zu sekundären Zielparametern	28
2.4.4.1	Bestimmung der Restenoserate	28
2.4.4.2	Kosteneffektivitätsanalyse	28
2.4.4.3	Zeitraum bis zur Beeinträchtigung der normalen Alltagsaktivitäten	29
2.4.4.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten	29
2.5	Datenmanagement und Statistik	30
2.5.1	Datenmanagement	30
2.5.2	Fallzahlberechnung	30
2.5.3	Statistik	30
2.5.3.1	Deskription	30
2.5.3.2	Primärer Endpunkt	31
2.5.3.3	Sekundäre Endpunkte	31
2.5.3.4	Sensitivitätsanalyse	32
2.5.4	Diskontierung	32
3	ERGEBNISSE	33
3.1	Patientenpopulation	33
3.1.1	Soziodemographie	33
3.1.2	Risikofaktoren und Komorbiditäten	34
3.1.3	Stenose	35
3.1.4	Stentimplantation	36
3.2	Primärer Zielparameter	37
3.2.1	Kosten der kardiovaskulären Versorgung	37
3.2.1.1	Gesamtkosten aller Ereignisse	37
3.2.1.2	Direkte Kosten	39
3.2.1.3	Indirekte Kosten	41
3.3	Sekundäre Zielparameter	41
3.3.1	Patientennutzen	42
3.3.1.1	Klinische Ereignisse	42

3.3.1.2	Prediktoren des Risikos einer Re-PCI im behandelten Gefäß	49
3.3.1.3	Kosteneffektivitäts-Analyse	50
3.3.2	Gesundheitsbezogene Patientenlebensqualität	51
3.3.2.1	Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	51
3.3.2.2	MacNew Lebensqualitätsfragebogen für Herzerkrankungen	52
3.3.3	Untergruppenanalyse	53
3.3.3.1	Per-Protokoll behandelte Patienten	53
3.3.3.2	Outliers mit höheren Kosten	55
3.3.3.3	Einfluss von Patientencharakteristiken	56
3.3.3.4	Abbrecher	57
3.3.3.5	Sensitivitätsanalysen	59
4	DISKUSSION	60
4.1	Klinische Ergebnisse und deren Kostenimplikationen	60
4.2	Limitationen	63
4.3	Anwendung im deutschen Gesundheitssystem	64
4.4	Schlussfolgerung	66
5	ZUSAMMENFASSUNG	67
	LITERATURVERZEICHNIS	70
	DANKSAGUNG	82
	LEBENS LAUF	83
	EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	85

Tabelleverzeichnis

Tabelle 1: Kostenkomponenten	25
Tabelle 2: Demographische Eigenschaften der Studienteilnehmer bei Baseline	34
Tabelle 3: Koronar-Risikofaktoren und Komorbiditäten bei Stentimplantation.....	34
Tabelle 4: Beschreibung des Gefäßes und der Stenose	35
Tabelle 5: Stent- und Ballongröße	36
Tabelle 6: Gesamtkosten bis 18 Monate nach Stentimplantation.....	38
Tabelle 7: Gesamte Inanspruchnahme von Leistungen und deren Kosten.....	40
Tabelle 8: Anzahl der Frührente bzw. arbeitsunfähige Tage und die zugehörigen Kosten.....	41
Tabelle 9: Gesamt Anzahl der Patienten mit MACE (Major Adverse Coronary Events).....	42
Tabelle 10: Gesamtanzahl der Patienten mit MACE nach Erhebungszeitraum	43
Tabelle 11: MACE: Anzahl der Patienten mit Re-PCI im behandelten Gefäß nach Erhebungszeitraum.....	43
Tabelle 12: MACE: Anzahl der Patienten mit Myokardinfarkt und Bypass nach Erhebungszeitraum.....	44
Tabelle 13: MACE: Anzahl der Todesfälle nach Erhebungszeitraum	45
Tabelle 14: Todesursachen	45
Tabelle 15: Anzahl der Patienten mit MACEE (Major Adverse Coronary Events mit weiteren Re- Interventionen ökonomischer Auswirkungen)	46
Tabelle 16: Auftreten einer Stentthrombose nach ARC Kriterien	49
Tabelle 17: Gesamtanzahl des Auftretens einer Stentthrombose.....	49
Tabelle 18: Prediktoren des Risikos einer Re-PCI im behandelten Gefäß durch univariate logistische Regression.....	49
Tabelle 19: Prediktoren des Risikos einer Re-PCI im behandelten Gefäß durch multivariate logistische Regression.....	50
Tabelle 20: Mittelwerte der zielgefäßbezogenen Kosten und % MACE	50
Tabelle 21: Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis	51
Tabelle 22: Protokollverletzer	54

Tabelle 23: Per-Protokoll Analyse der Gesamtkosten	54
Tabelle 24: Per-Protokoll-Analyse der MACE-Ereignisse	55
Tabelle 25: Inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse bei Per-Protokoll behandelten Patienten.....	55
Tabelle 26: Analyse der Gesamtkosten ohne Outliers	56
Tabelle 27: Interaktion Gefäßerkrankung auf Gesamtkosten, Risiko eines MACE bzw. Re-PCI	56
Tabelle 28: Vergleich der Charakteristika der Abbrecher und Nicht-Abbrecher Patienten	57
Tabelle 29: Sensitivitätsanalyse der Adjustierung der Gesamtkosten	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleichsstrategie.....	19
Abbildung 2: Studiendesign.....	19
Abbildung 3: Überblick der Gesamtkostenberechnung.....	23
Abbildung 4: Patienteneinschluss und Verlauf der Patientenpopulation.....	33
Abbildung 5: Anteile der Einzelkostenarten an den Gesamtkosten.....	38
Abbildung 6: Differenz der Gesamtkosten.....	39
Abbildung 7: MACE (Major Adverse Coronary Events) 0 – 18 Monate.....	42
Abbildung 8: Stenosegrad vor und nach Behandlung bei Re-PCI im behandelten Gefäß.....	44
Abbildung 9: MACEE: MACE mit weiteren Re-Interventionen ökonomischer Auswirkungen ..	46
Abbildung 10: Stenosegrad vor und nach Behandlung bei PCI in (a.) neuen und (b.) bekannten Läsionen außerhalb des behandelten Gefäßes.....	47
Abbildung 11: Tage ohne MACE.....	48
Abbildung 12: SF-36 Körperliche Summenskala.....	52
Abbildung 13: SF-36 Psychische Summenskala.....	52
Abbildung 14: MacNew Lebensqualitätsfragebogen für Herzerkrankungen Global Skala.....	53

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AHB	Anschlussheilbehandlung
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
ARC	Academic Research Consortium
ASS	Acetylsalicylsäure
BFW	Basisfallwert
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare-Metal Stent
CAD	Kanadischer Dollar
CCS	Canadian Cardiovascular Society
DES	Drug-Eluting Stent
DRG	Diagnosis-Related-Group
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EUR	Euro (€)
GCP	Good Clinical Practice
GEP	Good Epidemiological Practice
GERSHWIN	German Stent Health Outcome and Economics Within Normal Practice
G-DRG	German Diagnosis-Related Group
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICER	Incremental cost effectiveness ratio (inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis)
ICH	International Conference on Harmonisation

IHF	Institut für Herzinfarktforschung
IKKF	Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung
ISR	In-Stent Restenose
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major Adverse Coronary Events (schwerwiegende unerwünschte Koronar-Ereignisse)
MACEE	Unerwünschte Koronar-Ereignisse mit ökonomischen Auswirkungen
MW	Mittelwert
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Myokardinfarkt ohne Hebung der ST-Strecke)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PCI	Percutaneous Coronary Intervention (perkutane koronare Intervention)
RCT	Randomised Controlled Trial
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SES	Sirolimus-Eluting Stent
SF-36	Short Form 36 (Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standard Operating Procedures
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TK	Techniker Krankenkasse
TVR	Target Vessel Restenosis (Restenose im behandelten Gefäß)
USD	United States Dollar

VdAK

Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

1.1.1 Koronare Herzkrankheit

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) entsteht in der Regel durch eine Arteriosklerose der Herzkranzgefäße mit Ablagerungen von fibrin- oder lipidhaltigem Material (Plaques) an den Gefäßwänden, die über viele Jahre unerkant verlaufen kann und zu Verengungen führt. Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris. Das Aufbrechen einer Plaque aktiviert die Blutgerinnung, die entstehenden Blutgerinnsel können das Gefäß verschließen und zum Herzinfarkt führen. Die Bildung von Plaques kann in einem oder mehreren Gefäßen entstehen.

Folgende Faktoren fördern die Plaquebildung in den Arterien und erhöhen damit das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden: Rauchen, Hypertonie, erhöhter Cholesterinspiegel, Diabetes mellitus und erbliche Veranlagung zu Arterienverkalkung. Weitere Risikofaktoren sind zum Beispiel Übergewicht und Bewegungsmangel.

Die KHK gehört zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland und führt zu einer erheblichen Verringerung der Lebenserwartung. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes starben in Deutschland im Jahr 2005 148 641 Menschen an ischämischen Herzerkrankungen (ICD-10: I20-I25), das entspricht 18 % aller Todesfälle in diesem Jahr [Bundesstatistik, 05].

Die üblichen Methoden zur KHK-Behandlung sind medizinische Behandlung, Bypassoperationen und perkutane koronare Intervention (PCI), d.h. die Revaskularisation von Gefäßen mittels Ballondilatation mit und ohne Stent.

Zur medizinischen Behandlung von KHK müssen die Risikofaktoren und ein Fortschreiten bestehender Erkrankungen verhindert oder zumindest minimiert werden. Darüber hinaus spielt die medikamentöse Behandlung mit Betablockern, Nitraten, Calciumkanalblockern, Statinen, Acetylsalicylsäure (ASS) und Antikoagulantien eine große Rolle.

Die Geschichte chirurgischer Behandlung von KHK begann vor ca. 40 Jahren. Das Ziel einer Bypass-Operation ist die Verbesserung der Herzdurchblutung mittels eines künstlich angelegten Umgehungskreislaufes. Die Bypass-Operation ist vorzuziehen bei Patienten mit Hauptstammstenosen und solchen mit einer 3-Gefäß-Erkrankung bei deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion.

Die erhebliche Belastung des Patienten bei dieser Art der Behandlung mit entsprechendem Risiko und umfassenden post-operativen Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalten führte zur Entwicklung eines alternativen, weniger invasiven Eingriffs, nämlich der PCI.

Die PCI ist ein Wiederdurchgängigmachen von Gefäßen mittels Ballondilatation. Der Anfangserfolg elektiver PCI schwankt zwischen 96 und 99 % [Kuntz, 93]. Es gibt jedoch zwei gravierende Nachteile der PCI. Zum einen kann es zu einem akuten Gefäßverschluss während der Prozedur kommen, der eine Notfall-Bypass-Operation erfordern könnte. Des Weiteren stellt die Restenose, eine Wiederverengung des behandelten Gefäßabschnitts, als wesentliche Limitation dieser Behandlungsmethode ein Problem dar, das in der Regel innerhalb der ersten Monate eintritt. Je nach Risikogruppe tritt eine ausgeprägte Restenose von über 50 % des Gefäßdurchmessers in 20 bis 70 % der Fälle auf [Meads, 00]. Die Restenose nach PCI ist auf ein komplexes Zusammenspiel von elastischen Rückstellkräften (recoil) [Block, 90], Neointimaformation und lumenreduzierendem Umbau der Gefäßwand zurückzuführen [Rosanio, 99; Mintz, 96].

Nach Auftreten einer Restenose stehen verschiedene Verfahren zur Auswahl, z. B. die intrakoronare Strahlentherapie, ein aufwändiges Verfahren mit einem moderaten Restenoserisiko, oder die Bypasschirurgie, die für den Patienten einen viel massiveren Eingriff bedeutet. Im Großteil der Restenosefälle wird das Gefäß erneut mit einem Ballon aufgedehnt, mit oder ohne Implantation eines Stents.

Ein Stent ist eine kleine Gefäßstütze aus chirurgischem Edelstahl, die während einer PCI an der Stelle einer Gefäßverengung eingesetzt wird, um das Lumen offen zu halten und einen entsprechenden Blutdurchfluss zu ermöglichen. Die Implantation von Stents kann die Restenoserate gegenüber der alleinigen Ballondilatation zwar um ca. 30 % reduzieren, trotzdem treten auch nach Stentimplantation weiterhin Wiederverengungen, sogenannte In-Stent Restenosen (ISR), der betroffenen Gefäße auf. Je nach Risikogruppe kommt es im Durchschnitt zu einer Wiederverengung in 10 - 50 % der Fälle [Lowe, 02; Foley, 01; Wong, 93; Hsieh, 01; Agema, 04]. Besonders betroffen sind u.a. Diabetiker, Patienten mit kleinen Gefäßen oder langstreckigen Gefäßverengungen. Diese Patienten haben ein Risiko einer Restenose von bis zu 70 % [Gershlick, 01; Haase, 03]. Zwar sind dabei nicht alle ISR klinisch relevant, aber sie führen immerhin bei etwa 10 bis 20 % der Patienten zu klinisch bedingten wiederholten Revaskularisationen der betroffenen Gefäße [Fischman, 94; Serruys, 94]. Für diese Patientengruppen besteht das Risiko der Restenose nicht allein in einem mechanischen Problem, das mit einem Stent behoben werden kann, sondern in der Zellproliferation, also der Zellwucherung. Primäre Behandlungsalternative für Patienten mit deutlich erhöhtem Restenoserisiko war bisher die Bypasschirurgie, die für den Patienten einen viel größeren Eingriff bedeutet, weshalb sich die fortlaufende Weiterentwicklung der verschiedenen Stenttypen auf die Vermeidung von Koronar-Restenosen nach einer PCI fokussiert.

Eine therapeutische Weiterentwicklung stellen sogenannte beschichtete Stents dar, die aus ihrer Beschichtung langsam antiproliferativ wirkende Medikamente (hier Sirolimus) freisetzen. Der medikament-freisetzende (engl. *drug-eluting*) Stent (DES) hemmt die Zellteilung und damit die

Vermehrung der Zellen [Hiatt, 01]. Der Wirkstoff ist in einer Polymermatrix eingelassen, die fest mit einem Stent verbunden ist. Er diffundiert nach Kontakt mit der Gefäßwand und wirkt somit gezielt auf die betroffenen Zellen, deren Teilungsprozess er frühzeitig stoppt und somit der Entstehung einer Restenose entgegenwirkt.

1.1.2 Ökonomische Implikationen

Durch die demografische Entwicklung ist in den meisten Industrieländern eine zunehmende Prävalenz von koronaren Herzkrankheiten zu beobachten [NICE (National Institute for Clinical Excellence), 06]. Auf Grund dieser Steigerung ist die KHK aus wirtschaftlicher Perspektive von äußerster Wichtigkeit. Die Krankheitskosten für diese Erkrankungsgruppe beliefen sich in Deutschland 2004 auf 6,19 Mrd. EUR. So wurden 2003 in Deutschland ca. 6 Millionen Krankenhaustage durch ischämische Herzkrankheiten (I20-I25) verursacht [Deutscher Bund, 04].

Die Zahl der jährlich durchgeführten PCI hat sich in Deutschland seit 1990 von 33.785 auf 270.964 im Jahr 2005 erhöht. Die Zahl der Stentanwendungen in Deutschland betrug dabei 230.580, erfolgte damit im Durchschnitt bei 85 % aller PCI und hat gegenüber dem Vorjahr um 13,6 % zugenommen. Der Anteil der DES lag 2005 bei 28 %. Bei der Behandlung von KHK haben die gesetzlichen Krankenkassen 2005 ca. 3,2 Mrd. EUR allein für Linksherzkatheter-Untersuchungen, PCI (inklusive Stents), Herzoperationen und AHB-Maßnahmen ausgegeben [Bruckenburger, 05].

Die Folgekosten aller Behandlungsstrategien einer Koronar-Restenose sind hoch. Auch entsteht für die Patienten, die sich einer Restenosebehandlung unterziehen müssen, eine starke Einschränkung ihrer normalen Alltagsaktivitäten. Der Versichertengemeinschaft entstehen durch die Restenose erhebliche Kosten, da ca. ein Viertel der Kosten in der interventionellen Kardiologie auf die Behandlung der Restenose entfallen.

Medizinisch-technische Fortschritte sind innovativ aber oftmals kurzfristig kostenintensiver. Obwohl die Anwendung eines Sirolimus-Eluting Stents (SES) die Restenoserate dramatisch reduziert, ist die finanzielle Belastung des Budgets der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durch die neuen Stents erheblich. SES sind gegenüber den konventionellen Bare-Metal Stents (BMS) weitaus teurer. In der vorliegenden Studie lag der Durchschnittspreis für SES bei 1.700 EUR gegenüber 300 EUR für BMS. Durch geringere Folgekosten, z.B. durch weniger notwendige Nachbehandlungen aufgrund von ISR, könnte der Einsatz von SES im Vergleich zu BMS jedoch aus ökonomischer Perspektive gerechtfertigt sein.

Die zunehmende Knappheit der verfügbaren Ressourcen erfordert im deutschen Gesundheitswesen eine effizientere Mittelallokation für diejenigen Behandlungsformen, deren Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit belegt ist. Maßnahmen sind wegen dieses Allokationsproblems bezüglich

ihrer Kosten und des zu erwartenden Nutzens zu bewerten und miteinander zu vergleichen. Gesundheitsökonomische Evaluationsverfahren stellen eine derartige Entscheidungshilfe dar.

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse (synonym: Kosten-Wirksamkeits-Analyse) ist das am häufigsten angewandte Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluationen. Hierbei handelt es sich um eine Bewertungsmethode, bei der die in Anspruch genommenen Ressourcen in monetären Einheiten berechnet und die Behandlungsergebnisse hingegen in einer nicht-monetären, so genannten natürlichen Einheit, angegeben werden. Die inkrementellen Kosten einer SES-Implantation wurden gegenüber einem inkrementellen Nutzen in Form vermiedener schwerwiegender unerwünschter koronarer Ereignisse (MACE) in einem Kosten-Effektivitäts-Quotienten dargestellt.

1.1.3 Aktuelle Studienlage

Die Wirksamkeit der Anwendung von SES wurde in randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) und Metaanalysen bewiesen, die eine Verringerung von Restenose gegenüber BMS von 12 – 22 % zeigen [Ardissino, 04; Babapulle, 04; Degertekin, 02; Eisenberg, 06; Fajadet, 05b; Holmes, Jr., 04; Indolfi, 05; Lord, 05; Morice, 02; Regar, 02; Serruys, 02]. Darüber hinaus lieferten Analysen bei Kohorten- bzw. Register-Studien Evaluation der Alltags-Praxis. Bei einem großen Teil der Interventionen bei diesen Untersuchungen handelte es sich um Läsionen oder klinische Bilder, für die bislang keine Daten zur Wirksamkeit der SES aus RCTs vorliegen, wie z.B. ST-Hebungsinfarkte, kleine Gefäße, längere Läsionen oder Patienten mit höherem Risiko einer Restenose [Anderson, 05; Goy, 04; Korovesis, 05; Lemos, 04b; Zahn, 05b; Degertekin, 03; Chen, 06; Degertekin, 04; Saia, 03].

Die Beurteilung der Kosteneffektivität der Implantation von SES gegenüber BMS wird kontrovers diskutiert. Trotz höherer Initialkosten berichten Szucs et al. [Szucs, 05] von einer durchschnittlichen Kostenersparnis bei SES-Implantation von CHF 745 (2007 EUR 452) pro Patient und weiterer Kostenersparnis durch weniger Bypässe. Ikeda und Kobayashi [Ikeda, 06] berechneten die Gesamtkosten bei SES über drei Jahre auf JPY 200 000 (EUR 1 318) weniger als bei BMS. Andererseits ist die Kosteneffektivität von SES in anderen Studien nur bei Patienten gewährleistet, bei denen ein höheres Risiko einer Restenose oder Tod bei weiteren Eingriffen vorliegt, z.B. bei Diabetes, längeren Läsionen oder kleineren Gefäßen [Brophy, 05; Hill, 04; Hodgson, 04; Kaiser, 05a; Shrive, 05a; Rinfret, 06; Ward, 05].

1.2 Zielstellung

Zweck der Studie war es daher, mit Hilfe einer vergleichenden prospektiven Kohortenstudie wissenschaftliche Erkenntnisse über Behandlungserfolg und gesundheitsökonomische Implikationen von Vermeidung von Koronar-Restenosen in der deutschen Routineversorgung zu gewinnen. In der Studie wurden MACE wie Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation oder Re-PCI

im behandelten Gefäß, weitere PCI und Angiographie, die ökonomischen Auswirkungen (direkte Behandlungskosten und indirekte Kosten durch Arbeitsunfähigkeit oder Berentung) sowie Lebensqualität und die Nachsorge der Patienten untersucht.

Primäres Ziel der Evaluation war es, die Kosten der kardiovaskulären Versorgung im Rahmen einer Stentimplantation und der Nachversorgung zu untersuchen, um festzustellen, ob die Implantation eines SES trotz höherer Initialkosten bei der Beurteilung der Gesamtkosten vergleichbar abschneidet und somit kosteneffektiv im Vergleich zum BMS ist.

Sekundäre Ziele der Studie waren u.a. festzustellen, ob die Durchführung einer leitlinienorientierten SES-Implantation eine höhere Ergebnisqualität durch die Vermeidung von MACE erreicht und wie viele Tage bis zur Beeinträchtigung der normalen Alltagsaktivitäten erreicht werden können, wodurch ein höherer Patientennutzen und eine bessere Lebensqualität entstehen. Darüber hinaus wurde eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Bewertung von Kosten und Patientennutzen eventuell höhere Kosten bei einer SES-Implantation rechtfertigt. Um die interne Validität der Ergebnisse zu erhöhen bzw. zu bestätigen, wurden Untergruppen-Analysen, u.a. mit Per-Protokoll behandelten Patienten, die nach dem Studienprotokoll und der ergänzenden internen Leitlinie behandelt wurden, sowie Outliers mit höheren Kosten (ohne Patienten mit Gesamtkosten in den oberen 5 %) durchgeführt.

2 Methode

2.1 Studiengrundlagen

Im Gegensatz zur klinischen Forschung, die klinische Wirksamkeit unter Idealbedingungen (engl. *efficacy*) untersucht, soll im Rahmen der Versorgungsforschung, die tatsächliche Wirkung unter Alltagsbedingungen (engl. *effectiveness*) untersucht, geklärt werden, ob und inwieweit die unter kontrollierten Bedingungen erhobenen Ergebnisse im Versorgungsalltag erreicht werden können. Die Übertragbarkeit dieser unter kontrollierten Studienbedingungen erzielten Resultate auf die allgemeine medizinische Versorgungssituation ist bisher unklar; ebenso sind die längerfristigen klinischen und ökonomischen Auswirkungen im Einsatz dieser modernen Therapiestrategie noch nicht bekannt. Zur Klärung dieser Frage kann innovative medizinische Versorgung u.a. in sogenannten Modellvorhaben erprobt werden.

Der Gesetzgeber hat in §65 SGB V verfügt, dass Modellvorhaben durch eine wissenschaftliche Begleitung und Auswertung evaluiert werden soll und von dem Bundesversicherungsamt genehmigt werden muss [Sozialgesetzbuch (SGB) V, 06]. Dabei sollen allgemein anerkannte wissenschaftliche Standards beachtet werden. Das Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin hat im Rahmen des Modellvorhabens mit der Techniker Krankenkasse (TK) und dem wissenschaftlichen Beirat des Modellvorhabens das Konzept zur Evaluation des Modellvorhabens entwickelt. Zum Zweck einer genauen Indikationsstellung und Überprüfung der Versorgung wurde die „Ergänzende interne Leitlinie des Modellvorhabens Vermeidung von Koronar-Restenosen“ entwickelt und vom Beirat genehmigt.

2.2 Studiendesign

Es wurde eine prospektive, multizentrische, kontrollierte und vergleichende Studie über 18 Monate in stationären und ambulanten Einrichtungen bei Patienten mit SES und einer Kontrollkohorte mit BMS durchgeführt. Die Studie wird in wissenschaftlichen Publikationen als GERSHWIN (German Stent Health Outcome and Economics Within Normal Practice) bezeichnet.

Zur Abschätzung des Einflusses des SES-Therapieverfahrens auf die Zielparameter wäre ein randomisiertes Zuordnen zur Intervention und einer Vergleichsgruppe denkbar gewesen. Allerdings war zur Zeit der Planung der Studie ein derartiges Vorgehen in der damaligen Versorgungssituation nicht realisierbar und wäre von den Patienten sicherlich kaum akzeptiert worden. Unter dieser Beschränkung wurde eine durch das Bundesversicherungsamt genehmigte sequentielle Kontrollstrategie angewandt, wobei in jeder Klinik zunächst Patienten mit unbeschichteten Stents (BMS-Patienten) und danach solche mit antiproliferativen Stents (SES-Patienten)

behandelt wurden (Abbildung 1). Angestrebt wurde ein Kontroll : Fall Verhältnis von 1 : 2, d.h. jede Klinik sollte zunächst eine vorab festgelegte Anzahl von Patienten mit BMS Stents behandeln und danach die doppelte Anzahl mit SES. Insgesamt waren 300 BMS-Patienten und 600 SES-Patienten geplant.

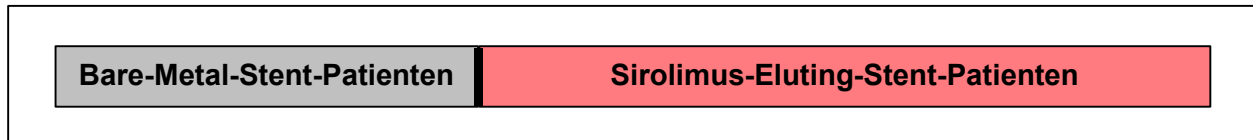


Abbildung 1: Vergleichsstrategie

2.2.1 Zeitplan

In den teilnehmenden Zentren wurden Patienten mit einer stabilen oder instabilen Angina pectoris, bei denen die in den Leitlinien genannten Voraussetzungen erfüllt waren, nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung konsekutiv über einen Zeitraum vom 29. April 2003 bis 30. Juni 2005 in die Studie von ihren behandelnden Ärzten eingeschlossen.

Alle Patienten wurden über 18 Monate nach dem gleichen Erhebungsprotokoll nachbeobachtet (Abbildung 2). Baseline-Daten wurden zum Zeitpunkt der Stentimplantation vom Patienten (Lebensqualität) und aus einem Stent-Register (klinische Anamnese, Stentimplantation) erhoben. Follow-Up-Daten wurden nach 3, 6, 12 und 18 Monaten vom Patienten, dem weiterbehandelnden Arzt und aus dem Stent-Register erhoben.

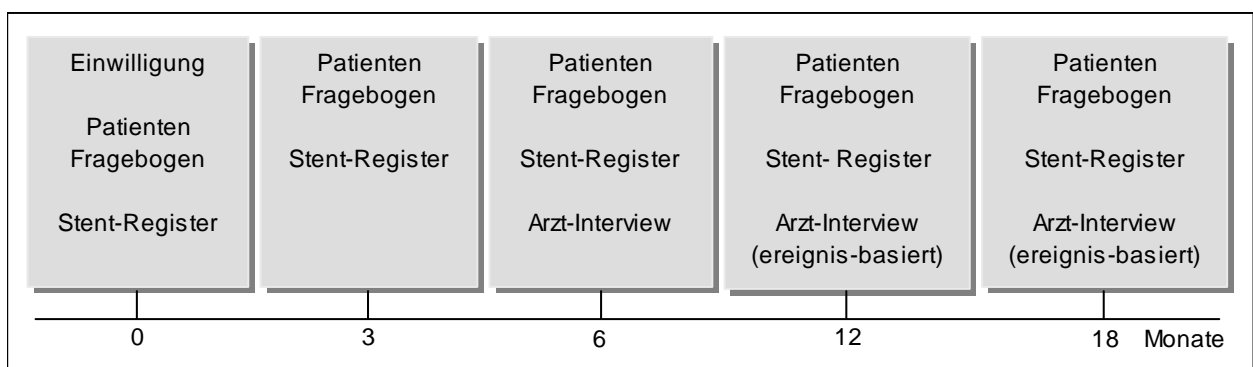


Abbildung 2: Studiendesign

2.2.2 Ethik

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, in Erfüllung der ICH-GCP-Richtlinien und unter Berücksichtigung der GEP-Richtlinien durchgeführt. Das Studienprotokoll sowie die Patienteninformation, die Einwilligungserklärung und die Fragebögen wurden von der Ethikkommission der Charité- Universitätsmedizin Berlin am 22.02.2003 genehmigt. Alle Patienten willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein, nach-

dem sie von ihrem behandelnden Arzt detailliert mündlich und auch schriftlich über die Studie informiert wurden.

2.3 Patientenpopulation

2.3.1 Auswahl der Zentren

Teilnehmende Krankenhäuser wurden nach regionalen Gesichtspunkten und Qualitätskriterien ausgewählt. Zu den Qualitätsanforderungen gehörten u.a. Mindestfallzahl von Koronarinterventionen, Qualifikation der Fachärzte, Herzchirurgie im Haus oder Kooperationsvereinbarung mit einer anderen Klinik, Behandlung nach den Leitlinien und Regelungen für eine standardisierte Nachsorge.

2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Es wurden Patienten mit einer stabilen oder instabilen Angina pectoris in 35 deutschen Krankenhäusern eingeschlossen. Zu den Einschlusskriterien gehörten:

- Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten
- Eine Indikation zur Stentimplantation gemäß der ergänzenden internen Leitlinie des Modellvorhabens
- Bei Patienten mit Diabetes: Läsionen bis 30 mm Länge unabhängig von Gefäß- oder Läsionsmorphologie oder Referenzgefäßdurchmesser
- Bei Nicht-Diabetikern eine Läsionslänge von 12 bis 30 mm oder ein Referenzgefäßdurchmesser des Zielgefäßes von 2,5 mm bis 3,0 mm, bzw. bei proximalen Läsionen von 2,25 mm bis 3,0 mm
- Keine absehbaren Zweiteingriffe oder die Indikation zur Bypassoperation
- Läsionen wurden vollständig mit BMS (Kontrollkohorte) oder SES (SES-Kohorte) versorgt
- Sprachlich, körperlich und geistig in der Lage, das Wesen der Studie zu verstehen

Keines der folgenden Ausschlusskriterien durfte vorliegen:

- Schwangerschaft
- Chronische Gefäßverschlüsse
- Läsionen im linken Hauptstamm oder Bypässen oder die bereits mit Brachytherapie behandelt wurden
- Instent-Restenose
- Akuter Myokardinfarkt jeglicher Art

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Datenerfassung

Ausgewertet wurden die Daten aller Patienten, die bis zum 30.06.2005 in die Studie eingeschlossen wurden (Intention-to-Treat-Analyse).

Die Erfassung der klinischen und ökonomischen Daten erfolgte patientenindividuell in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung (IKKF) und dem Institut für Herzinfarktforschung (IHF) sowie in standardisierten Patienten- und Arztfragebögen. Patienten- und Arztfragebögen wurden vom Studienpersonal nach Standard Operating Procedures (SOPs) auf Vollständigkeit überprüft und bei Missings oder nicht plausiblen Antworten wurde bei den Patienten / Ärzten, wenn möglich, nachgefragt.

Im Folgenden wird die generelle Struktur der Daten auf Einzeldatensatzebene erläutert. Diese Datenstruktur wiederholt sich in den Datensätzen des 3-, 6-, 12-, und 18-monatigen Nachbeobachtungszeitraums.

2.4.2 Erhebungsinstrumente

2.4.2.1 *Stent-Register*

Zum Zeitpunkt der Erstanamnese wurden Variablen im Format des Stent-Registers erfasst. Dieses Register wird vom IKKF koordiniert und von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e.V. und dem Bundesverband Niedergelassener Kardiologen e.V. getragen. Die behandelnden Klinik-Ärzte haben die Patientendaten über eine geschützte Web-Verbindung ins Register eingegeben. Anschließend wurden sie pseudonymisiert vom IHF an das evaluierende Institut gesendet.

Folgende Variablen wurden erfasst:

- Patientencharakteristika
- Klinische Einschlusskriterien
- Risikofaktoren und Komorbiditäten des Patienten
- Datum, Art, Outcome und Komplikationen der PCI
- Beschreibung der Stentversorgung
- Art, Umfang und Dauer der Medikation im Rahmen der Stentimplantation

Bei weiteren PCI wurden die Daten der Weiterbehandlung vom Klinik-Arzt ins Register eingetragen.

2.4.2.2 Patientenfragebögen

Vor der Stentimplantation wurde ein Baseline-Fragebogen zur allgemeinen und krankheitsspezifischen Lebensqualität von den Patienten ausgefüllt. Die Follow-Up-Datenerhebung bei den Patienten erfolgte 3, 6, 12 und 18 Monate nach Stentimplantation mittels standardisiertem Fragebogen, der mit der Post an die Patienten versandt wurde. Folgende Ereignisse wurden beim Patienten erfragt:

- Datum der Entlassung und Art der Entlassungseinrichtung
- Inanspruchnahme von Leistungen im Rahmen der Weiterbehandlung
- Weiterbehandelnde Ärzte im Rahmen der Stentversorgung
- Anzahl der Besuche bei den weiterbehandelnden Ärzten
- Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage wegen KHK
- Auftreten von Komplikationen im Rahmen der Stentversorgung
- Stationäre Behandlungstage bei Komplikationen im Rahmen der Stentversorgung
- Erfassung des weiteren Ressourcenverbrauchs der Akutbehandlung von Komplikationen
- Gesundheitsbezogene allgemeine (Short-Form 36 [SF-36] Fragebogen) und krankheitsspezifische (MacNew Lebensqualitätsfragebogen für Herzerkrankungen) Lebensqualität sowie Patientenzufriedenheit

2.4.2.3 Arztbefragung

Der weiterbehandelnde Arzt wurde durch einen standardisierten Fragebogen nach 6 Monaten und ereignisbasiert nach 12 und 18 Monaten befragt, um die Antworten der Patienten zu bestätigen und zu ergänzen. Nachgefragt wurden:

- Verlauf der postoperativen Behandlung
- Art und Intensität der standardisierten Nachsorge
- Art der durchgeführten Maßnahmen
- Art der Entlassungseinrichtung
- Inanspruchnahme von Leistungen im Rahmen der Weiterbehandlung
- Begleitmedikation
- Weitere Komplikationen
- Gebührenbewertung der durchgeführten ambulanten Leistungen

2.4.2.3.1 PCI-Anforderung

Bei Patienten, bei denen im Rahmen der Nachsorge eine weitere PCI durchgeführt wurde, wurden die Befunde, Arztbriefe, Herzkatheterprotokolle und PCI-Filme der weiteren PCI sowie der ursprünglichen Stentimplantation angefordert. Die Unterlagen und Filme wurden von einem unabhängigen Kardiologen begutachtet, um die Genauigkeit der Erfassung des Gefäßes und der Läsion bei den weiteren PCI zu evaluieren.

2.4.3 Datenerfassung zu primärerem Zielparameter

2.4.3.1 Kostenbestimmung der kardiovaskulären Versorgung

Die Kostenanalyse basierte auf den Daten der Inanspruchnahme von Ressourcen im Rahmen der Versorgung von kardiovaskulären Ein- und Mehrgefäßstenosen im stationären und ambulanten Sektor bzw. der damit verbundenen kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Reintervention während der Nachversorgung. Hierbei wurden direkte und indirekte Gesamtkosten berücksichtigt. Für die Zeiträume 3, 6, 12 und 18 Monate nach Studieneinschluss wurde ein Kostenvergleich zwischen den Behandlungsgruppen (BMS-Patienten vs. SES-Patienten) durchgeführt.

Die Kostenanalyse wurde aus gesellschaftlicher Sicht durchgeführt. Direkte Kosten (Krankenhauskosten, Rehabilitation, ambulante Versorgung, Medikamenten-, Heil- und Hilfsmittelkosten, Krankentransport, Selbstbeteiligung der Patienten) sowie indirekte Kosten (Kosten durch Arbeitsunfähigkeit bzw. Frührente innerhalb der Studienzeit auf Grund ihrer Herzerkrankung) wurden berücksichtigt. Ein Überblick der Kostenberechnung ist der Abbildung 3 zu entnehmen.

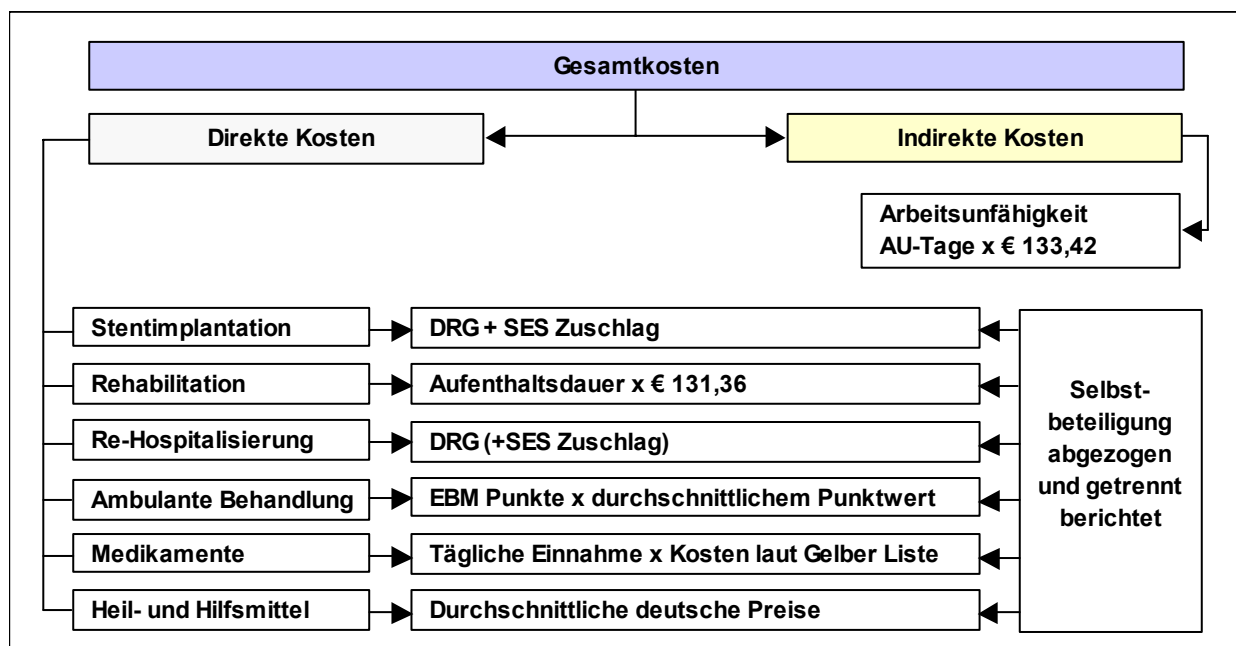


Abbildung 3: Überblick der Gesamtkostenberechnung

AU-Tage: Tage der Arbeitsunfähigkeiten oder Frührente; DRG: Diagnosis-Related-Gruppe; SES: Sirolimus-eluting Stent; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab

2.4.3.1.1 Direkte Kosten

In den Studienzentren wurde ermittelt, welche Diagnosis-Related-Gruppe (DRG) für den Krankenhausaufenthalt bei Einschluss in die Studie abgerechnet wurde. Das Relativgewicht dieser DRG wurde mit dem krankenhausesindividuellen Basisfallwert (BFW) für das Jahr der Implantation multipliziert und mit dem inkrementellen Stent-Zuschlag für jeden SES zusammengerechnet. Die DRG enthält die Kosten des BMS.

Nach Angabe des Patienten sowie des weiterbehandelnden Arztes wurden weitere Krankenhausaufenthalte bei kardiovaskulären Diagnosen durch die entsprechende DRG berechnet. Da für eine bestimmte Diagnose mehrere DRGs existieren, wurde aus der Anzahl der Jahresfälle [Spitzenverbände der Krankenkassen, 05] ein gewichtetes Relativgewicht mit der vergleichbaren Diagnose entwickelt. Das gewichtete Relativgewicht wurde mit dem krankenhausesindividuellen BFW des Krankenhauses für das Jahr multipliziert. Bei weiteren PCI mit Implantation eines DES wurde der Stent-Zuschlag dazu summiert.

Für die Kosten im Rehabilitationsbereich wurden die durchschnittlichen Tageskosten einer kardiologischen Rehabilitation [Verband Deutscher Rentenversicherungsträger, 05b] berechnet und mit der angegebenen Anzahl der stationären Tage multipliziert.

Die Kosten der Arztbesuche wurden anhand der vom Arzt angegebenen EBM-Ziffern bei der 6-monatigen sowie den 12- und 18-monatigen ereignisbasierten Befragungen erhoben. Daraus wurden die durchschnittlichen Kosten eines Arztbesuches nach Fachbereich und Jahr berechnet und für die Kosten eines Arztbesuches der Patienten, deren Arzt die Befragung verweigert hat, sowie den nur von den Patienten berichteten Arztbesuchen, verwendet.

Die Kosten ambulanter Behandlung wie EKG, Belastungs- EKG, Ultraschall des Herzens sowie Notdienst des Arztes wurden durch die vom Patienten und Arzt angegebene Anzahl der durchgeführten Behandlungen und die dazu gehörenden EBM-Ziffern berechnet.

Nach Angabe der Kassenärztlichen Vereinigungen der Bundesländer werden nach Jahr und Fachbereich durchschnittliche Punktwerte berechnet und nach der Aufteilung der Studienteilnehmer auf Ost- und Westdeutschland gewichtet.

Den Patientenangaben folgend wurden Notfallbehandlungen ohne Krankenhausaufenthalt durch die zugehörigen EBM-Ziffern berechnet. Krankenwagen- oder Taxitransport sowie Inanspruchnahme des kassenärztlichen Bereitschaftsdienstes wurden nach durchschnittlichen Pauschalen berechnet.

Den Patientenangaben folgend wurden die einzelnen Medikamente erhoben und die Kosten nach der für das entsprechende Jahr geltenden Gelben Liste ermittelt. Die Gelbe Liste nennt einen konservativen Wert der Medikamente.

Die Kosten für Heilmittel, wie Krankengymnastik, Ergotherapie, Kardiosport usw., wurden entsprechend den Angaben der Patienten beim Verband der Angestellten-Krankenkassen (VdAK) [Verband der Angestellten-Krankenkassen, 02] ermittelt. Kosten für Hilfsmittel, wie z.B. Bandagen, Gehhilfen usw., wurden nach den Angaben der Patienten mit einem Durchschnittswert von drei üblichen Ortskosten multipliziert.

Die Patientenselbstbeteiligung an den Kosten wurde für nichtbefreite Patienten sowie nach Angabe der Patienten berechnet. Nach Angabe der Krankenkasse wurden 28 % der Patienten von der Selbstbeteiligung befreit und dieser Prozentsatz wurde über die gesamte Selbstbeteiligung der Patienten verteilt.

2.4.3.1.2 Indirekte Kosten

Die indirekten Kosten wurden auf Grundlage des Humankapitalansatzes bestimmt. Bei erwerbstätigen Patienten oder Patienten, die innerhalb der Studienzeit auf Grund ihrer Herzerkrankung frühberentet wurden, wurden die angegebenen Arbeitsunfähigkeitstage mit dem durchschnittlichen täglichen Verdienst pro Arbeitnehmer in der Bundesrepublik Deutschland [Verband Deutscher Rentenversicherungsträger, 05a] multipliziert. Bei arbeitenden Rentnern wurde die Hälfte eines Arbeitsunfähigkeitstages berechnet.

Eine komplette Auflistung der Kostenkomponenten befindet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Kostenkomponenten

Krankenhausaufenthalte					
Stentimplantation					
2003		2004		2005	
DRG	Relativgewicht	DRG	Relativgewicht	DRG	Relativgewicht
F15Z	1,199	F15A	1,323	F24Z	2,079
		F15B	1,036	F52Z	1,786
				F56Z	1,414
				F57Z	1,121
				F58Z	0,953
DRG Relativgewicht bei weiteren Krankenhausaufenthalten					
		Gewichtetes DRG			
		2003	2004	2005	2006
PCI außer Akut MI mit / ohne Stent		1,152	1,093	1,506	1,311
PCI bei akutem MI		1,936	1,759	1,443	1,477
Bypass		4,018	4,212	5,004	4,325
Angiographie		0,816	0,660	0,686	0,772

Akut MI	1,492	1,249	1,290	1,477
Herzinsuffizienz	1,109	1,088	1,077	1,072
Kardiodefibrillator	8,802	8,355	8,183	7,960
Aggregatwechsel Defibrillator	-	5,599	6,068	5,875
Herzschrittmacher	1,910	2,315	2,080	2,070
Wechsel Herzschrittmacher	1,281	1,448	1,053	1,061
Ablative Maßnahmen	-	1,515	1,505	1,558
Infekt. Endokarditis	1,789	2,182	2,345	2,398
Arrythmia	0,780	0,737	0,658	0,620
Instable Angina pectoris	0,765	0,676	0,614	0,584
Synkope und Kollaps	0,706	0,664	0,616	0,591
Anderer Krankheiten des Herzkreislaufsystems	0,854	0,869	0,979	0,673
TIA	0,943	0,804	0,798	0,785
Apoplexie	1,602	1,427	1,256	1,254

Krankenhausdaten

Zn	2003		2004		2005		2006	
	BFW	SES-Zuschlag	BFW	SES-Zuschlag	BFW	SES-Zuschlag	BFW	SES-Zuschlag
67	3.410,00	1.725,27	3.410,00	1.725,27	3.410,00	1.725,27	3.410,00	1.725,27
71	-	-	3.400,00	1.721,00	3.524,61	1.522,50	3.524,61	1.522,50
74	-	-	2.480,25	1.622,50	2.480,25	1.622,50	2.480,25	1.622,50
83	-	-	-	-	2.709,85	1.522,50	2.709,85	1.522,50
91	-	-	-	-	3.322,24	1.522,50	3.322,24	1.522,50
92	3.173,03	1.762,00	3.173,03	1.780,00	3.139,75	1.522,50	3.139,75	1.522,50
102	-	-	3.139,09	1.868,60	3.139,09	1.297,80	3.139,09	1.297,80
106	2.640,00	1.843,08	2.536,34	1.622,50	2.536,34	1.297,80	2.536,34	1.297,80
107	3.082,46	1.775,00	3.082,46	1.868,60	3.058,49	1.522,50	3.058,49	1.522,50
115	3.444,79	1.719,95	3.444,79	1.719,95	3.444,79	1.719,95	3.444,79	1.719,95
123	3.000,00	1.788,00	3.600,00	1.995,00	3.314,67	1.522,50	3.314,67	1.522,50
124	3.100,00	1.678,31	3.100,00	1.622,50	2.761,36	1.522,50	2.761,36	1.522,50
129	-	-	3.119,10	1.622,50	3.119,10	1.622,50	3.119,10	1.622,50
131	-	-	2.549,71	1.622,50	2.770,20	1.522,50	2.770,20	1.522,50
133	-	-	3.122,31	1.836,50	3.122,31	1.600,00	3.122,31	1.600,00
137	3.389,09	1.728,47	3.423,26	1.636,50	3.396,08	1.522,50	3.396,08	1.522,50
142	3.300,00	1.742,10	3.300,00	1.742,10	2.974,89	1.522,50	2.974,89	1.522,50
150	-	-	2.500,00	1.622,50	3.169,84	1.522,50	3.169,84	1.522,50
159	2.600,00	2.100,00	3.388,26	1.815,10	3.112,76	1.715,10	3.112,76	1.715,10
172	-	-	-	-	2.438,84	1.522,50	2.438,84	1.522,50
175	-	-	2.833,29	1.050,00	2.833,29	1.050,00	2.833,29	1.050,00
182	2.892,00	1.805,00	-	-	-	-	-	-
191	3.410,46	1.725,20	3.394,51	1.721,14	3.169,84	1.621,14	3.169,84	1.621,14
192	-	-	3.200,00	1.872,50	2.970,00	1.522,50	2.970,00	1.522,50
195	-	-	3.219,61	1.836,50	3.219,61	1.522,50	3.219,61	1.522,50
250-254	-	-	3.219,61	1.836,50	3.219,61	1.522,50	3.219,61	1.522,50
198	-	-	2.562,61	1.729,50	2.562,61	1.729,50	2.562,61	1.729,50

221	2432,73	1881,00	2432,73	1881,00	2517,20	539,04	2517,20	539,04	
222	3.098,06	(nur BMS)	2.785,61	1.622,50	2.785,61	1.522,50	2.785,61	1.522,50	
226	-	-	2.635,00	1.622,50	2.635,00	1.622,50	2.635,00	1.622,50	
228	3.600,00	1.535,70	3.950,00	1.515,50	3.950,00	1.515,50	3.950,00	1.515,50	
229	3.286,78	1.763,84	3.286,78	1.763,84	3.286,78	1.763,84	3.286,78	1.763,84	
230	2.900,00	1.803,30	2.900,00	1.803,30	3.095,96	1.576,00	3.095,96	1.576,00	
234	-	-	3.200,00	1.622,50	2.974,89	1.522,50	2.974,89	1.522,50	
243	-	-	3.465,77	1.622,50	3.301,61	1.522,50	3.301,61	1.522,50	
244	-	-	3.950,00	1.515,50	3.956,27	1.415,50	3.956,27	1.415,50	
Rehabilitation-Klinikaufenthalt (pro Tag)				€ 131,36					
Ambulante Rehabilitation (pro Tag)				€ 106,23					
Notaufnahme ohne Krankenhausaufenthalt				€ 50,93					
Arztbesuche		2003		2004		2005		2006	
		Punkt- werte	Ø Kosten	Punkt- werte	Ø Kosten	Punkt- werte	Ø Kosten	Punkt- werte	Ø Kosten
Allgemeinmedizin		0,0465	€10,64	0,0448	€11,41	0,0433	€10,23	0,0432	€5,75
Innere Medizin		0,0463	€11,77	0,0411	€10,51	0,0424	€10,13	0,0422	-
Kardiologie		0,0443	€7,86	0,0388	€7,61	0,0419	€17,73	0,0415	€19,73
Ambulante Behandlung									
Blutentnahme				€ 0,43					
Ruhe-EKG				€ 10,75					
Belastungs-EKG				€ 25,80					
Langzeit-EKG				€ 18,28					
Langzeit-Blutdruckmessung				€ 12,90					
Langzeit-Blutdruckmessung m. EKG				€ 27,50					
Echokardiographie				€ 36,55					
Transthoracale Echokardiographie				€ 47,30					
Stressechokardiographie				€ 120,40					
Röntgen				€ 12,90					
Myokardszintigraphie				€ 175,23					
Schrittmacherkontrolle				€ 21,50					
Bereitschaftsdienst				€ 21,50					
Telefonische Beratung				€ 2,15					
Psychotherapie				€ 19,35					
Heil-und Hilfsmittel									
Verbandsmaterial				€ 8,00					
Blutdruckmessgerät				€ 19,50					
Sauerstoffgerät				€ 230,00					
Sauerstoffkonzentrator				€ 819,43					
CoaguChek				€ 819,43					
Rollstuhl				€ 262,33					
Rollstuhl zur Miete (pro Woche)				€ 60,00					
Krankengymnastik / Kardiosport				€ 13,71					
Massage				€ 9,21					

Bewegungstherapie	€ 5,63
Wassergymnastik	€ 15,09
Ergotherapie	€ 25,28
Logopädie	€ 21,22
Transporte	
Krankenwagen	€ 51,64
Rettungswagen	€ 212,19
Notarztwagen	€ 316,49
Hubschrauber	€ 1.223,01
Taxi (pro Fahrt)	€ 3,83 oder wie angegeben
Pflege	
Pflegestufe I	€ 249,75 / Monat
Pflegestufe III+Härtefall	€ 1.918,00 / Monat
Häusliche Behandlungspflege	€ 13,23 / Besuch
Selbstbeteiligung	
Krankenhausaufenthalt	€ 10 / Tag bis max. 28 Tage/Jahr
Arztbesuche	€ 10 / Quartal
Alle Leistungen	Min. € 5; max. € 10
Medikamente, Heil- und Hilfsmittel usw.	
Arbeitsunfähigkeit	
Kosten pro Fehltag	€ 133,42

2.4.4 Datenerfassung zu sekundären Zielparametern

2.4.4.1 Bestimmung der Restenoserate

Nach Angabe des Patienten, des weiterbehandelnden Arztes und des Stent-Registers wurde das Datum weiterer Re-Interventionen ermittelt. Die dazugehörigen PCI-Filme, Herzkatheterprotokolle und Arztbriefe zur Re-Intervention sowie Stentimplantation wurden von den Krankenhäusern angefordert und von einem vom wissenschaftlichen Beirat ausgewählten unabhängigen Kardiologen begutachtet. 455 (92 %) PCI-Filme und 497 (100 %) Arztbriefe der 230 Patienten mit Re-PCI nach Stentimplantation wurden evaluiert. Die Re-Interventionen wurden den Eingriffen Re-PCI in der behandelten Läsion (In-Stent Restenose [ISR]), Re-PCI im behandelten Segment, Re-PCI im behandelten Gefäß (Target Vessel Revascularisation [TVR]) oder weitere PCI außerhalb des behandelten Gefäßes zugeordnet und die entsprechenden Restenoseraten berechnet.

2.4.4.2 Kosteneffektivitätsanalyse

Zusätzlich zur Kostenvergleichsanalyse wurde eine Kosteneffektivitätsanalyse durchgeführt. Die Notwendigkeit einer solchen Analyse ergab sich aus dem besseren medizinischen Outcome und den höheren Kosten in der Gruppe der SES-Patienten im Vergleich zu den BMS-Patienten.

2.4.4.2.1 Die Bestimmung der Kosteneffektivitätsverhältnisse (ICER)

Das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (ICER) von SES gegenüber BMS pro vermiedenes MACE wurde über die folgende Beziehung berechnet.

$$\text{ICER} = \frac{\text{mittlere Zielgefäßbezogene Gesamtkosten}_{\text{SES}} - \text{mittlere Zielgefäßbezogene Gesamtkosten}_{\text{BMS}}}{\text{Effektivität}_{\text{SES}} - \text{Effektivität}_{\text{BMS}}}$$

Die Kostendifferenzen (mittlere Zielgefäßbezogene Gesamtkosten_{SES} – mittlere Zielgefäßbezogene Gesamtkosten_{BMS}) und die dazugehörigen Effektivitäts-Differenzen (Effektivität_{SES} – Effektivität_{BMS}) berechnet durch MACE/Patient zu jedem Zeitraum wurden zueinander in Bezug gesetzt. Die daraus berechneten ICER (Inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse) gaben nun an, welche zusätzlichen Kosten in der SES-Patienten entstanden, um ein zusätzliches MACE gegenüber den BMS-Patienten zu vermeiden.

2.4.4.3 *Zeitraum bis zur Beeinträchtigung der normalen Alltagsaktivitäten*

Tage mit MACE, d.h. mit schweren unerwünschten koronaren Ereignissen, z.B. Tod, Myokardinfarkt, Bypass oder Re-PCI, beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten. Nach Angabe des Patienten, des weiterbehandelnden Arztes und des Stent-Registers wurde das Datum des ersten Auftretens von Myokardinfarkt, Bypass, Reintervention im behandelten Gefäß oder Tod nach Stentimplantation ermittelt. Die Anzahl der Tage nach Stentimplantation wurde daraufhin berechnet und anhand einer Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse grafisch dargestellt. Patienten ohne vollständige Daten wurden nach ihrer letzten Datenerhebung beurteilt.

2.4.4.4 *Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten*

Als Instrument zur standardisierten Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde die deutsche Version 2,0 des SF-36 [Bullinger, 98] verwendet. Bei dem SF-36 handelt es sich um einen 36 Items umfassenden Fragebogen, der über die Bildung von 8 Subskalen (Psychisches Wohlbefinden, Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion) sowie einer körperlichen und einer psychischen Summenskala ausgewertet wird. Der SF-36 Fragebogen ist in deutscher Version validiert [Morfeld, 05].

Für die Erhebung der krankheitsbezogenen Lebensqualität wurde die deutsche Version des *MacNew Heart Disease Health-related Quality of Life Questionnaire* (MacNew Lebensqualitätsfragebogen für Herzerkrankungen) [Höfer, 04] verwendet. Der MacNew Fragebogen ist ein spezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei ischämischen Herzerkrankungen und ist als Ergänzung der SF-36 Fragebogen anerkannt [Dempster, 00; Dempster, 02]. Der Fragebogen umfasst Skalen zu körperlichen, emotionalen und sozialen Parametern bei Patienten mit

Herzerkrankungen und ist auch in deutscher Version validiert [Hofer, 03; Hofer, 04]. Zur Zeit gibt es für den MacNew Fragebogen keine Berechnung einer deutschen Norm.

2.5 Datenmanagement und Statistik

2.5.1 Datenmanagement

Die Datenerhebung und Datenverarbeitung wurden unter Einhaltung der Bundes- und Landesdatenschutzgesetze durchgeführt. Alle eingehenden Erhebungsbogen wurden anhand von Standard Operating Procedures (SOP) auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft. Bei fehlenden (missing value) oder unverständlichen Angaben wurde telefonisch oder schriftlich bei den Ärzten bzw. Patienten nachgefragt. Die Dateneingabe erfolgte in MS-Access Datenbanken. Während der Dateneingabe wurden bereits elektronische Plausibilitätsprüfungen vorgenommen. Zusätzlich wurden regelmäßige Plausibilitätsprüfungen anhand von Abfragen durchgeführt. Die Qualitätskontrolle der Dateneingabe erfolgte aufgrund einer zufälligen Stichprobe. Diese Kontrolle ergab einen durchschnittlichen Eingabefehler von unter 0,13 %.

Die personenbezogenen Daten wurden in einer eigenen Datenbank, die mit einem Passwort versehen war, gespeichert. Die Einwilligungserklärungen wurden gesondert von allen anderen Studienunterlagen und verschlossen aufbewahrt. Alle übrigen Daten wurden nur in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Nach dem Schließen der Datenbank am 16.02.2007 wurde das „Clean-File“ erstellt und nur dieser bereinigte Datensatz für die Auswertungen verwendet. Die Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS 13.0 und SAS for Windows, Version 9.1.

2.5.2 Fallzahlberechnung

Bei der Fallzahlschätzung wurde von einem Äquivalenzansatz ausgegangen, d.h. die Gesamtkosten unterscheiden sich nicht zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen. Zudem wurde ein Verhältnis von 2:1 von SES- und BMS-Patienten angenommen. Bei einer geschätzten Standardabweichung von 1.500 EUR, einem Äquivalenzlimit von max. 250 EUR und einer Teststärke (Power) von 80% war eine Fallzahl von 670 Patienten in der SES-Gruppe und 335 in der BMS-Gruppe erforderlich.

2.5.3 Statistik

2.5.3.1 Deskription

Die folgenden Daten wurden deskriptiv ausgewertet:

- Demographische Daten
- Kostendaten

- Schwerwiegende unerwünschte koronare Ereignisse (MACE)
- Zeitraum bis zum Auftreten von Behandlung wegen Revaskularisation
- Lebensqualität (SF-36 und MacNew krankheitsspezifischer Fragenbogen)

Für kategorielle Daten wurden Häufigkeiten (Anzahl und Prozent-Werte) angegeben. Für stetige Variablen wurden Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) bzw. Standardfehler (SE) angegeben.

Unterschiede in der Verteilung von soziodemographischen Faktoren, Risikofaktoren sowie Angaben zur kardialen Anamnese zwischen Patienten der BMS-Kohorte und SES-Kohorte wurden bei kategoriellen Größen mittels χ^2 -Test, bei metrischen Größen mittels t-Test bzw. Wilcoxon-Mann-Whitney berechnet. Der Zeitraum bis zur Beeinträchtigung der normalen Alltagsaktivitäten durch MACE wurde mit dem Log-Rank Test untersucht.

2.5.3.2 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt liegt bei Gesamtkosten nach 18 Monaten. Hier wurden die Kosten der BMS- und SES-Patienten auf Äquivalenz überprüft (Äquivalenzgrenze 250,- EURO). Der Vergleich erfolgt mittels zweiseitigem 95%-Konfidenzintervall (KI) der Differenz der Gesamtkosten (BMS- minus SES-Patienten, adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßerkrankung und Stentzahl). Wenn beide Intervallgrenzen innerhalb von [-250,00 ; 250,00] liegen, werden die Gesamtkosten als äquivalent angesehen.

Sowohl Gesamtkosten als auch einzelne Kostenkomponenten wurden dargestellt und zwischen beiden Gruppen verglichen (Kovarianzanalyse [ANCOVA], adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßerkrankung und Stentzahl). Angegeben sind adjustierte Mittelwerte und Standardfehler.

2.5.3.3 Sekundäre Endpunkte

Unterschiede im Auftreten eines relevanten Ereignisses wurden mit multipler logistischer Regression analysiert (ebenfalls adjustiert für oben genannte Einflussfaktoren). Angegeben sind adjustierte Proportionen; zusätzlich werden unadjustierte Anzahlen und Proportionen aufgeführt. Die Tests und daraus resultierende p-Werte und 95%-KI sind zweiseitig.

Allgemeine und krankheitsspezifische Lebensqualität wurden mit dem SF-36 bzw. dem MacNew Erhebungsinstrument zu Evaluationsbeginn (Baseline) sowie zum Zeitpunkt 3, 6, 12 und 18 Monate bestimmt. Gemäß der zugehörigen Auswertungsprogramme wurden die Scores der 8 Subskalen sowie die beiden Summenscores (körperlicher Summenscore, psychischer Summenscore) des SF-36 Fragebogens berechnet. Die Ergebnisse des MacNew Fragebogens wurden anhand der zugehörigen Auswertungsanleitung [Dixon, 02] ausgewertet. Unterschiede in

der Lebensqualität wurden ebenfalls mittels Kovarianzanalyse (adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßkrankung und Stentzahl) untersucht. Angegeben sind adjustierte Mittelwerte und Standardfehler. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Es erfolgt keine Adjustierung für multiples Testen.

Untergruppenanalysen wurden bei Per-Protokoll behandelten Patienten und Kostenoutliers wie oben für Gesamtkosten durchgeführt. Zusätzlich wurden die MACE-Ergebnisse und ICER für die Per-Protokoll behandelten Patienten analysiert. Der Einfluss von Patientencharakteristiken (Geschlecht, Diabetes mellitus, Mehrgefäßkrankung und erhöhtes Risiko einer ISR [Silber, 07]) auf das Outcome der Gesamtkosten, das Risiko eines MACE oder einer Re-PCI im behandelten Gefäß wurden evaluiert. Die Untergruppen wurden stratifiziert mit den oben beschriebenen Methoden ausgewertet (Mittelwerte bzw. Proportionen adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßkrankung und Stentzahl). D.h. es wurden getrennte Analysen für Männer und Frauen, Diabetiker und Nicht-Diabetiker usw. erstellt. Zusätzlich wurde ein Test auf Interaktion verwendet, um den Einfluss des Untergruppenmerkmals (z.B. Geschlecht) auf den Interventionseffekt zu schätzen.

2.5.3.4 Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit der Adjustierungsvariablen zu überprüfen, wurde eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts (Gesamtkosten) durchgeführt. Dabei wurden unadjustierte Mittelwerte und Standardfehler berechnet (Varianzanalyse, ANOVA). Zudem wurden Modelle mit verschiedenen Kovarianten angepasst.

Die in diesem Bericht angewendeten Kostensätze der Kostenbewertung, hauptsächlich bei den Kostentreibern, waren die real entstandenen Kosten für das entsprechende Jahr. Infolgedessen ist für diese Arbeit keine Sensitivitätsanalyse der Kosten notwendig und wurde nicht durchgeführt.

2.5.4 Diskontierung

Diskontierung der Kosten wird in ökonomischen Evaluationen durchgeführt, wenn die evaluierten Kosten in der Zukunft liegen. Da in dieser Evaluation die realen entstandenen Kosten evaluiert wurden, wurde keine Diskontierung durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

Die Rekrutierung der BMS-Patienten wurde am 31.01.2005 mit 294 Patienten abgeschlossen und die Rekrutierung der SES-Patienten endete am 30.06.2005 mit 658 eingeschlossenen Patienten. Der Patienteneinschluss und Verlauf der Patientenpopulation ist in Abbildung 4 dargestellt.

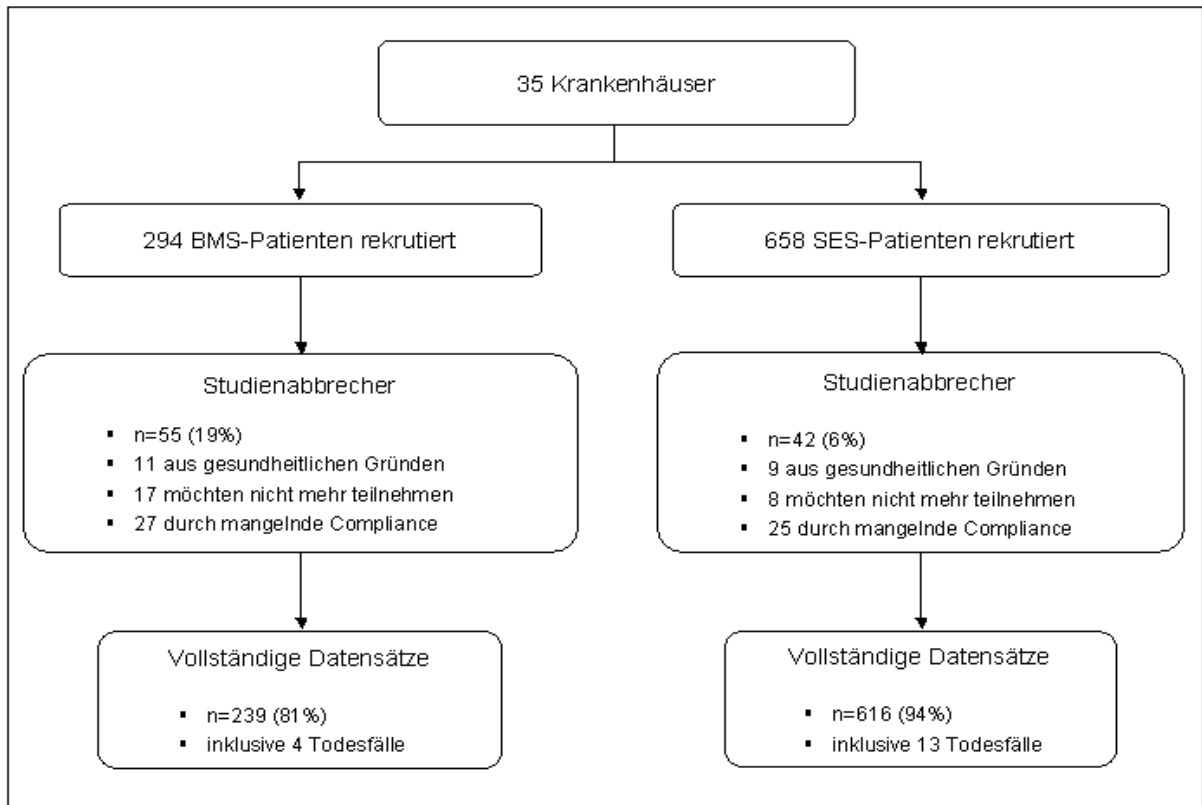


Abbildung 4: Patienteneinschluss und Verlauf der Patientenpopulation

BMS: Bare-Metal Stent Patienten; SES: Sirolimus-Eluting Stent Patienten

3.1.1 Soziodemographie

In der nachfolgenden Tabelle sind die demographischen Baselinecharakteristika aufgeführt. Bezüglich der meisten Variablen fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei Alter und alleinlebend.

Tabelle 2: Demographische Eigenschaften der Studienteilnehmer bei Baseline

	BMS		SES		p-Wert
	n	MW ± SD / n (%)	n	MW ± SD / n (%)	
Alter in Jahren	294		658		
MW ± SD		64,0 ± 10,2		63,0 ± 9,3	0,122
Range		34 - 87		18 - 87	
Geschlecht männlich	294	232 (78,9)	658	570 (86,6)	0,003
Haushalt	274		645		
Mehrpersonen		230 (83,9)		574 (89,0)	0,034
Einpersonen		44 (16,1)		71 (11,0)	
Erwerbstätigkeit	274		645		
Erwerbstätig		80 (29,2)		211 (32,7)	0,162
Frührentner wegen KHK		47 (17,2)		79 (12,3)	
Rentner		122 (44,5)		291 (45,1)	
Hausfrau/mann		8 (2,9)		32 (5,0)	
Arbeitslos		17 (6,2)		32 (5,0)	

3.1.2 Risikofaktoren und Komorbiditäten

In der nachfolgenden Tabelle sind die wichtigsten Baseline Koronar-Risikofaktoren und Komorbiditäten aufgeführt. Bezüglich der meisten Variablen fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei Body Mass Index (BMI), Dyspnoe und akutem Myokardinfarkt, ein Ausschlusskriterium.

Tabelle 3: Koronar-Risikofaktoren und Komorbiditäten bei Stentimplantation

	BMS		SES		p-Wert
	n	n (%)	n	n (%)	
Diabetes insgesamt	289	57 (19,8)	638	152 (23,8)	0,415
Orale Antidiabetika		24 (8,3)		72 (11,3)	
Insulingabe		23 (8,0)		50 (7,8)	
Diätetische Therapie		10 (3,5)		30 (4,7)	
Body Mass Index (BMI=kg/m²)	294		658		
MW ± SD		27,8 ± 3,7		27,1 ± 3,7	0,009
Range		18 - 43		15 - 45	0,052
<25		65 (22,1)		194 (29,5)	
25-30		159 (54,1)		330 (50,2)	
>30		70 (23,8)		133 (20,2)	
Hypertonie	284	232 (81,7)	638	510 (79,9)	0,535
Hyperlipidemie	283	241 (85,2)	625	535 (85,6)	0,861
Niereninsuffizienz	289	27 (9,3)	625	42 (6,7)	0,163
Raucher	256		563		
Nie geraucht		105 (41,0)		211 (37,4)	0,508

	BMS		SES		p-Wert
	n	n (%)	n	n (%)	
Nichtraucher seit über 1 Jahr		81 (31,6)		196 (34,8)	
Nichtraucher seit weniger als 1 Jahr		22 (8,6)		61 (10,8)	
Raucher		48 (18,8)		95 (16,9)	
Früherer Bypass	292	29 (9,9)	634	77 (12,2)	0,326
Früherer Myokardinfarkt	286	76 (26,6)	611	164 (26,8)	0,933
Früherer PCI	289	88 (30,5)	621	226 (36,4)	0,079
Instabile Angina pectoris	293	78 (26,6)	652	153 (23,5)	0,297
Akuter Myokardinfarkt[†]	291		650		
STEMI		7 (2,4)		20 (3,1)	0,014
NSTEMI		2 (0,7)		27 (4,2)	
Dyspnoe (NYHA-Klassifikation)	243		576		
Grad I		118 (48,6)		270 (46,9)	0,002
Grad II		82 (33,7)		217 (37,7)	
Grad III		31 (12,8)		84 (14,6)	
Grad IV		12 (4,9)		5 (0,9)	
Angina pectoris (CCS-Klassifikation)	288		643		
Keine		43 (14,9)		91 (14,2)	0,235
Klasse I		33 (11,5)		59 (9,2)	
Klasse II		110 (38,2)		226 (35,2)	
Klasse III		58 (29,1)		174 (27,1)	
Klasse IV		44 (15,3)		93 (14,5)	
Linksventrikulärfunktion	226		477		
Normal		140 (62,0)		319 (66,9)	0,599
Leicht eingeschränkt		59 (26,1)		111 (23,3)	
Mittelschwer eingeschränkt		19 (8,4)		35 (7,3)	
Schwer eingeschränkt		8 (3,5)		12 (2,5)	
Koronarstatus	293		652		
1-Gefäßerkrankung		99 (33,8)		189 (29,0)	0,229
2-Gefäßerkrankung		100 (34,1)		213 (32,7)	
3-Gefäßerkrankung		93 (31,7)		249 (38,2)	
Hauptstamm [†]		1 (0,3)		1 (0,2)	

[†] Protokollverletzer

3.1.3 Stenose

Bei den BMS-Patienten wurden 333 (1,1 / Patient) Stenosen behandelt und bei den SES-Patienten 883 (1,3 / Patient). Die Vergleichsgruppen unterscheiden sich nicht signifikant im Zielkoronarsegment, außer bei Läsionstyp und Stenostyp, wie in Tabelle 4 gezeigt. Der Mittelwert des Stenosegrades bei Stentimplantation unterscheidet sich nicht zwischen den BMS-Patienten ($85,8\% \pm 9,6$) und den SES-Patienten ($85,4\% \pm 9,8$) ($p=0,585$).

Tabelle 4: Beschreibung des Gefäßes und der Stenose

	Stenosen bei BMS	Stenosen bei SES	p-Wert
	N=333	N=883	
	n (%)	n (%)	
Behandeltes Gefäß			
Nativ	328 (98,8)	875 (99,1)	0,639
Bypass[†]	4 (1,2)	8 (0,9)	
Stenostyp			
De-Novo	331 (99,4)	817 (92,5)	<0,001
In-Stent Restenose[†]	2 (0,6)	57 (6,5)	
Restenose ohne Stent[†]	0 (0,0)	9 (1,0)	
Läsionstyp (AHA/ACC-Klassifikation)			
A	37 (11,1)	99 (11,2)	0,022
B1	154 (46,3)	341 (38,6)	
B2	106 (31,8)	293 (33,2)	
C	36 (10,8)	150 (17,0)	
TIMI-Klassifikation			
TIMI-0 bis TIMI-1 (Verschluss)	40 (12,0)	110 (12,5)	0,759
TIMI-II (verlangsamer Fluss)	61 (18,3)	146 (16,5)	
TIMI-II (normaler Fluss)	232 (69,7)	627 (71,0)	
Visuelle Thromben	8 (2,4)	25 (2,8)	0,682
Bifurkate Läsion	41 (12,3)	94 (10,7)	0,409
Ostiumläsion	10 (3,0)	45 (5,1)	0,117

[†] Protokollverletzter

3.1.4 Stentimplantation

Bei den 294 BMS-Patienten wurden 361 Stents implantiert ($1,3 \pm 0,6$ Stents/Patient), bei den 658 SES-Patienten wurden 996 Stents implantiert ($1,6 \pm 0,9$ Stents/Patient) ($p=0,001$). Bei der Mehrheit der Patienten beider Kohorten wurden ≤ 2 Stents implantiert. Allerdings wurden bei 12 % der SES-Patienten mehr als 2 Stents implantiert, was gegen die Herstellerindikationen verstößt [Cordis Corporation, 03].

Tabelle 5 kann der Mittelwert des Durchmessers und der Länge der implantierten Stents sowie der Mittelwert des Durchmessers, der Länge und des Drucks des Ballons entnommen werden. Die implantierten SES-Stents sind signifikant schmaler und länger als die BMS.

Tabelle 5: Stent- und Ballongröße

	BMS		SES		p-Wert
	n	MW \pm SD Range	n	MW \pm SD Range	
Stent Durchmesser	360	3,1 \pm 0,4	988	2,9 \pm 0,3	<0,001
2,00 mm[†]		1 (0,3)		0 (0,0)	
2,25 mm		1 (0,3)		8 (0,8)	

	BMS		SES		p-Wert
	n	MW ± SD Range	n	MW ± SD Range	
2,50 mm		56 (15,6)		229 (23,2)	
2,75 mm		37 (10,3)		106 (10,7)	
3,00 mm		158 (43,9)		457 (46,3)	
3,50 mm		83 (23,1)		185 (18,7)	
4,00 mm		24 (6,7)		3 (0,3)	
Stent Länge	359	14,5 ± 4,8 8 - 33	988	18,8 ± 6,7 8 - 33	<0,001
Ballon Durchmesser in mm	135	2,5 ± 0,5 Median: 2,5	518	2,4 ± 0,4 Median: 2,5	0,002
1 – ≤ 2		35 (25,9)		162 (31,3)	
2 – ≤ 3		91 (67,4)		348 (67,2)	0,003
3 – ≤ 4		9 (6,7)		8 (1,5)	
Ballon Länge	135	18,2 ± 4,3 Median:20,0	516	17,0 ± 4,4 Median: 20,0	0,004
Ballon Druck	135	12,4 ± 3,8 Median: 12,0	516	12,3 ± 3,5 Median: 12,0	0,768
1 – 10		54 (40,0)		206 (39,9)	
11 – 20		78 (57,8)		302 (58,5)	0,862
≥ 21		3 (2,2)		8 (1,6)	

† Protokollverletzer

3.2 Primärer Zielparameter

3.2.1 Kosten der kardiovaskulären Versorgung

3.2.1.1 Gesamtkosten aller Ereignisse

Die Gesamtkosten aller Ereignisse schließen die Kosten der Stentimplantation, aller Re-PCI im behandelten Gefäß, weiterer PCI außerhalb des behandelten Gefäßes, Angiographie wegen aufgetretener Symptome, Kontrollangiographie, krankheitsbezogener Krankenhausaufenthalte, Arztbesuche, ambulanter Untersuchungen wie EKG, Belastungs-EKG, Echokardiogram, usw., Heil- und Hilfsmittel, Notfallbehandlung und Transport, Medikamente und Selbstbeteiligung sowie indirekte Kosten bei Arbeitsunfähigkeit und Frührente ein.

Die direkten Follow-Up Kosten sind auf zielgefäßbezogene und nicht-zielgefäßbezogene Follow-Up Kosten (ohne bzw. mit Kosten weiterer PCI außerhalb des behandelten Gefäßes, Angiographie wegen aufgetretener Symptome und die zugehörigen Kosten der Selbstbeteiligung) verteilt.

Bei der Analyse über 18 Monate lagen die direkten Follow-Up Kosten der beiden Gruppen fast auf gleicher Höhe (BMS-Patienten: EUR 6.695 ± 403, SES-Patienten: EUR 6.701 ± 336,

p=0,988). Auf Grund der signifikant höheren Kosten der Stentimplantation bei den SES-Patienten lagen die Gesamtkosten bei den SES-Patienten bei EUR 13.950 ± 468 und damit signifikant höher als bei den BMS-Patienten mit EUR 12.273 ± 562 (p=0,003) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Gesamtkosten bis 18 Monate nach Stentimplantation

		BMS	SES	
		MW* ± SE (€)	MW* ± SE (€)	p-Wert*
Direkte Kosten				
Stentimplantation	Krankenhausaufenthalt	3.913,44 ± 68,88	3.590,40 ± 45,82	0,569
	Stentzuschlag	-	2.410,21 ± 36,77	<0,001
	Gesamt	3.913,44 ± 68,88	6.000,61 ± 57,38	<0,001
Follow-Up	Zielgefäßbezogene	5.922,66 ± 353,53	5.627,59 ± 294,50	0,400
	Nicht-zielgefäßbezogene	772,79 ± 166,06	1.073,70 ± 138,33	0,068
	Gesamt	6.695,44 ± 402,83	6.701,28 ± 335,57	0,988
Gesamt	Zielgefäßbezogene	9.836,10 ± 366,20	11.628,20 ± 305,05	<0,001
	Gesamt	10.608,88 ± 414,98	12.701,90 ± 344,86	<0,001
Indirekte Kosten		1.664,49 ± 346,01	1.247,94 ± 288,24	0,225
Gesamtkosten				
	Zielgefäßbezogene	11.500,58 ± 525,21	12.876,14 ± 437,52	0,008
	Gesamtkosten	12.273,37 ± 562,02	13.949,84 ± 468,18	0,003

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßerkrankung, Anzahl der Stents

Die Prozentanteile der Einzelkostenarten sind der folgenden Abbildung zu entnehmen.

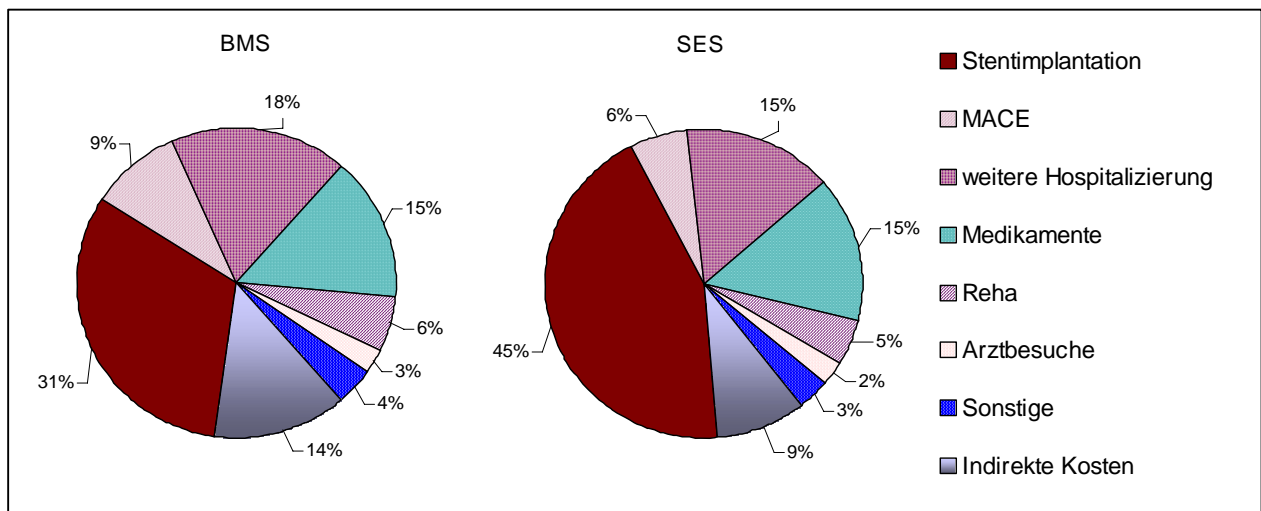


Abbildung 5: Anteile der Einzelkostenarten an den Gesamtkosten

BMS: Bare-Metal Stent Patienten; SES: Sirolimus-Eluting Stent Patienten; MACE: Krankenhausaufenthalte bei schwerwiegenden unerwünschten Koronarereignissen (Re-PCI im behandelten Gefäß, Myokardinfarkt, Bypass)

Der Unterschied im primären Endpunkt (Kosten der kardiovaskulären Versorgung im Rahmen der Stenose-Behandlung) zwischen BMS- und SES-Patienten betrug EUR -1.676 (95 % KI - 2.769 – -583). Dabei waren die Kosten der SES-Patienten relevant höher im Vergleich zu den Kosten der BMS-Patienten. Als Grenze des Äquivalenzbereichs wurde ein Wert von 250 € festgelegt. Die Kosten können damit nicht als äquivalent angesehen werden (Abbildung 6).

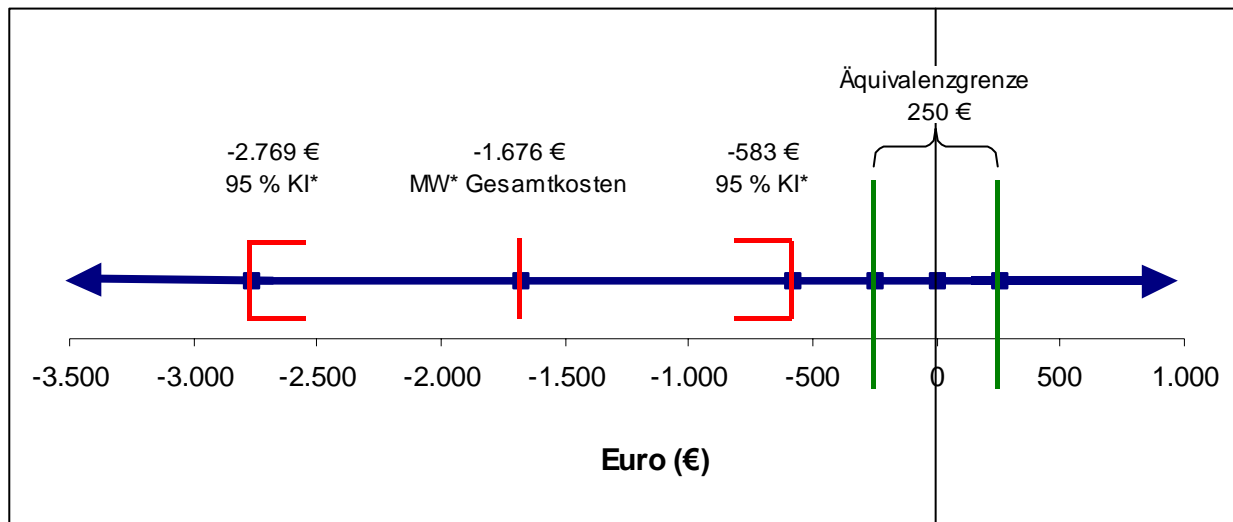


Abbildung 6: Differenz der Gesamtkosten

Gesamtkosten (BMS – SES) inklusive Äquivalenzgrenze von €250. Da die Mittelwert und 95% KI außerhalb der Äquivalenzbereich lagen, können die Kosten nicht als äquivalent angesehen werden. MW: Mittelwert; KI: 95% Konfidenzintervall

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßkrankung, Anzahl der Stents

3.2.1.2 Direkte Kosten

3.2.1.2.1 Gesamte Inanspruchnahme von Leistungen und die zugehörigen Kosten

Die folgende Tabelle zeigt die Inanspruchnahme von krankheitsbezogenen Leistungen und die zugehörigen Kosten bis 18 Monate nach Stentimplantation. Die Kosten der SES-Patienten waren bei Krankenhausaufenthalten durch MACE signifikant geringer im Vergleich zu den BMS-Patienten. Dagegen waren die Kosten der BMS-Patienten bei Besuchen eines Kardiologen, ambulanten Untersuchungen, Medikamenten und Heil- und Hilfsmitteln signifikant geringer gegenüber den SES-Patienten. Insgesamt waren die direkten Follow-Up Kosten der beiden Gruppen fast gleich (BMS-Patienten: EUR 6.695 ± 403, SES-Patienten: EUR 6.701 ± 336, p=0,988).

Tabelle 7: Gesamte Inanspruchnahme von Leistungen und deren Kosten

	BMS			SES			p-Wert**†
Krankheitsbezogene Rehabilitation							
	n (%)	MW* ± SE (Tage)	MW* ± SE (€)	n (%)	MW* ± SE (Tage)	MW* ± SE (€)	
	58 (21,2)	5,8 ± 0,7	723,97 ± 87,96	113 (17,5)	5,0 ± 0,6	629,97 ± 73,27	0,281
Krankenhausaufenthalte bei MACE**							
	n (%)	%*	MW ± SE (€)	n (%)	%*	MW ± SE (€)	
	46 (16,8)	16,6	1.126,00 ± 211,69	68 (10,5)	9,7	786,03 ± 176,34	0,005
Krankenhausaufenthalte bei weiteren PCI außerhalb des behandelten Gefäßes und Angiographie wegen aufgetretener Symptome							
	n (%)	%*	MW ± SE (€)	n (%)	%*	MW ± SE (€)	
	51 (18,5)	16,8	765,46 ± 164,98	145 (22,4)	20,2	1.065,15 ± 137,44	0,067
Krankenhausaufenthalte bei anderen Herzerkrankungen							
	n (%)	%*	MW ± SE (€)	n (%)	%*	MW ± SE (€)	
	136 (49,3)	46,2	1.464,30 ± 180,81	298 (46,1)	42,6	1.322,57 ± 150,62	0,429
Arztbesuche Allgemeinmedizin							
	n (%)	MW* ± SE	MW* ± SE (€)	n (%)	MW* ± SE	MW* ± SE (€)	
	240 (87,6)	11,8 ± 0,7	122,56 ± 8,53	574 (88,9)	11,1 ± 0,6	106,36 ± 7,10	0,056
Arztbesuche Innere Medizin							
	n (%)	MW* ± SE	MW* ± SE (€)	n (%)	MW* ± SE	MW* ± SE (€)	
	121 (44,2)	3,7 ± 0,5	33,17 ± 4,93	326 (50,5)	4,7 ± 0,4	41,49 ± 4,11	0,089
Arztbesuche Kardiologie							
	n (%)	MW* ± SE	MW* ± SE (€)	n (%)	MW* ± SE	MW* ± SE (€)	
	171 (62,4)	2,5 ± 0,2	24,71 ± 3,04	428 (66,3)	2,5 ± 0,2	33,71 ± 2,53	0,003
Ambulante Untersuchungen***							
	n (%)	%*	MW* ± SE (€)	n (%)	%*	MW* ± SE (€)	
	252 (92,0)	93,5	132,34 ± 8,30	632 (97,8)	98,3	152,28 ± 6,93	0,016
Medikamente							
Dauer Clopidogrel							
	n (%)	MW* ± SE (Tage)	n (%)	MW* ± SE (Tage)			
	246 (89,1)	126,2 ± 8,6	464 (98,9)	210,1 ± 7,2			<0,001
Dauer ASS							
	n (%)	MW* ± SE (Tage)	n (%)	MW* ± SE (Tage)			
	213 (77,7)	162,1 ± 10,2	477 (73,8)	157,6 ± 8,5			0,652
Gesamte Medikationen							
	n (%)	MW* ± SE (€)	n (%)	MW* ± SE (€)			
	276 (93,6)	1.824,85 ± 76,12	647 (98,3)	2.097,00 ± 76,12			0,003
Notfallbehandlung / Transport							
	n (%)	%*	MW* ± SE (€)	n (%)	%*	MW* ± SE (€)	

	BMS			SES			p-Wert**†
	78 (28,5)	32,9	72,31 ± 12,91	150 (23,2)	27,4	53,15 ± 10,76	0,135
Heil- und Hilfsmittel							
	n (%)	%*	MW* ± SE (€)	n (%)	%*	MW* ± SE (€)	0,001
	78 (28,5)	28,8	63,94 ± 15,04	240 (37,2)	39,2	112,79 ± 12,51	
Krankheitsbezogene Pflege							
	n (%)	%*	MW* ± SE (€)	n (%)	%*	MW* ± SE (€)	0,336
	6 (2,2)	1,3	104,08 ± 38,66	7 (1,1)	0,7	67,22 ± 32,19	
Selbstbeteiligung							
	n (%)		MW* ± SE (€)	n (%)		MW* ± SE (€)	0,833
	278 (94,6)		238,96 ± 21,19	649 (98,6)		234,53 ± 17,66	

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßkrankung, Anzahl der Stents; † p-Werte der Kosten; ** MACE definiert als Re-PCI im behandelten Gefäß, Myokardinfarkt, Bypass; *** z.B. Ruhe-EKG, Belastungs-EKG, Langzeit-EKG, Ultraschall des Herzens, Stress-Echo

3.2.1.3 Indirekte Kosten

1 (0,3 %) BMS-Patient und 4 (0,6 %) SES-Patienten sind in der Zeit der Studie wegen ihrer Herzerkrankung in Frührente gegangen. Bei den 305 erwerbstätigen Patienten traten bei 52 (19,0 %) BMS-Patienten und 131 (20,3 %) SES-Patienten krankheitsbedingt Fehlzeiten auf. Die zugehörigen Kosten bei den BMS-Patienten lagen bei EUR 1.665 ± 346 und damit höher als bei den SES-Patienten mit EUR 1.248 ± 288 (p=0,225) und sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Anzahl der Frührente bzw. arbeitsunfähige Tage und die zugehörigen Kosten

	BMS		SES		p-Wert*
	MW* ± SE (Tage)	MW* ± SE (€)	MW* ± SE (Tage)	MW* ± SE (€)	
Frührente wegen Herzerkrankung					
	2,61 ± 2,16	208,38 ± 172,91	4,90 ± 1,80	392,59 ± 144,04	0,283
Arbeitsunfähigkeit					
	10,94 ± 2,28	1.456,11 ± 304,21	6,41 ± 1,90	855,36 ± 253,42	0,047
Gesamte indirekte Kosten					
	MW* ± SE (€)		MW* ± SE (€)		0,225
	1.664,49 ± 346,01		1.247,94 ± 288,24		

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßkrankung, Anzahl der Stents

3.3 Sekundäre Zielparameter

Patientennutzen inklusive schwerwiegender unerwünschter koronarer Ereignisse (MACE), Kosten-Nutzen, weitere PCI und Angiographien wegen aufgetretener Symptome, Zeitraum bis zur Beeinträchtigung der normalen Alltagsaktivitäten sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden als sekundäre Parameter analysiert. Außerdem wurden Prediktoren eines MACE bei den Studienteilnehmern sowie Untergruppen evaluiert.

3.3.1 Patientennutzen

3.3.1.1 Klinische Ereignisse

3.3.1.1.1 MACE (major adverse coronary event)

MACE wurden als Re-PCI im behandelten Gefäß, Myokardinfarkt, Bypass und Tod nach Stentimplantation definiert.

Der klinische Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist bei MACE signifikant, hauptsächlich durch weniger Re-PCI im behandelten Gefäß bei den SES-Patienten. Insgesamt trat bei 50 (20,4 %) Patienten der BMS-Patienten und 78 (12,6 %) SES-Patienten ein MACE auf ($p=0,003$, OR 0,530, KI 0,351-0,800) (Abbildung 7).

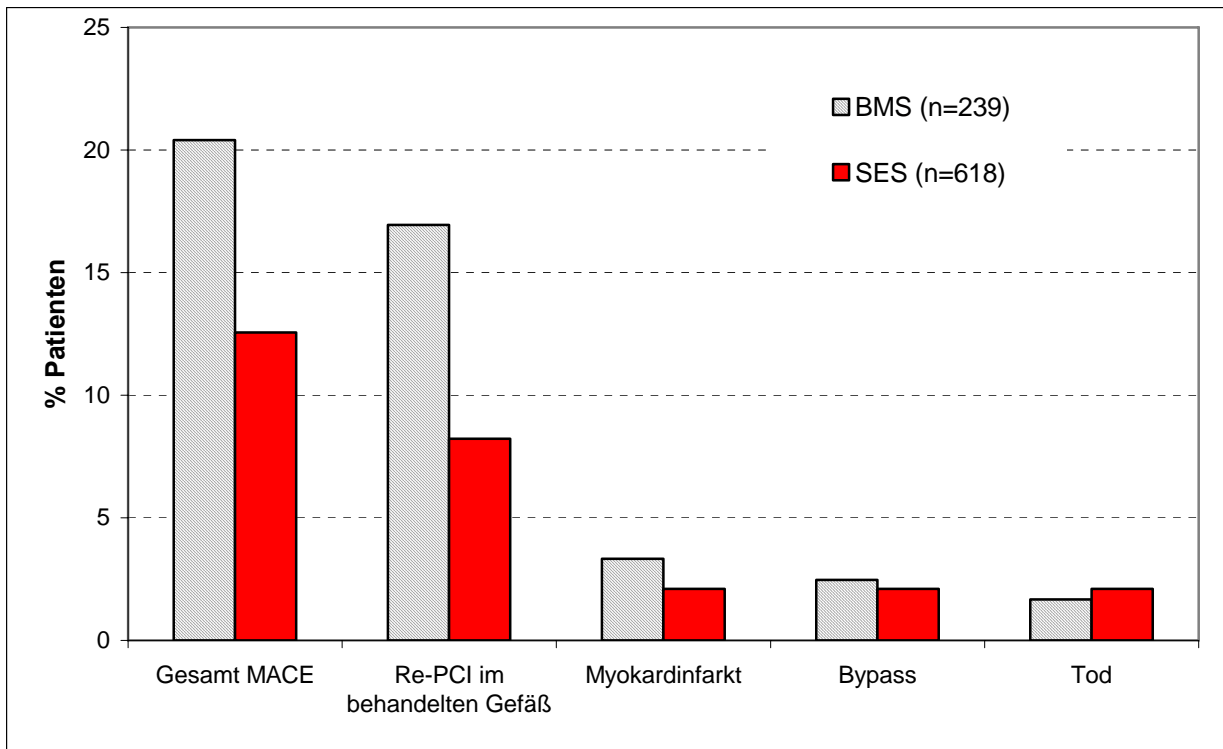


Abbildung 7: MACE (Major Adverse Coronary Events) 0 – 18 Monate

BMS: Bare-Metal Stent Patienten; SES: Sirolimus-Eluting Stent Patienten; MACE: schwerwiegende unerwünschte Koronarereignisse; Re-PCI: weitere perkutane koronare Intervention

Die Anzahl der Patienten mit MACE Ereignissen insgesamt sowie nach den individuellen Komponenten können der Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Gesamt Anzahl der Patienten mit MACE (Major Adverse Coronary Events)

	BMS		SES		p-Wert*	OR*	KI
	n (%)	%*	n (%)	%*			
Gesamt MACE	50 (20,4)	21,0	78 (12,6)	12,4	0,003	0,530	0,351-0,800

	BMS		SES		p-Wert*	OR*	KI
	n (%)	%*	n (%)	%*			
Re-PCI im behandelten Gefäß	41 (16,9)	17,3	51 (8,2)	8,3	<0,001	0,434	0,275-0,684
Myokardinfarkt	8 (3,3)	2,5	13, (2,1)	1,9	0,582	0,765	0,295-1,985
Bypass	6 (2,5)	0,0	13 (2,1)	0,0	0,634	0,764	0,252-2,312
Tod	4 (1,7)	0,6	13 (2,1)	1,3	0,283	2,162	0,529-8,842

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßserkrankung, Anzahl der Stents

3.3.1.1.1.1 Gesamt MACE nach Erhebungszeitraum

Das Auftreten eines MACE nach Stentimplantation ist bei den BMS-Patienten grenzwertig signifikant im Erhebungszeitraum 0-3 Monate und in den Zeiträumen 4-6 Monate bzw. 7-12 Monate signifikant höher (Tabelle 10).

Tabelle 10: Gesamtanzahl der Patienten mit MACE nach Erhebungszeitraum

	BMS		SES		p-Wert*	OR*	KI
	n (%)	%*	n (%)	%*			
Gesamt MACE							
0-3 Monate	13 (4,7)	3,6	17 (2,6)	1,6	0,050	0,438	0,192-1,000
4-6 Monate	19 (7,2)	8,5	18 (2,8)	2,9	0,002	0,327	0,163-0,655
7-12 Monate	24 (9,5)	10,3	34 (5,4)	5,8	0,031	0,533	0,301-0,944
13-18 Monate	6 (2,5)	1,9	21 (3,4)	2,9	0,393	1,508	0,588-3,865

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßserkrankung, Anzahl der Stents

3.3.1.1.1.2 Re-PCI im behandelten Gefäß nach Erhebungszeitraum

Im Erhebungszeitraum 4-6 Monate bzw. 7-12 Monate liegt der Prozentsatz der durchgeführten Re-PCI im behandelten Gefäß bei den SES-Patienten signifikant niedriger (Tabelle 11).

Tabelle 11: MACE: Anzahl der Patienten mit Re-PCI im behandelten Gefäß nach Erhebungszeitraum

	BMS		SES		p-Wert*	OR*	KI
	n (%)	%*	n (%)	%*			
Re-PCI im behandelten Gefäß							
0-3 Monate	10 (3,6)	3,2	10 (1,5)	3,2	0,063	0,416	0,165-1,047
4-6 Monate	18 (6,8)	7,4	13 (2,0)	1,9	<0,001	0,242	0,112-0,521
7-12 Monate	19 (7,5)	7,9	25 (4,0)	4,1	0,030	0,495	0,263-0,933
13-18 Monate	4 (1,7)	1,1	14 (2,3)	1,5	0,523	1,449	0,465-4,515

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßserkrankung, Anzahl der Stents

Bei Re-PCI im behandelten Gefäß wurden die SES-Patienten bei einem geringeren Stenosegrad behandelt ($79,3\% \pm 15,3$) als die BMS-Patienten ($88,3\% \pm 13,4$) ($p=0,003$) (Abbildung 8).

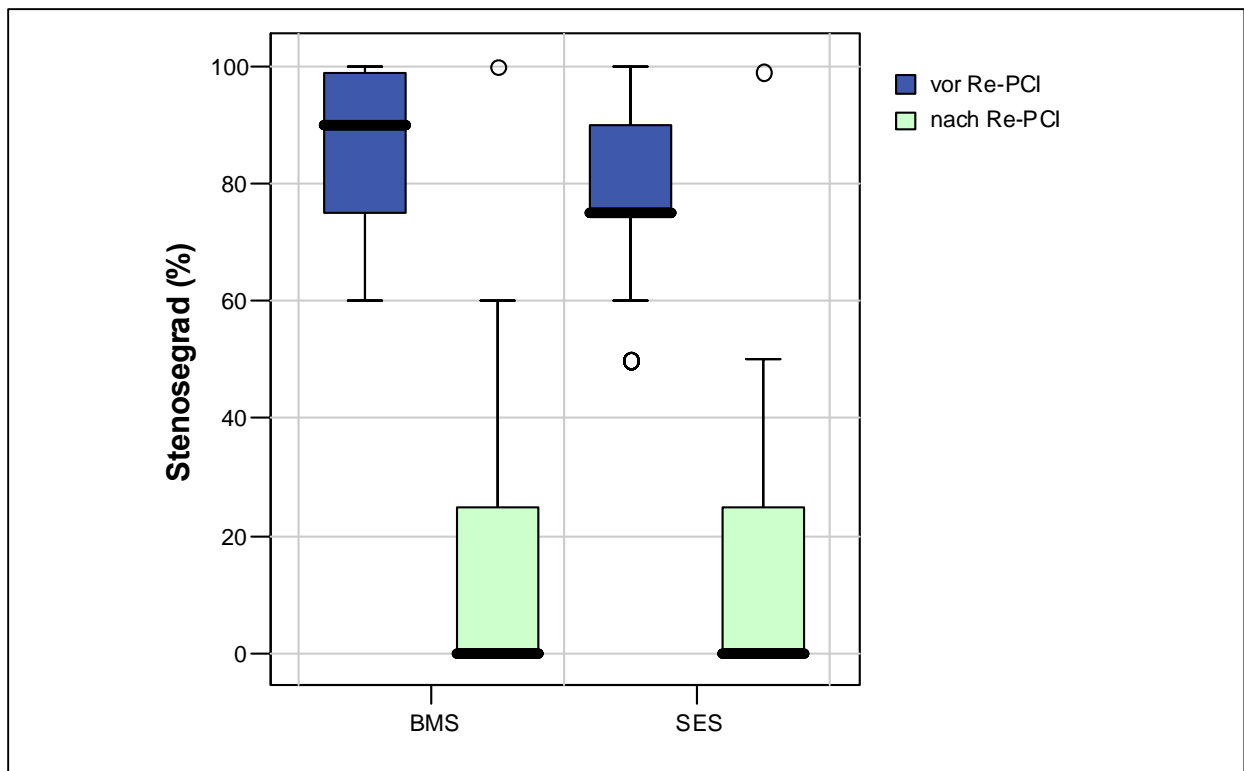


Abbildung 8: Stenosegrad vor und nach Behandlung bei Re-PCI im behandelten Gefäß

Boxplots zeigen Median (schwarzen Strich), Quartilen (Box) und 95% KI. Re-PCI: weitere perkutane koronare Intervention; BMS: Bare-Metal Stent Patienten; SES: Sirolimus-Eluting Stent Patienten

3.3.1.1.1.3 Myokardinfarkt und Bypass bei Erhebungszeitraum

Bei den verschiedenen Erhebungszeiträumen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, weder bei aufgetretenem Myokardinfarkt noch bei durchgeführten Bypass-Operationen (Tabelle 12).

Tabelle 12: MACE: Anzahl der Patienten mit Myokardinfarkt und Bypass nach Erhebungszeitraum

	BMS		SES		p-Wert*	OR*	KI
	n (%)	%*	n (%)	%*			
Myokardinfarkt							
0-3 Monate	2 (0,7)	#	2 (0,3)	#	#	0,503	0,067-3,773
4-6 Monate	2 (0,8)	#	2 (0,3)	#	0,572	0,560	0,075-4,168
7-12 Monate	2 (0,8)	#	5 (0,8)	#	0,821	0,822	0,151-4,476
13-18 Monate	1 (0,4)	#	4 (0,7)	#	0,606	1,793	0,195-16,478
Bypass							
0-3 Monate	2 (0,7)	#	3 (0,5)	#	0,546	0,530	0,068-4,147
4-6 Monate	1 (0,4)	#	2 (0,3)	#	0,882	0,830	0,070-9,803
7-12 Monate	3 (1,2)	#	3 (0,5)	#	0,216	0,267	0,033-2,159
13-18 Monate	0 (0,0)	#	5 (0,8)	#	1,000	#	#

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßerkrankung, Anzahl der Stents

nicht berechenbar wegen zu geringer Anzahl der Ereignisse

3.3.1.1.1.4 Todesfälle nach Erhebungszeitraum

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes der Studie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientenkohorten bezüglich der Gesamtzahl an Todesfällen (Tabelle 13).

Tabelle 13: MACE: Anzahl der Todesfälle nach Erhebungszeitraum

	BMS		SES		p-Wert*	OR*	KI
	n (%)	%*	n (%)	%*			
Todesfälle							
0-3 Monate	1 (0,4)	#	3 (0,5)	#	1,000	#	#
4-6 Monat	0	#	2 (0,3)	0,0	1,000	#	#
7-12 Monate	2 (0,8)	0,9	3 (0,5)	0,7	0,818	0,801	0,121-5,302
13-18 Monate	1 (0,4)	0,0	5 (0,8)	0,2	0,201	4,476	0,435-46,022

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßerkrankung, Anzahl der Stents

nicht berechenbar wegen zu geringer Anzahl der Ereignisse

Die Todesursachen aller Todesfälle sind in Tabelle 14 beschrieben.

Tabelle 14: Todesursachen

	BMS	SES
0-3 Monate	Kammerflimmern	Myokardinfarkt Nach Radiusfraktur Unklare Todesursache
4-6 Monat		Linksherz-Versagen Lungen -und Leberkarzinom
7-12 Monate	Mediainsult Hirnblutung	Akuter Herztod Mediainfarkt Generalisierter Krampfanfall
13-18 Monate	Hämorrhagischer Schock	Kardiogener Schock Herzstillstand Kolonkarzinom Suizid Unklare Todesursache

3.3.1.1.2 MACEE (Major Adverse Coronary Events mit weiteren Re-Interventionen mit ökonomischen Auswirkungen)

Zusätzlich zum MACE haben weitere PCI außerhalb des behandelten Gefäßes und Angiographie wegen aufgetretener Symptome ökonomische Auswirkungen bei der Behandlung von Herzerkrankungen. Schwerwiegende unerwünschte koronare Ereignisse mit weiteren Re-Interventionen mit ökonomischen Auswirkungen (MACEE) wurden als Re-PCI im behandelten Gefäß, Myokardinfarkt, Bypass und Tod nach Stentimplantation (MACE) und außerdem weitere PCI außerhalb des behandelten Gefäßes und Angiographie wegen aufgetretener Symptome

definiert. Insgesamt traten bei 89 (35,6 %) der BMS-Patienten und 199 (31,9 %) der SES-Patienten MACEE auf (p=0,248, OR 0,828, KI 0,600 - 1,141) (Abbildung 9).

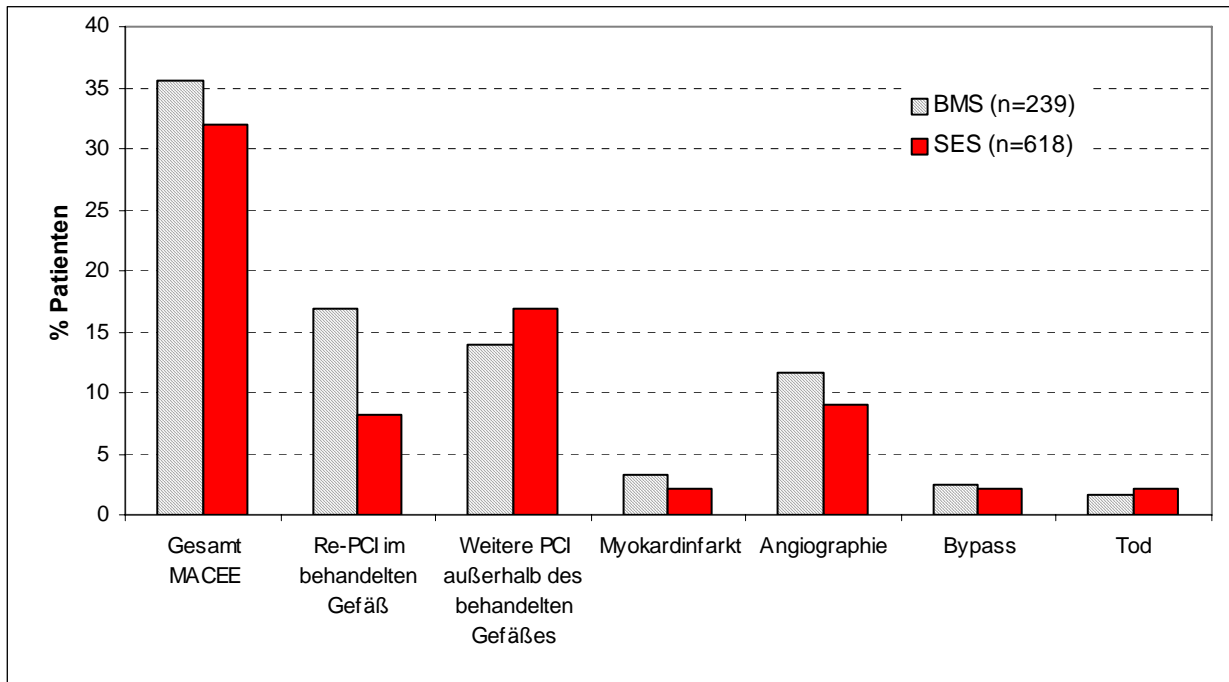


Abbildung 9: MACEE: MACE mit weiteren Re-Interventionen ökonomischer Auswirkungen

Re-PCI: weitere perkutane koronare Intervention; BMS: Bare-Metal Stent Patienten; SES: Sirolimus-Eluting Stent Patienten

Bei den SES-Patienten wurden mehr zusätzliche PCI außerhalb des behandelten Gefäßes bzw. Angiographie wegen aufgetretener Symptome durchgeführt; der Unterschied ist nicht signifikant (Tabelle 17).

Tabelle 15: Anzahl der Patienten mit MACEE (Major Adverse Coronary Events mit weiteren Re-Interventionen ökonomischer Auswirkungen)

	BMS		SES		p-Wert*	OR*	KI
	n (%)	%*	n (%)	%*			
Gesamt MACEE	89 (35,6)	34,7	199 (31,9)	30,5	0,248	0,828	0,600-1,141
PCI außerhalb des behandelten Gefäßes	34 (14,0)	12,8	105 (16,9)	15,9	0,257	1,289	0,832-1,996
Angiographie wegen aufgetretener Symptome	28 (11,6)	8,2	56 (9,0)	6,0	0,179	0,708	0,428-1,171

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßerkrankung, Anzahl der Stents

Ebenfalls bei der Behandlung von neuen Stenosen außerhalb des behandelten Gefäßes wurden die SES-Patienten bei einem geringeren Stenosegrad ($72,9\% \pm 15,8$) behandelt als die BMS-Patienten ($85,5\% \pm 12,2$) (p=0,009) (Abbildung 10a). Allerdings zeigt sich bei der Behandlung von Stenosen, die früher bei Stentimplantation identifiziert aber nicht behandelt wurden,

kein Unterschied beim Stenosegrad (BMS $80,1\% \pm 14,8$; SES $80,8\% \pm 13,1$, $p=0,804$) (Abbildung 10b).

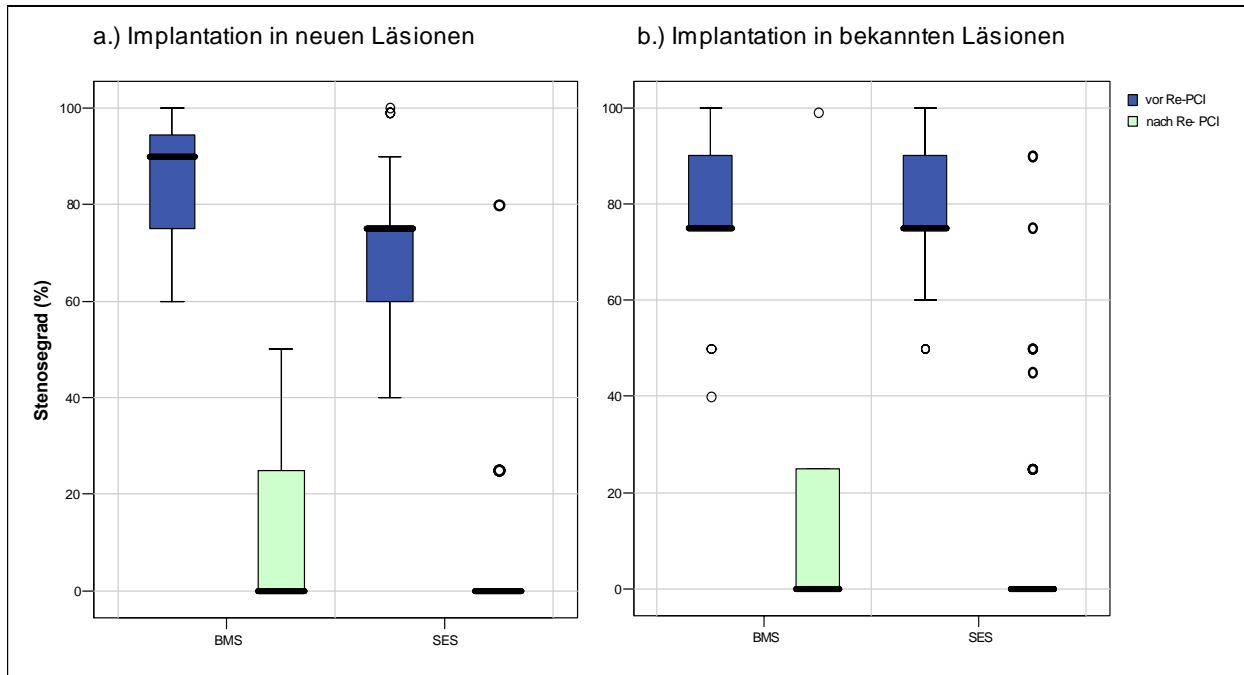


Abbildung 10: Stenosegrad vor und nach Behandlung bei PCI in (a.) neuen und (b.) bekannten Läsionen außerhalb des behandelten Gefäßes

Re-PCI: weitere perkutane koronare Intervention, BMS: Bare-Metal Stent Patienten, SES: Sirolimus-Eluting Stent Patienten

3.3.1.1.3 Zeitraum bis zur Beeinträchtigung der normalen Alltagsaktivitäten

Tage mit MACE, wie z.B. Tod, Myokardinfarkt, Bypass oder Re-PCI im behandelten Gefäß, beeinträchtigen die normalen Alltagsaktivitäten und damit die Lebensqualität der Patienten. 80,9 % der SES-Patienten und 74,9 % der BMS-Patienten waren nicht von MACE betroffen und die Anzahl der Tage bis zum MACE ist bei den SES-Patienten ($483,9 \pm 5,7$) signifikant höher als bei den BMS-Patienten ($453,9 \pm 10,3$) ($p=0,020$) (Abbildung 11).

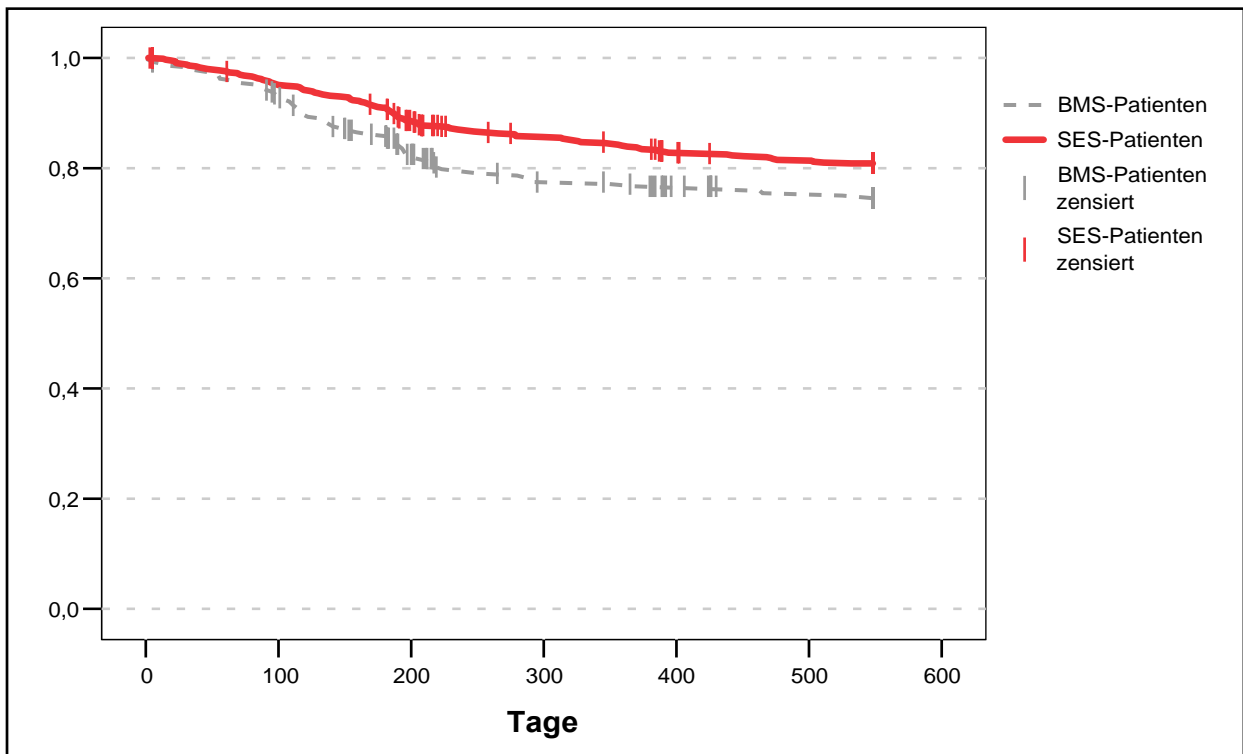


Abbildung 11: Tage ohne MACE

BMS: Bare-Metal Stent; SES: Sirolimus-eluting Stent

3.3.1.1.4 Stentthrombose

Bedingt durch die Einheilung bzw. die Einheilungsverzögerung nach Stentimplantation kann es zu einer Gerinnselbildung im Stent (Thrombose) kommen. Um dieses zu verhindern, wurden Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel, Ticlopidin) in Kombination mit Aspirin verschrieben. Das Auftreten einer Spätthrombose, die zum Myokardinfarkt oder Tod führen kann, ist wahrscheinlicher nach Absetzen des Thrombozytenaggregationshemmers.

Das Academic Research Consortium (ARC) hat die Kriterien einer Stentthrombose wie folgt definiert [Serruys, 07]:

- Definite (eindeutig): Bestätigung einer Stentthrombose durch Angiographie oder Obduktion
- Probable (wahrscheinlich): Myokardinfarkt im behandelten Gefäß ohne angiographische Bestätigung einer Stentthrombose
- Possible (möglich): plötzlicher, unerklärter Tod, der keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann

Nach diesen Kriterien wurde das Auftreten einer Stentthrombose bei Erhebungszeitraum bis 18 Monate mit der Anzahl der Wochen seit dem Absetzen von Clopidogrel dargestellt (Tabelle 18).

Tabelle 16: Auftreten einer Stentthrombose nach ARC Kriterien

	BMS		SES	
	ARC Kriterien	Wochen seit Absetzen von Clopidogrel	ARC Kriterien	Wochen seit Absetzen von Clopidogrel
0-3 Monate	Möglich	Nicht gegeben	Möglich Möglich Möglich	0 0 0
4-6 Monate	Eindeutig	0		
7-12 Monate	Wahrscheinlich	10	Eindeutig Wahrscheinlich Wahrscheinlich Möglich Möglich	0 42 0 25 16
13-18 Monate			Wahrscheinlich Wahrscheinlich Möglich Möglich	5 39 2 29

Bis zum Zeitpunkt 18 Monate nach Stentimplantation traten bei 1,2 % der SES-Patienten wahrscheinliche, mögliche und eindeutige Stentthrombosen auf, verglichen mit 0,3 % der BMS-Patienten (p=0,176, OR4,182, KI 0,527-33,161) (Tabelle 19).

Tabelle 17: Gesamtanzahl des Auftretens einer Stentthrombose

	BMS		SES		p-Wert*	OR*	KI
	n (%)	%*	n (%)	%*			
Gesamt Stentthrombose	3 (1,3)	0,3	12 (1,9)	1,2	0,176	4,182	0,527-33,161

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßkrankung, Anzahl der Stents

3.3.1.2 Prediktoren des Risikos einer Re-PCI im behandelten Gefäß

Baseline Charakteristika als Prediktor einer Re-PCI im behandelten Gefäß wurden durch univariate logistische Regression untersucht und in Tabelle 20 gezeigt. Zu den signifikanten Prediktoren zählten Behandlung mit SES, Implantation in einer Bypassläsion (beide geringes Risiko), und Diabetes mellitus (höheres Risiko).

Tabelle 18: Prediktoren des Risikos einer Re-PCI im behandelten Gefäß durch univariate logistische Regression

	p-Wert	OR	95% KI
Behandlung mit SES	<0,001	0,439	0,283 – 0,683
Implantation in Bypassläsion	0,012	0,202	0,058 – 0,703
Diabetes mellitus	0,035	1,586	1,033 – 2,433
Implantation bei akutem Myokardinfarkt	0,082	5,846	0,797 – 42,903

	p-Wert	OR	95% KI
Stentlänge > 20 mm	0,131	0,705	0,447 – 1,110
Implantation in In-Stent-Restenose	0,280	0,630	0,273 – 1,456
Stentdurchmesser < 2,5 mm	0,312	0,783	0,488 – 1,257
Alter	0,360	0,989	0,966 – 1,013
3-Gefäßerkrankung	0,422	0,834	0,536 – 1,298
Geschlecht: männlich vs. weiblich	0,491	0,817	0,460 – 1,452
Zurückbleibende Stenose ≥50%	0,653	0,609	0,070 – 5,271
Implantationen in > 1 Segment eines Gefäßes	0,988	1,006	0,502 – 2,014

Eine multiple logistische Regression wurde für die Faktoren Behandlung mit SES, Implantation in Bypassläsion, Diabetes mellitus, Geschlecht, 3-Gefäßerkrankung, frühere PCI, Alter sowie Stentlänge >20mm berechnet und zeigte ein geringeres Risiko einer Re-PCI im behandelten Gefäß bei Behandlung mit SES und bei Implantation in einer Bypassläsion sowie bei einer Stentlänge > 20 mm. Patienten mit Diabetes mellitus hat ein höheres Risiko einer Re-PCI im behandelten Gefäß (Tabelle 21).

Tabelle 19: Prediktoren des Risikos einer Re-PCI im behandelten Gefäß durch multivariate logistische Regression

	p-Wert	OR	95% KI
Behandlung mit SES	<0,001	0,342	0,207-0,565
Stentlänge > 20 mm	0,004	0,460	0,273-0,775
Implantation im Bypassläsion	0,010	0,173	0,46-0,653
Diabetes mellitus	0,045	1,590	1,010-2,505
3-Gefäßerkrankung	0,442	0,827	0,509-1,343
Geschlecht: männlich vs. weiblich	0,503	0,814	0,446-1,486
Frühere PCI	0,685	0,903	0,552-1,477
Alter	0,868	0,998	0,974-1,023

3.3.1.3 Kosteneffektivitäts-Analyse

Das Verhältnis der inkrementellen zielgefäßbezogenen Kosten SES – BMS wurde gegenüber den inkrementellen MACE-Ereignissen evaluiert.

In der folgenden Tabelle sind bis 18 Monate die adjustierten Mittelwerte der zielgefäßbezogenen Kosten sowie die adjustierten Prozentangaben MACE / Patient in den beiden betrachteten Gruppen dargestellt.

Tabelle 20: Mittelwerte der zielgefäßbezogenen Kosten und % MACE

BMS		SES	
Zielgefäßbezogene Kosten (€)	MACE/Patient	Zielgefäßbezogene Kosten (€)	MACE/Patient
MW*	%*	MW*	%*
11.500,58	21,0	12.876,14	12,4

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßerkrankung, Anzahl der Stents

In der folgenden Tabelle ist das ICER[§] pro vermiedenes MACE dargestellt.

Tabelle 21: Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis

Kostendifferenz (€)	Differenz MACE/Patient (%)	ICER [§] (EUR / vermiedenes MACE)
1.375,56	8,6	15.994,88 €

[§] Incremental cost effectiveness ratio (inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis in EUR)

3.3.2 Gesundheitsbezogene Patientenlebensqualität

3.3.2.1 Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die zwei Summenskalen des SF-36 (körperliche und psychische) werden durch einen Auswertungsalgorithmus berechnet.

Körperliche Summenskala

Bei der körperlichen Summenskala ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten bei Baseline. Die Veränderungen der Werte über die Zeit 3-, 6-, 12- und 18-Monats-Follow-Up in dieser Skala sind bei den SES-Patienten höher und zwischen den beiden Kohorten nach 3 Monaten signifikant unterschiedlich. Beide Kohorten zeigten eine Verschlechterung der körperlichen Summenskala zwischen 13 und 18 Monaten. In Vergleich zur deutschen Norm für Patienten mit Angina pectoris liegen die Mittelwerte beider Gruppen höher. (Abbildung 12).

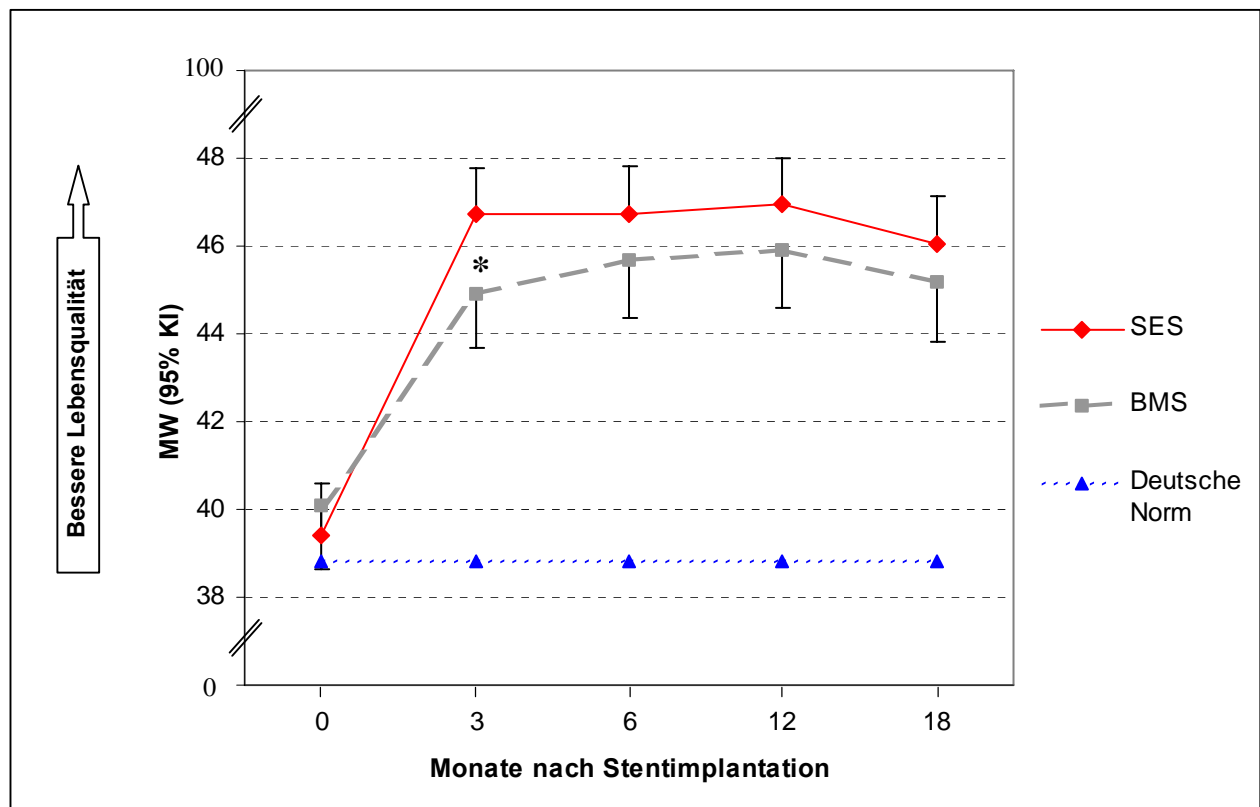


Abbildung 12: SF-36 Körperliche Summenskala

* $p=0,003$, adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßkrankung, Anzahl der Stents, Baseline Wert; BMS: Bare-Metal Stent Patienten; SES: Sirolimus-Eluting Stent Patienten

Psychische Summenskala

Bei der psychischen Summenskala ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten bei Baseline. Die Veränderungen der Werte über die Zeit 3-, 6-, 12- und 18-Monats-Follow-Up in dieser Skala sind bei den SES-Patienten höher und zwischen den beiden Kohorten nach 3 Monaten signifikant unterschiedlich. In Vergleich zur deutschen Norm für Patienten mit Angina pectoris liegen die Mittelwerte beider Gruppen bei Baseline niedriger, aber nach 6 Monaten ähnlich. (Abbildung 13).

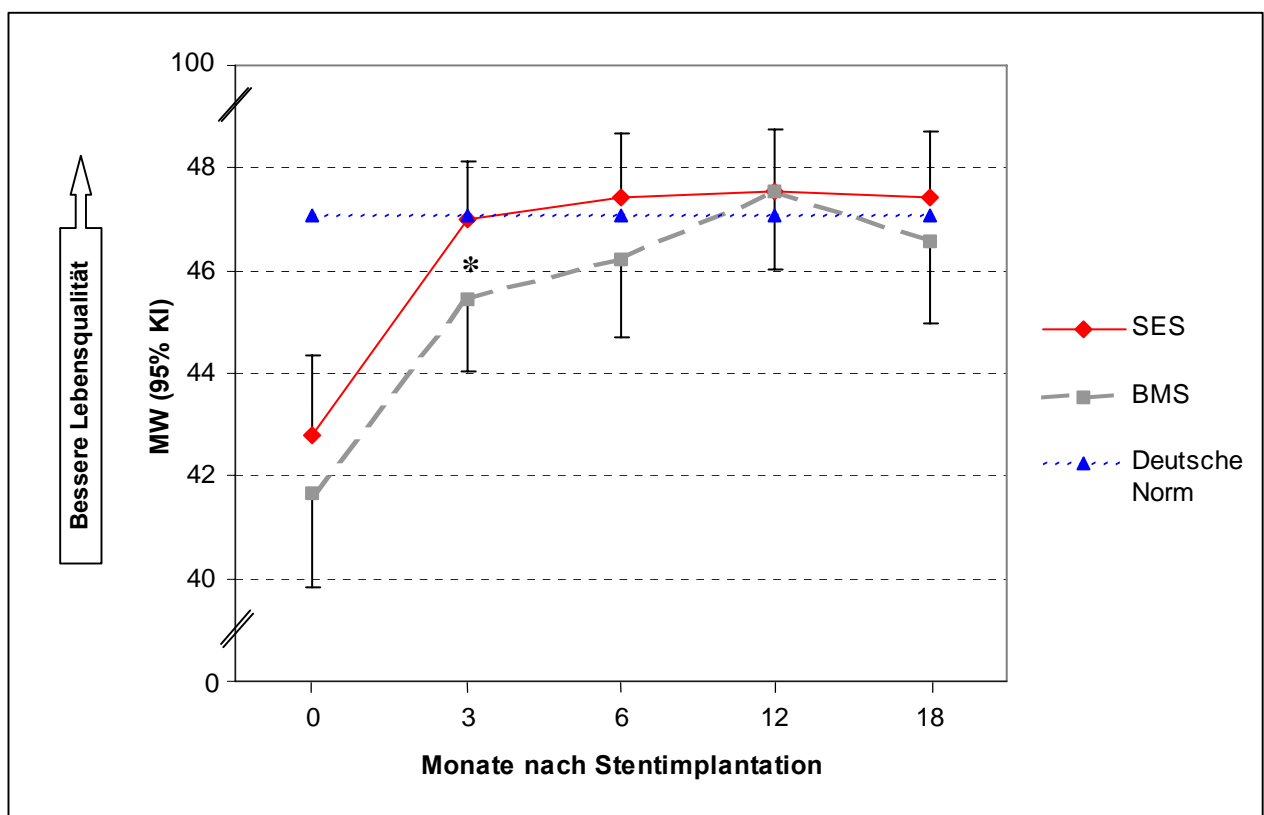


Abbildung 13: SF-36 Psychische Summenskala

* $p=0,003$, adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßkrankung, Anzahl der Stents, Baseline Wert; BMS: Bare-Metal Stent Patienten; SES: Sirolimus-Eluting Stent Patienten

3.3.2.2 MacNew Lebensqualitätsfragebogen für Herzerkrankungen

Der MacNew Fragebogen ist ein spezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei ischämischen Herzerkrankungen und umfasst Skalen zu körperlichen, emotionalen und sozialen Parametern, die eine globale Skala bilden.

Bei der Global Skala ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten bei Baseline. Die Veränderungen der Werte über die Zeit 3-, 6-, 12- und 18-Monats-Follow-Up in dieser Skala sind bei den SES-Patienten höher und zwischen den beiden Kohorten bei 3, 6 und 12 Monaten signifikant unterschiedlich (Abbildung 14).

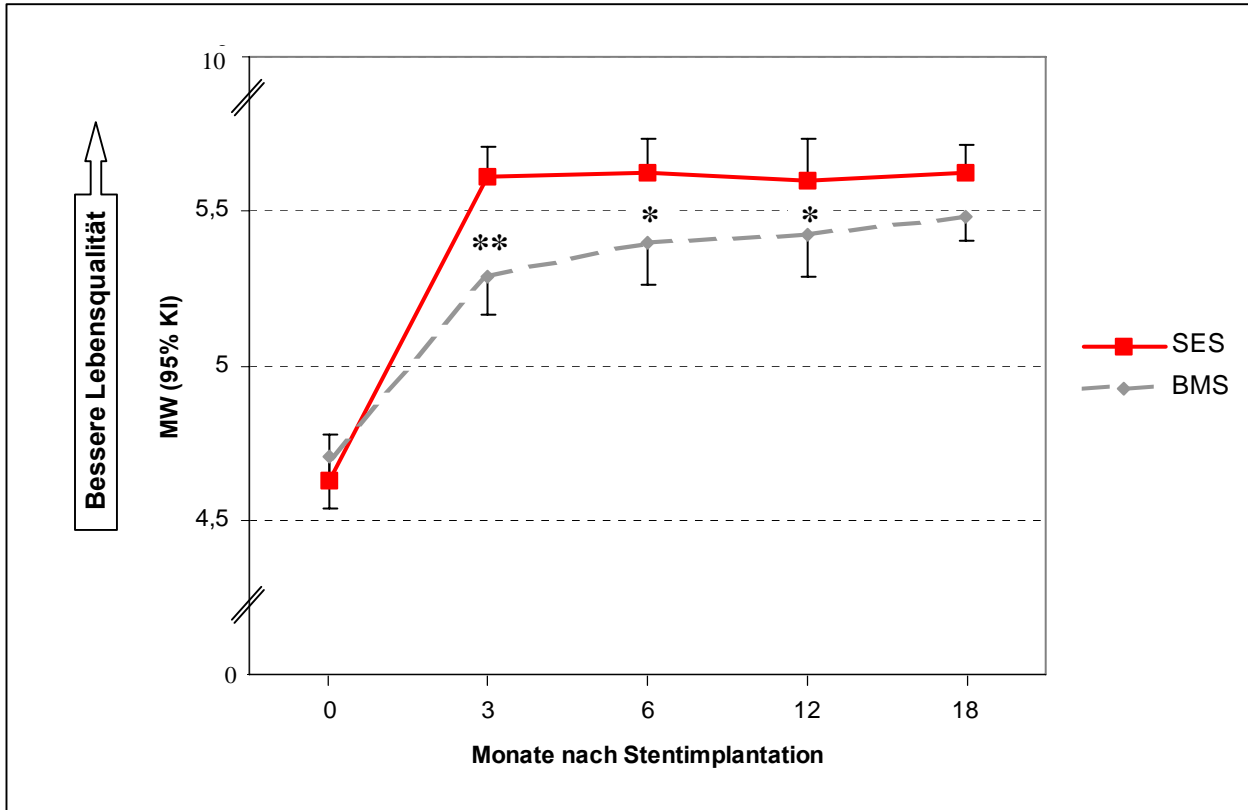


Abbildung 14: MacNew Lebensqualitätsfragebogen für Herzerkrankungen Global Skala

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßkrankung, Anzahl der Stents, Baseline Wert; BMS: Bare-Metal Stent Patienten; SES: Sirolimus-Eluting Stent Patienten

3.3.3 Untergruppenanalyse

Um die interne Validität der Ergebnisse zu erhöhen bzw. zu bestätigen, wurden Untergruppen-Analysen durchgeführt.

3.3.3.1 Per-Protokoll behandelte Patienten

Per-Protokoll-Analysen der Gesamtkosten und der gesamten MACE-Ereignisse, denen ein Ausschluss der Patienten folgte, wurden durchgeführt. Unter letztere fallen folgende Implikationen: Stentimplantation bei akutem Myokardinfarkt oder ISR, in Bypass- oder Hauptstammläsion, in Läsionen $< 2,25$ mm, Patienten, die nicht leitliniengerecht mit Clopidogrel bzw. ASS behandelt wurden, SES-Patienten, die nicht ausschließlich mit SES behandelt wurden oder Patienten, bei denen kein kompletter Datensatz bis 18 Monate vorhanden ist.

Die Per-Protokoll-Analyse wurde mit Patienten, die nach dem Studienprotokoll und der ergänzenden internen Leitlinie der Studie behandelt wurden, durchgeführt. Protokollverletzung kam bei 95 (32,3 %) der BMS-Patienten und 198 (30,1 %) der SES-Patienten vor ($p=0,495$) (Tabelle 22).

Tabelle 22: Protokollverletzer

	BMS		SES		p-Wert
	n	n (%)	n	n (%)	
Akuter Myokardinfarkt	291		650		
STEMI		8 (2,7)		22 (3,3)	0,388
NSTEMI		2 (0,7)		27 (4,1)	0,002
Implantation in Bypass	294	4 (1,4)	657	8 (1,2)	0,535
Implantation bei In-Stent-Restenose	294	3 (1,0)	657	48 (7,3)	<0,001
Stentdurchmesser <2,25 mm	293	1 (0,3)	653	-	#
BMS mit SES implantiert	294	-	658	20 (3,0)	0,001
Implantation in Hauptstamm	294	1 (0,3)	658	1 (0,2)	0,522
Gabe von Clopidogrel nach Stentimplantation	294	32 (10,9)	658	51 (7,6)	0,160
BMS-Patienten: <1 Monat					
SES-Patienten: <3 Monate					
Keine Dauergabe ASS	223	11 (4,9)	492	19 (2,9)	0,492
Nicht kompletter Datensatz	294	55 (18,7)	658	42 (6,4)	<0,001

nicht berechenbar wegen geringerer Anzahl der Ereignisse

Aufgrund der höheren Follow-Up Kosten der BMS-Patienten und geringeren bei den SES-Patienten zeigt die Per-Protokoll Analyse keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen den Gesamtkosten der beiden Per-Protokoll behandelten Patientengruppen (Tabelle 23).

Tabelle 23: Per-Protokoll Analyse der Gesamtkosten

		BMS	SES	p-Wert*
		n=199	n=460	
		MW* ± SE (€)	MW* ± SE (€)	
Direkte Kosten				
Stentimplantation	Krankenhausaufenthalt	3.837,18 ± 77,79	3.444,68 ± 52,20	0,189
	Stentzuschlag	-	2.399,24 ± 44,89	<0,001
	Gesamt	3.837,18 ± 77,79	5.843,93 ± 65,48	<0,001
Follow-Up	Zielgefäßbezogene	6.016,80 ± 393,18	5.261,87 ± 331,00	0,050
	Nicht-zielgefäßbezogene	895,69 ± 198,78	970,78 ± 167,34	0,699
	Gesamt	6.912,49 ± 443,04	6.232,65 ± 372,97	0,116
Gesamt	Zielgefäßbezogene	9.853,98 ± 404,79	11.105,80 ± 340,77	0,002
	Gesamt	10.749,67 ± 451,70	12.079,57 ± 380,26	0,003
Indirekte Kosten		1.749,43 ± 407,45	1.353,23 ± 343,01	0,319

		BMS n=199	SES n=460	
		MW* ± SE (€)	MW* ± SE (€)	p-Wert*
Gesamtkosten				
	Zielgefäßbezogene	11.603,41 ± 594,76	12.459,03 ± 500,70	0,141
	Gesamtkosten	12.499,10 ± 629,47	13.429,81 ± 529,91	0,130

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßkrankung, Anzahl der Stents

Wegen der geringeren Anzahl von MACE-Ereignissen bei den SES-Patienten (Tabelle 24) beträgt das ICER pro vermiedenes MACE bei den Per-Protokoll-behandelten Patienten fast die Hälfte des ICER aller Patienten (Tabelle 25).

Tabelle 24: Per-Protokoll-Analyse der MACE-Ereignisse

	BMS n=199		SES n=460		p-Wert*	OR*	KI
	n (%)	%*	n (%)	%*			
Gesamt MACE	40 (20,1)	21,0	50 (10,9)	10,6	0,001	0,451	0,279-0,728

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßkrankung, Anzahl der Stents

Tabelle 25: Inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse bei Per-Protokoll behandelten Patienten

Kostendifferenz (€)	Differenz MACE/Patient (%)	ICER [§] (EUR / vermiedenes MACE)
855,62	10,4	8.227,12 €

[§] Incremental cost effectiveness ratio (inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis) in EUR

3.3.3.2 Outliers mit höheren Kosten

Patienten mit Gesamtkosten in den oberen 5 % wurden identifiziert und ein Vergleich ohne deren Gesamtkosten wurde durchgeführt. 35 (5 %) der SES-Patienten und 12 (4 %) der BMS-Patienten kamen in die Outlier-Gruppe mit Gesamtkosten in den oberen 5 %. Im Vergleich zu den Patienten, die 95 % der Gesamtkosten verursacht hatten, gab es in dieser Gruppe signifikant mehr Patienten mit Diabetes mellitus, akutem oder früherem Myokardinfarkt, Dyspnoe Grad III / IV, Mehrgefäßkrankungen oder Raucher.

Der Vergleich der Gesamtkosten ohne die Outliers zeigte ähnliche Ergebnisse wie bei der Analyse aller Patienten. (Tabelle 26).

Tabelle 26: Analyse der Gesamtkosten ohne Outliers

		BMS n=282	SES n=623	
		MW* ± SE (€)	MW* ± SE (€)	p-Wert*
Direkte Kosten				
Stentimplantation	Krankenhausaufenthalt	3.877,82 ± 68,86	3.542,31 ± 45,85	0,271
	Stentzuschlag	-	2.405,84	<0,001
	Gesamt	3.877,82 ± 68,86	5.948,15 ± 57,78	<0,001
Follow-Up	Zielgefäßbezogene	5.363,22 ± 274,80	4.963,55 ± 230,58	0,143
	Nicht-zielgefäßbezogene	666,67 ± 157,72	947,09 ± 132,35	0,0733
	Gesamt	6.029,89 ± 321,65	5.910,64 ± 269,90	0,709
Gesamt	Zielgefäßbezogene	9.241,05 ± 285,43	10.911,70 ± 239,50	<0,001
	Gesamt	9.90,71 ± 330,44	11.858,80 ± 227,28	<0,001
Indirekte Kosten		890,42 ± 171,20	519,63 ± 143,65	0,029
Gesamtkosten				
	Zielgefäßbezogene	10.131,46 ± 342,32	11.431,34 ± 287,24	0,001
	Gesamtkosten	10.798,12 ± 380,68	12.378,43 ± 319,44	<0,001

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßerkrankung, Anzahl der Stents

3.3.3.3 Einfluss von Patientencharakteristiken

Der Einfluss von Baseline-Merkmalen der beiden Patientenkohorten wie Geschlecht, Diabetes mellitus, Mehrgefäßerkrankung und erhöhtes Risiko einer ISR auf das Outcome der Gesamtkosten sowie das Risiko eines MACE oder einer Re-PCI im behandelten Gefäß wurden evaluiert. Als erhöhtes Risiko einer ISR wurde die Implantation in eine De-Novo Stenose mit einem Durchmesser < 3 mm und / oder Länge > 15 mm; oder in eine frühere ISR oder Restenose ohne Stent [Silber, 07] angesehen.

Die Analysen untersuchten, ob ein signifikanter Unterschied im Outcome zwischen einerseits den BMS-Patienten und den SES-Patienten mit dem Merkmal und andererseits den BMS-Patienten und den SES-Patienten ohne das Merkmal vorliegt.

3.3.3.3.1 Einfluss von Mehrgefäßerkrankung

Bei den Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung war der Unterschied zwischen BMS-Patienten und SES-Patienten zwischen den Gesamtkosten signifikant größer und das Risiko eines MACE signifikant geringer als bei den Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung (Tabelle 27).

Tabelle 27: Interaktion Gefäßerkrankung auf Gesamtkosten, Risiko eines MACE bzw. Re-PCI

	BMS		SES		p-Wert*†
	1-Gefäß	2- oder 3-Gefäß	1-Gefäß	2- oder 3-Gefäß	
	MW* ± SE	MW* ± SE	MW* ± SE	MW* ± SE	
Gesamtkosten (€)	12.399 ± 874	12.026 ± 642	11.832 ± 691	14.964 ± 519	0,003
Risiko eines MACE (%*±SE)	24,8 ± 5,8	18,8 ± 5,6	7,6 ± 5,9	14,6 ± 5,5	0,023
Risiko einer Re-PCI im behandelten Gefäß (%*±SE)	16,7 ± 5,9	17,0 ± 5,6	5,3 ± 6,0	9,8 ± 5,6	0,226

* adjustiert für Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßserkrankung, Anzahl der Stents

† Test auf Interaktion

Das Geschlecht eines Patienten, Diabetes mellitus oder ein erhöhtes Risiko einer ISR hat weder signifikanten Einfluss auf die Gesamtkosten, noch auf das Risiko eines MACE bzw. Re-PCI im behandelten Gefäß.

3.3.3.4 Abbrecher

Bis 18 Monate haben 55 (18,7 %) BMS-Patienten und 42 (6,4 %) SES-Patienten die Studie abgebrochen ($p^* < 0,001$). In der nachfolgenden Tabelle werden die wichtigsten Baselinecharakteristika der Abbrecher und Nicht-Abbrecher verglichen. Im Vergleich haben mehr BMS-Patienten als SES-Patienten die Evaluation abgebrochen. Bezüglich der meisten Variablen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen außer bei Haushalt, Rauchverhalten, Dyspnoe und akutem Myokardinfarkt, einem Ausschlusskriterium.

Tabelle 28: Vergleich der Charakteristika der Abbrecher und Nicht-Abbrecher Patienten

	Nicht Abbrecher n=855 (89,8%)	Abbrecher n=97 (10,2%)	
	MW ± SD / n (%)	MW ± SD / n (%)	p-Wert
Patienttyp			
BMS-Patienten	239 (81,3)	55 (18,7)	<0,001
SES-Patienten	616 (93,6)	42 (6,4)	
Alter in Jahren	63,3 ± 9,4	63,4 ± 11,2	0,912
Geschlecht männlich	727 (85,0)	75 (77,3)	0,056
Haushalt			
Mehrpersonen	752 (88,4)	52 (76,5)	0,007
Einpersonen	99 (11,6)	16 (23,5)	
Erwerbstätigkeit			
Erwerbstätig	273 (32,1)	18 (26,5)	0,089
Frührentner wegen KHK	120 (14)	6 (8,8)	
Rentner	381 (44,8)	32 (47,1)	
Hausfrau/mann	36 (4,2)	4 (5,9)	
Arbeitslos	41 (4,8)	8 (11,8)	
Diabetes			
Kein	652 (78,3)	66 (70,2)	0,144

	Nicht Abbrecher n=855 (89,8%)	Abbrecher n=97 (10,2%)	
	MW ± SD / n (%)	MW ± SD / n (%)	p-Wert
Orale Antidiabetika	83 (10,0)	13 (13,8)	
Insulingabe	61 (7,3)	12 (12,8)	
Diätetische Therapie	37 (4,4)	3 (3,2)	
Body Mass Index (BMI=kg/m²)			
MW ± SD	27,2 ± 3,7	28,1 ± 4,2	0,056
<25	236 (27,6)	23 (23,7)	
25-30	444 (52,0)	45 (46,4)	0,094
>30	174 (20,4)	29 (29,9)	
Hypertonie	667 (80,2)	75 (83,3)	0,576
Hyperlipidemia	704 (86,1)	72 (80,0)	0,154
Niereninsuffizienz	58 (7,1)	11 (11,6)	0,146
Raucher			
Nie geraucht	280 (38,1)	36 (42,9)	
Nichtraucher seit über 1 Jahr	260 (35,4)	17 (20,2)	0,013
Nichtraucher seit weniger als 1 Jahr	75 (10,2)	8 (9,5)	
Raucher	120 (16,3)	23 (27,4)	
Früherer Bypass	100 (12,0)	6 (6,3)	0,124
Früherer Myokardinfarkt	219 (27,3)	21 (22,3)	0,328
Frühere PCI	279 (34,2)	35 (36,8)	0,649
Instabile Angina pectoris	204 (24,0)	27 (28,4)	0,378
Akuter Myokardinfarkt[†]			
STEMI	25 (3,0)	2 (2,1)	0,033
NSTEMI	22 (2,6)	7 (7,5)	
Dyspnoe (NYHA-Klassifikation*)			
Grad I	361 (48,8)	27 (34,2)	
Grad II	265 (35,8)	34 (43,0)	0,032
Grad III	101 (13,7)	14 (17,8)	
Grad IV	13 (1,8)	4 (5,1)	
Angina pectoris (CCS-Klassifikation*)			
Keine	119 (14,2)	15 (16,1)	
Klasse I	86 (10,3)	6 (6,5)	
Klasse II	301 (35,9)	35 (37,6)	0,425
Klasse III	213 (25,4)	19 (20,4)	
Klasse IV	119 (14,2)	18 (19,4)	
Linksventrikulärfunktion			
Normal	417 (66,3)	42 (56,8)	
Leicht eingeschränkt	150 (23,9)	20 (20,0)	0,182
Mittelschwer eingeschränkt	44 (7,0)	10 (13,5)	
Schwer eingeschränkt	18 (2,9)	2 (2,7)	
Koronarstatus			
1-Gefäßerkrankung	255 (30,0)	33 (34,7)	0,774

	Nicht Abbrecher n=855 (89,8%)	Abbrecher n=97 (10,2%)	
	MW ± SD / n (%)	MW ± SD / n (%)	p-Wert
2-Gefäßkrankung	283 (33,3)	30 (31,6)	
3-Gefäßkrankung	310 (36,5)	32 (33,7)	
Hauptstamm[†]	2 (0,2)	0 (0,0)	

3.3.3.5 Sensitivitätsanalysen

3.3.3.5.1 Adjustierungsvariablen

Um die Robustheit der Adjustierungsvariablen (Alter, Geschlecht, alleinlebend, 3-Gefäßkrankung und Anzahl der Stents) zu überprüfen, wurden Analysen des primären Ziels von Gesamtkosten nach 18 Monaten ohne Adjustierung; adjustiert nur für Alter und Geschlecht; für Alter, Geschlecht und 3-Gefäßkrankung; und für Alter, Geschlecht, 3-Gefäßkrankung, alleinlebend und Anzahl der Stents als kategorielle statt stetige Variable durchgeführt. Die Ergebnisse waren bei allen Analysen ähnlich: Die Gesamtkosten der SES-Patienten waren signifikant höher als die der BMS-Patienten (Tabelle 29).

Tabelle 29: Sensitivitätsanalyse der Adjustierung der Gesamtkosten

	BMS	SES	
	MW* ± SE (€)	MW* ± SE (€)	p-Wert*
ohne Adjustierung	11.145,54 ± 450,80	13.666,36 ± 301,33	<0,001
adjustiert für Alter und Geschlecht	11.139,94 ± 490,53	13.534,23 ± 390,76	<0,001
Alter, Geschlecht und 3-Gefäßkrankung	11.710,23 ± 500,73	13.985,23 ± 398,74	<0,001
adjustiert für Alter, Geschlecht, 3-Gefäßkrankung, alleinlebend und Anzahl der Stents als kategorielle statt stetige Variable	14.196,76 ± 977,88	15.875,40 ± 879,87	<0,001

4 Diskussion

4.1 Klinische Ergebnisse und deren Kostenimplikationen

Die vorliegende Studie evaluiert die Integration einer neuen Technologie in den Versorgungsalltag. Die Analysen ergaben die folgenden wesentlichen Ergebnisse:

- Koronarpatienten mit perkutaner Implantation eines antiproliferativen SES haben nach 18 Monaten signifikant weniger klinisch relevante Ereignisse als die BMS-Patienten
- Trotz der geringeren Anzahl klinischer Ereignisse liegen die Gesamtkosten bei den SES-Patienten signifikant höher als die der BMS-Patienten, vor allem wegen der Mehrkosten des SES bei Studieneinschluss
- Die Lebensqualität der SES-Patienten ist tendenziell höher als die der BMS-Patienten

Die Vermeidung von Konorar-Restenose durch die Anwendung von SES bei PCI ist eine der größten Errungenschaften in der Geschichte der Kardiologie. Die vorliegenden Ergebnisse werden durch international publizierte Registerdaten und sogenannte „Real-World“-Studien der Versorgungsforschung gestützt. So zeigte sich eine relativ gute klinische Prognose bei Patienten nach Versorgung mit SES [Lemos, 04a; Sousa, 03; Fajadet, 05a]. Im Vergleich mit BMS hatten SES-Patienten 38 % weniger kardial relevante Ereignisse über den Zeitraum von 12 Monaten [Lemos, 04c]. Die geringere Rate von schwerwiegenden unerwünschten Koronar-Ereignissen lag vor allem an dem hochsignifikanten Unterschied zwischen BMS und SES bei Re-PCI im behandelten Gefäß. Bei Tod, Bypasschirurgie und Myokardinfarkt ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Kaplan-Meier Analyse der MACE-freien Tage zeigt nochmals den signifikanten Unterschied zwischen BMS und SES, allerdings waren die Ergebnisse der SES-Patienten geringer als bei einer Pooled-Analyse der ersten „Real-World“-Studien [Schampaert, 06].

Trotzdem zeigt die Studie in einer sektorübergreifenden Kostenbetrachtung von SES vs. BMS bei der Behandlung von Koronarstenosen in diesen Patientenkohorten nach 18 Monaten einen Kostenvorteil zugunsten der BMS. Die SES-Patienten hatten zwar insgesamt 9 % weniger kardiale Ereignisse, die entsprechend weniger zielgefäßbezogene Follow-Up-Kosten sowie geringere Kosten durch Arbeitsunfähigkeit nach sich zogen. Dennoch verursachten die SES-Patienten verglichen mit den BMS-Patienten 1.677 EUR höhere Gesamtkosten. Der Großteil dieses Unterschiedes ist auf die Mehrkosten der SES zurückzuführen, die nicht durch die geringere Restenoserate ausgeglichen wurden.

Sind bei dem Vergleich einer neuen Therapiestrategie mit einer Kontrollgruppe für die neue Therapie sowohl bessere klinische Ergebnisse der Probanden als auch höhere Kosten zu verzeichnen, wird die Durchführung einer Kosteneffektivitätsanalyse empfohlen [Drummond, 97].

Die Kosteneffektivitätsanalyse mit den vorliegenden Daten ergab ein ICER (inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis) von EUR 15.995 pro vermiedenem MACE. Dieses Ergebnis lag zwar unter dem der Analyse der BASKET-Studie von Kaiser et. al [Kaiser, 05b], bei der ein inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis für SES versus BMS von EUR 19.264 pro vermiedenem MACE genannt wurde, ist aber vergleichbar. Ebenso vergleichbar sind die Ergebnisse einer kanadischen Studie [Brophy, 05], die ein ICER von CAD 23.067 (2007 EUR 15.992) berichtet. Eine Studie, die Re-PCI bei SES-Implantation in längeren Läsionen in kleineren Gefäßen analysiert [Rinfret, 06], ergab ein ICER von USD 11.275 (2007 EUR 9.396), wenn 1,5 Stents implantiert wurden und USD 7.941 (2007 EUR 6.618) bei 1,2 Stents, was sich innerhalb der amerikanischen Zahlungsbereitschaft („*Willingness-to-pay*“) für die Vermeidung einer Restenose von USD 5.000 – 10.000 (2007 EUR 3.846 – 7.692) [Greenberg, 04] bewegt. Im Gegensatz hierzu steht die Modellierung von Szucs et al. [Szucs, 05], die die Implantation von SES anstelle der BMS bei einem ICER von CHF 2.419 (2007 EUR 1.469) als kostensparend für das schweizerische Gesundheitssystem einschätzte.

Allerdings ergab die Analyse der Per-Protokoll behandelten Patienten in unserer Studie ein deutlich verbessertes ICER von EUR 8.227. 68 % der BMS und 70 % der SES-Patienten wurden in dieser Analyse betrachtet, die alle Kriterien des Studienprotokolls erfüllt haben, d.h. keinen akuten Myokardinfarkt, ein Stenttyp in De-Novo-Gefäßen implantiert (keinen in Bypassgefäß, Hauptstamm oder bei ISR), mindestens die vorgeschriebene Dauer von Clopidogrel und ASS genommen und alle Fragebogen ausgefüllt hatten. Die Differenz der zielgefäßbezogenen Gesamtkosten zwischen diesen beiden Patientengruppen betrug EUR 856, und somit nur 62 % der Kosten bei den gesamten Patienten. Außerdem war die Differenz der MACE bei den Per-Protokoll behandelten Patienten 25 % höher. Das ICER lag jedoch höher als in der Analyse der SIRIUS-Studie [Cohen, 04], wobei bei dieser Studie PCI bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung ein Ausschlusskriterium war, und 7 % weniger Stents durchschnittlich pro Patienten implantiert wurden.

Die Kenntnis des Prediktors einer Re-PCI im behandelten Gefäß ist bei der Entscheidung, wie die knappen Ressourcen im Gesundheitswesen eingesetzt werden sollen sehr hilfreich. Patienten, bei welchen die Wahrscheinlichkeit einer Re-PCI höher liegt, hätten einen Nutzen von der Implantation eines Stents, der Restenosen verhindert. Zu dem höheren Risiko einer Re-PCI zählte Diabetes mellitus, was durch viele Beweise gestützt wurde [Gunn, 03a; Airolidi, 06; Alonso, 02; Cosgrave, 06; Liistro, 06; Mikhail, 04]. Anders als in dieser Studie wurden bei größeren Kohorten Mehrgefäßerkrankung, Implantation in eine Bypassläsion, Alter sowie kleinere Stents als signifikante Prediktoren des Risikos einer Re-PCI im behandelten Gefäß berichtet [Rocca, 07; Zahn, 05a; Gunn, 03b]. Ferner hatte die Implantation eines SES bei Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung höhere Gesamtkosten verursacht und das Risiko eines MACE reduziert.

In der Literatur gibt es verschiedene Hinweise für die Steigerung der Lebensqualität der Patienten mit Angina pectoris nach PCI [Pocock, 00; Holubkov, 02; Seto, 00; Time Investigators, 01; Brorsson, 01; Moore, 06; Favarato, 07], welche die Ergebnisse dieser Studie bestätigen. Eine deutliche Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten nach PCI ergab sich aus der SoS-Studie [Zhang, 03]. Ebenso zeigt Shrive et. al. [Shrive, 05b] eine Verschlechterung von 10 % bei Patienten, die sich einer Re-PCI unterzogen gegenüber den Patienten, die ereignisfrei blieben. Beide Patientengruppen zeigten eine signifikante Erhöhung der allgemeinen und krankheitsspezifischen Lebensqualität über die Baseline-Werte, und zwar deutlich mehr bei den SES-Patienten als bei den BMS-Patienten. Jedoch gibt es in der Literatur nur wenige Analysen der Lebensqualität nach Implantation von SES gegenüber BMS, weshalb die Ergebnisse dieser Studie eine gute Ergänzung zu diesem Aspekt darstellen.

Seit einiger Zeit nimmt das Problem des Auftretens einer Spätthrombose nach Implantation eines SES nach Absetzen von Clopidogrel an Bedeutung zu. Das Auftreten einer Spätthrombose kann zum Myokardinfarkt oder Tod führen. Die Ergebnisse von systematischen Reviews, Pooled- und Metaanalysen sind nicht schlüssig in Hinblick darauf, ob das Risiko einer Spätthrombose und der daraus folgenden Konsequenzen höher bei SES-Implantation als bei BMS-Implantation ist [Artang, 07; Beohar, 07; Holmes Jr, 07; Jaffe, 07; Kaul, 07; Luscher, 07; Pasceri, 07; Bavry, 06; Holmes, Jr., 06; Lagerqvist, 07]. Allerdings ist sich die Mehrheit der Autoren in einem Punkt einig: Das Auftreten einer Stentthrombose scheint im Zusammenhang mit der Einstellung von Clopidogrelgaben zu stehen [Park, 06; Jeremias, 04; Iakovou, 06; Kuchulakanti, 06; Wernick, 06]. Zusätzlich erhöht eine Clopidogrel-Resistenz, die bei 13 % der Patienten auftrat, das Risiko einer Stentthrombose um 300 % [Buonamici, 07; Angiolillo, 07].

Obwohl diese Studie nicht für seltene Ereignisse wie Stentthrombose gepowert war, traten bis zum Zeitpunkt 18 Monate nach Stentimplantation bei 1,4 % der SES-Patienten wahrscheinliche und mögliche Stentthrombosen auf, verglichen mit 0,3 % der BMS-Patienten, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei Myokardinfarkt oder Tod. Das höhere Auftreten von Spätthrombosen nach Implantation eines SES bestätigen die Ergebnisse anderer Evaluationen [Pfisterer, 06; Win, 07; Mauri, 07]. Allerdings war die Anzahl der Ereignisse geringer als bei deren Ergebnissen, was möglicherweise auf die längere Gabe von Clopidogrel bei dieser Evaluation zurückzuführen ist. Neue Studienergebnisse empfehlen eine längere Gabe von Clopidogrel [Baer, 07; Eisenstein, 07; Grines, 07], um dieses unerwünschte Ereignis zu verhindern, obwohl Tung für eine gesamte Neubeurteilung von DES plädierte [Tung, 06].

Die vorliegende Analyse weist einige methodische Besonderheiten auf. Die Studie wurde von einem Beirat begleitet, der ergänzende interne Leitlinien entwickelt und genehmigt hat. Durch die Leitlinien wurden die Verfahren der Stentimplantation und Nachbehandlung bestimmt, um

die Qualität des Verlaufs der Studie konstant zu halten. Bei jedem Auftreten eines MACE wurden Befunde, Herzkatheterprotokolle und PCI-Filme vom Krankenhaus angefordert, die von einem durch den Beirat gewählten, unabhängigen Kardiologen begutachtet wurden und dadurch die Ereignisse präzisieren.

Obwohl eine protokollgesteuerte Angiographie nicht Teil dieser Studie war, wurden Behandlungen von Läsionen im behandelten Gefäß sowie neuen Läsionen außerhalb des behandelten Gefäßes bei geringerem Stenosegrad bei Patienten mit SES als bei BMS-Patienten durchgeführt. Diese klinisch getriebene Intervention im früheren Stadium mag ein Kennzeichen des schlechteren Zustandes der SES-Patienten oder der Weiterentwicklung ihrer Koronarerkrankung sein. Andere mögliche Faktoren sind Komorbiditäten und eine engere Weiterbehandlung dieser Patienten.

4.2 Limitationen

Methodische Einschränkungen der vorliegenden Studie schließen ein, dass es sich nicht um einen randomisierten, sondern um einen sequentiellen Vergleich der beiden Patientengruppen handelt. Zur Abschätzung des Einflusses des neuen Therapieverfahrens auf die Zielparameter wäre die randomisierte Zuordnung zur Intervention und einer Vergleichsgruppe denkbar gewesen. Angesichts der sehr positiven Ergebnisse der zum Zeitpunkt der Rekrutierung vorliegenden klinischen Studien von SES war ein derartiges Vorgehen in der aktuellen Versorgungssituation nicht realisierbar und wäre von den Ärzten und Patienten vermutlich kaum akzeptiert worden. Außerdem wurde gleichzeitig mit der Planung der Studie die neue DRG-Vergütung eingeführt und ein Zuschlag für die höheren Kosten des SES war nicht vorgesehen. Die Studie mit einem sequentiellen Kontrolldesign erschien als „zweitbeste“ Methodik und entspricht nach konsequenter statistischer Adjustierung für mögliche Baseline-Unterschiede einem wissenschaftlich akzeptierten Studiendesign. Sie stellt eine akzeptable Lösung nach Auffassung des Bundesversicherungsamtes und der Krankenkasse dar, größtmöglichen Zugang zur neuen Behandlungsalternative für alle Versicherten zu gewährleisten, ohne finanzielle Benachteiligung der Krankenhäuser nach sich zu ziehen.

Die Krankenhäuser waren instruiert, konsekutiv alle Patienten zunächst mit BMS und später mit SES zu behandeln, dennoch ist ein Selektionsbias nicht auszuschließen. Außerdem dehnte sich die Rekrutierung der Studienzentren sowie der BMS-Patienten in einigen Krankenhäuser aus, was bei der Entwicklung der Anwendung von SES zu einem Unterschied der klinischen Charakteristika der SES Patienten hätte führen können. Der Vergleich der soziodemographischen und kardiovaskulären Parameter zeigte einige deutliche Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen, für die dann in den Hauptanalysen adjustiert wurde. Auffällig war der geringe Anteil von Frauen mit Implantation von SES.

Die primäre Quelle zu klinischen Ereignissen während der Nachverfolgung waren die Patienten selbst sowie nach sechs Monaten bzw. bei Vorliegen klinischer Ereignisse der behandelnde Arzt. Ein „Underreporting“ der Patienten hinsichtlich der klinischen Ereignisse ist bei diesem Vorgehen nicht auszuschließen, erscheint aber durch Validierung der Angaben anhand der Arztinformationen sowie der weiteren Register- und Krankenhausdaten unwahrscheinlich. Durch diese Verfahren wurden die abgerechneten EBM-Ziffern erhoben, was zu einer genaueren Kalkulation der Kosten eines jeden Arztbesuches geführt hat.

Die Anzahl der Abbrecher lag mit 10 % deutlich unter der geplanten Quote von 20 %. Allerdings gab es mehr Abbrecher bei den BMS-Patienten, was einen höheren Datenverlust bei diesen Patienten bedeuten kann. Außerdem waren die Abbrecher häufiger Raucher, alleinlebend und hatten einen akuten Myokardinfarkt bei Stentimplantation sowie einen höheren Grad von Dyspnoe. Deshalb wäre es denkbar, dass gerade Patienten mit schlechtem sozioökonomischen Status oder stärkerer Einschränkung durch Komorbidität in dieser Analyse unterrepräsentiert waren.

Versorgungsforschungstudien sollen die tatsächliche Wirkung eines Verfahrens unter Alltagsbedingungen reflektieren. Im Rahmen der Studiendurchführung werden jedoch zusätzliche Bedingungen durch Ein- und Ausschlusskriterien gestellt, um die Zielgruppe genau zu bestimmen. In dieser Studie kam es bei 14 % der Patienten zu einer Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien, z.B. SES Implantation bei akutem Myokardinfarkt oder ISR. Dies deutet eine Tendenz der Ärzte an, die Anwendung neuer Technologien in der realen Versorgung auszudehnen.

4.3 Anwendung im deutschen Gesundheitssystem

Die Resultate randomisierter kontrollierter Interventionsstudien sind oft zu optimistisch hinsichtlich der Auswirkungen in der medizinischen Versorgungsrealität. Auch im Fall der neuen Therapie von SES werden die Resultate der randomisierten kontrollierten Interventionsstudien [Gorennoi, 05] in der Studie offenbar nicht vollständig erreicht, aber zumindest zeigt sich trotz höherer Gesamtkosten ein deutlicher klinischer Vorteil zugunsten der SES.

Trotz geringerer Koronar-Ereignisse wurden die Mehrkosten des SES nicht ausgeglichen. Mit den weiteren Mitbewerbern von DES, die seit 2005 auf den Markt kommen sowie neuen Arten von Stents, die zu einer geringeren Restenose- und Spätthromboserate führen sollten, könnte es zu einer beschleunigten Preiserosion dieser Stents kommen und damit zu einer Reduktion der Mehrkosten im Vergleich zu den BMS, was Einsparungen bringen könnte.

Noch unklar sind die Kostenimplikationen bei der Nutzung von SES als Ersatz einer Bypassoperation. Eine Modell-basierte Berechnung von Szucs et al [Szucs, 05] ergibt bei der Verwendung von DES im *worst-case scenario* Einsparungen von CHF 14 – 15 Mio. (2007 EUR 8,4 – 9,1 Mio.). Bei den Patienten der Studie, bei denen ein SES implantiert wurde, war der Schweregrad

der KHK etwas höher als bei Patienten mit BMS, gemessen am Anteil der Patienten mit 3-Gefäßerkrankung sowie der durchschnittlichen Zahl implantierter Stents. Viele dieser Patienten hätten früher vermutlich als Kandidaten für eine Bypassoperation gegolten. Die Therapie mit DES anstelle einer Bypassoperation hat möglicherweise Vorteile in Bezug auf ökonomische Gesichtspunkte, einschließlich der Dauer des Krankenhausaufenthalts sowie einer höheren Patientenlebensqualität [Fricke, 05]. Hier fand im Gesundheitssystem der deutschen GKV die Arbeitsgruppe für eine PCI mit DES-Implantation bei langen und komplexen Stenosen im Vergleich zur Bypassoperation nach einem Jahr eine deutlichen Kosteneinsparung von EUR 4.574 pro Patient.

Angesichts der höheren Kosten und Spätkomplikationen bei Implantation eines SES gibt es neue Überlegungen, wer einen SES erhalten sollte. Vor kurzem hat die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie ein Positionspapier veröffentlicht, in dem die Benutzung von SES nach Risiko einer ISR oder einer Stentthrombose vorgeschlagen wurde [Silber, 07]. Für ISR Hochrisikopatienten, z.B. bei akutem Koronarsyndrom, Diabetes mellitus, längeren Läsionen, kleineren Gefäßen oder Mehrgefäßerkrankungen, sollen Kosten und Kosteneffektivität analysiert werden. Die unterschiedlichen Ergebnisse internationaler Studien zu Kosteneffektivität bei SES-Implantation erfordern Aufmerksamkeit bei der Deutung und Übertragbarkeit der Resultate. Diese Auswertungen werden international als zusätzliche Basis für Entscheidungen in der Routineversorgung gefordert [Lemos, 03; van Hout, 05; van Domburg, 05; Greenberg, 02; Ligthart, 07].

Die Integration von Wissenschaft und Praxis ist ein wichtiger Schwerpunkt in der Versorgungsforschung und die vorliegende Studie unterstützt die Herausforderung, neue Versorgungskonzepte und –modelle begleitend erforschen zu können, um ihre relative Wirksamkeit zu untersuchen. In diesen Untersuchungen werden neue medizinische Therapien und Verfahren hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit in der allgemeinen Versorgungsrealität überprüft. Zusätzlich wird das Leistungsspektrum unter Gesichtspunkten medizinischer Wirksamkeit, Lebensqualität der Patienten und Wirtschaftlichkeit analysiert. Durch die Teilnahme vieler Kliniken deutschlandweit wird die Versorgungsrealität besser abgebildet als dies in randomisierten kontrollierten Studien häufig der Fall ist. Die Ergebnisse der Studie erlauben somit einen Rückschluss auf die tatsächliche Wirksamkeit und Bedeutung von neuen Therapiestrategien. Die Daten der Studie können modellhaft für klinisch-ökonomische Bewertungen genutzt werden.

In dieser Studie werden langfristig die realen Kosten der medizinischen Versorgung der Patienten bestimmt und berücksichtigt. Die Kosten-Effektivitätsbewertung erfolgt nicht mehr isoliert aus der Perspektive verschiedener Sektoren (Akutversorgung, Rehabilitation, ambulante Versorgung), sondern integrierte alle Kostenkomponenten auf Basis des realen Versorgungsgeschehens. Aus Sicht des Kostenträgers und auch aus gesellschaftlicher Perspektive können

somit die Kosten für eine Therapiestrategie dem längerfristigen Nutzen (medizinisch und monetär) gegenübergestellt werden.

Die Methodik unserer Studie könnte für zukünftige Vergleiche von SES gegenüber anderen Medikament-freisetzen Stents und von SES gegenüber Bypassoperationen genutzt werden. Sie sollte auch auf andere Indikationsbereiche übertragen werden, vor allem bei chronischen Erkrankungen mit hoher „Public Health“ Relevanz. Außerdem verdeutlichen die Ergebnisse die Notwendigkeit, Projekte im Rahmen innovativer Versorgungsansätze längerfristig zu konzipieren und wissenschaftlich nach stringenten Kriterien zu evaluieren. Nur dann wird es möglich sein, neue Versorgungskonzepte im Gesundheitssystem unter klinischen und ökonomischen Gesichtspunkten klar zu bewerten und dementsprechend weiterzuentwickeln oder abzubrechen. Wenn Effektivitätskriterien der gesundheitsökonomischen Bewertung vom Gesetzgeber und anderen Entscheidungsträger vorgegeben wären, könnten Ergebnisse von Analysen wie die der vorliegenden Studie zur offenen und fundierten Diskussion führen, wie die begrenzten Mittel in unserem Gesundheitssystem möglichst effektiv eingesetzt werden können.

4.4 Schlussfolgerung

Die Studie „Vermeidung von Koronar-Restenosen“ zeigt nach 18 Monaten signifikant weniger klinisch relevante Ereignisse bei Koronarpatienten mit perkutaner Implantation eines antiproliferativen SES verglichen mit Koronarpatienten, bei denen ein BMS implantiert wurde. Die Kosten während der initialen Behandlung lagen bei Patienten mit SES deutlich höher als bei Patienten mit BMS, die Follow-Up Kosten waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die sektorübergreifende Kostenbetrachtung von SES versus BMS ergab insgesamt eine Überlegenheit zum Vorteil der BMS. Der Großteil des Unterschiedes ist auf die Mehrkosten der SES zurückzuführen, die nicht durch die geringeren Kosten aufgrund der reduzierten Restenoserate ausgeglichen wurden. Das inkrementelle zielgefäßbezogene-Kosteneffektivitätsverhältnis ergab einen Wert von EUR 15.995 pro vermiedenes MACE.

Subgruppenanalysen zeigten bei den Per-Protokoll-behandelten Patienten weniger Follow-Up Kosten und MACE-Ereignisse bei den SES-Patienten. Die Gesamtkosten der Per-Protokoll-behandelten Patienten beider Kohorten waren vergleichbar. Patienten mit einer Mehrgefäßerkkrankung hatten ein signifikant höheres Risiko eines MACE und verursachten höhere Gesamtkosten. Zu den Prediktoren eines höheren Risikos einer Re-PCI im behandelten Gefäß gehörte Diabetes mellitus.

Angesichts der höheren Kosten und Spätkomplikationen bei Implantation eines SES sollte die Frage nach Verwendung von SES auch unter Berücksichtigung des Risikos für eine ISR oder Spätthrombose entschieden werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie ergänzen die Basis für Allokationsentscheidungen über diese Technologie im Gesundheitswesen.

5 Zusammenfassung

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) gehört zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland und führt zu einer erheblichen Verringerung der Lebenserwartung. Auch aus wirtschaftlicher Perspektive ist die KHK von großer Bedeutung. Die Krankheitskosten für diese Erkrankungsgruppe beliefen sich im Jahr 2004 in Deutschland auf 6,2 Mrd. EUR. Die häufigste Ursache der ischämischen Herzerkrankung ist eine Arteriosklerose mit Verengung eines oder mehrerer Koronargefäße, die üblicherweise durch perkutane koronare Intervention (PCI) einschließlich Revaskularisation von Gefäßen mittels Balldilatation mit oder ohne Implantation von Gefäßstützen (Stent) sowie Bypassoperationen behandelt wird. Ein Nachteil der Stent-Behandlungsmethode ist eine mögliche Restenosierung des behandelten Gefäßabschnitts oder eine In-Stent-Restenose, die in der Regel innerhalb der ersten Monate eintritt. Eine therapeutische Weiterentwicklung sind beschichtete (engl. *drug-eluting*) Stents, die antiproliferativ wirkende Substanzen (hier Sirolimus) in das Gewebe freisetzen. Die lokale Anwendung des Medikaments hemmt die Zellteilung und damit die Vermehrung der Zellen. Sirolimus-eluting Stents (SES) verringerten die Restenoserate in randomisierten kontrollierten Studien um 12-22 %. Allerdings ist die finanzielle Belastung dieser Stents auf das Budget der GKV erheblich – die SES sind gegenüber den Bare-metal Stents (BMS) weitaus teurer (Durchschnittspreis SES ca. EUR 1.700 vs. BMS EUR 300).

Im Rahmen des Modellprojektes „Vermeidung von Koronar-Restenosen“ wurde, in Zusammenarbeit mit der Techniker Krankenkasse und begleitet von einem wissenschaftlichen Beirat, eine prospektive, multizentrische, kontrollierte Studie in 35 Kliniken in Deutschland durchgeführt. Ausgewertet wurden Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) wie Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation oder Re-PCI im behandelten Gefäß, weitere PCI und Angiographie, die ökonomischen Auswirkungen (direkte Behandlungskosten und indirekte Kosten durch Arbeitsunfähigkeit oder Berentung) sowie Lebensqualität und Nachsorge der Patienten. Primäres Ziel der Studie war die Kostenanalyse der kardiovaskulären Versorgung im Rahmen einer Stentimplantation und der Nachversorgung, um festzustellen, ob die Implantation eines SES trotz höherer Initialkosten bei der Beurteilung der Gesamtkosten vergleichbar abschneidet. Sekundäre Ziele waren u.a. festzustellen, ob die SES-Implantation eine höhere Ergebnisqualität durch die Vermeidung von MACE erreicht. Darüber hinaus wurde eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Bewertung von Kosten

und Patientennutzen eventuell höhere Kosten bei einer SES-Implantation rechtfertigt. In der Studie wurde eine sequentielle Kontrollstrategie angewandt, in jeder Klinik wurden zunächst Patienten mit BMS und danach mit SES behandelt bei einem Kontroll:Intervention Verhältnis von ungefähr 1:2. Patienten beider Gruppen wurden über 18 Monate durch standardisierte Fragebögen sowie Befragung der weiterbehandelnden Ärzte nachbeobachtet. Bei Auftreten eines MACE wurden Befunde, Herzkatheterprotokolle und PCI-Filme vom Krankenhaus zusätzlich von einem unabhängigen Kardiologen begutachtet.

Von April 2003 bis Juni 2005 wurden insgesamt 294 BMS-Patienten und 658 SES-Patienten in die Studie eingeschlossen. Die beiden Gruppen unterschieden sich in Bezug auf Durchschnittsalter, Geschlechterverteilung, Alleinleben, 3-Gefäßerkrankung und Anzahl implantierter Stents, so dass der statistische Vergleich die Adjustierung dieser Faktoren einschloss. SES-Patienten hatten im Vergleich zu BMS über 18 Monate eine geringere MACE-Rate (SES 12 % versus BMS 21 % (p adjustiert =0,003). Die SES-Patienten verursachten im Vergleich zu BMS über 18 Monate im Mittel höhere Gesamtkosten (SES EUR 13.950±468 versus BMS EUR 12.273±525, p adjustiert=0,003), vor allem wegen der inkrementellen Mehrkosten der SES. Die Kosten-Effektivitätsbewertung erfolgte auf Basis realer Kosten aus dem Versorgungsalltag. Das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis ergab einen Wert von EUR 15.995 pro vermiedenes MACE.

Die Evaluation der Katheterfilme zeigte, dass erneute PCI-Behandlung der SES-Patienten bei tendenziell geringerem Stenosegrad als bei den BMS-Patienten durchgeführt wurde. Außerdem traten bei den SES-Patienten höhere Kosten durch ambulante Arztbesuche sowie längere Gabe von Clopidogrel auf. Die indirekten Kosten der SES-Patienten lagen bezüglich der Arbeitsunfähigkeit unter denen der BMS-Patienten. Die Gesamtkosten der Per-Protokoll-behandelten Patienten waren vergleichbar (SES EUR 13.430±530, BMS EUR 12.499±630, p adjustiert=0,130). Die Implantation eines SES hatten bei Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung höhere Gesamtkosten verursacht und das Risiko eines MACE reduziert. Die Ergebnisse der allgemeinen gesundheitsbezogenen (SF-36) und MacNew Lebensqualität zeigten nach Implantation eines SES verglichen mit BMS eine höhere Lebensqualität.

Seit einiger Zeit wird das Problem des Auftretens einer Spätthrombose nach Implantation eines Medikament-freisetzenden Stents diskutiert, vor allem nach Absetzen von Clo-

pidogrel. Bis 18 Monate nach Stentimplantation traten bei 1,2 % der SES-Patienten eindeutige, wahrscheinliche und mögliche Stentthrombosen auf, verglichen mit 0,3 % der BMS-Patienten (p =nicht signifikant). Das numerisch höhere Auftreten von Spätthrombosen nach Implantation eines SES bestätigt die Ergebnisse anderer Studien, allerdings war die Anzahl der Ereignisse in unserer Studie geringer, was möglicherweise auf die relativ lange Gabe von Clopidogrel zurückzuführen ist.

Eine wichtige Limitation des Projekts ist, dass die Therapiezuweisung nicht randomisiert erfolgte. Dennoch hat die Studie hohe Bedeutung, da ein neuartiges medizinisches Therapieverfahren hinsichtlich der Auswirkung in der Versorgungsrealität überprüft wurde, einschließlich medizinischer Wirksamkeit, Lebensqualität der Patienten und Wirtschaftlichkeit. Die Ergebnisse der Studie können daher auch als Grundlage für Entscheidungen bezüglich der Leistungserstattung dienen sowie zur Planung und Etablierung integrierter Versorgung beitragen. Unsere Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit, Projekte im Rahmen innovativer Versorgungsansätze längerfristig zu konzipieren und wissenschaftlich nach stringenten Kriterien zu evaluieren. Nur dann wird es möglich sein, neue Therapiekonzepte im Gesundheitssystem unter klinischen und ökonomischen Gesichtspunkten klar zu bewerten und dementsprechend weiterzuentwickeln oder abzubrechen. Außerdem tragen die Ergebnisse zu einer transparenten und fundierten Diskussion bei, wie die begrenzten Mittel in unserem Gesundheitssystem möglichst effektiv eingesetzt werden können.

Literaturverzeichnis

- [1] Agema, W. R.; Monraats, P. S.; Zwinderman, A. H.; De Winter, R. J.; Tio, R. A.; Doevendans, P. A.; Waltenberger, J.; De Maat, M. P.; Frants, R. R.; Atsma, D. E.; Van Der Laarse A.; Van Der Wall, E. E. und Jukema, J. W. (2004): Current PTCA practice and clinical outcomes in The Netherlands: the real world in the pre-drug-eluting stent era, *Eur.Heart J.* 25 [13], Seite 1163-1170. URL: PM:15231375
- [2] Airoidi, Flavio; Briguori, Carlo; Iakovou, Ioannis; Stankovic, Goran; Biondi-Zoccai, Giuseppe; Carlino, Mauro; Chieffo, Alaide; Montorfano, Matteo; Cosgrave, John und Michev, Iliyan (2006): Comparison of Sirolimus Versus Paclitaxel Eluting Stents for Treatment of Coronary In-Stent Restenosis, *The American Journal of Cardiology* 97 [8], Seite 1182-1187. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T10-4JF960W-2/2/b949bca40d8393e5e89693f922d80539>
- [3] Alonso, J. J.; Duran, J. M.; Gimeno, F.; Ramos, B.; Serrador, A. und Fernandez-Aviles, F. (2002): [Coronary angioplasty in diabetic patients. Current and future perspectives], *Rev.Esp.Cardiol.* 55 [11], Seite 1185-1200. URL: PM:12423576
- [4] Anderson, R. A.; Fath-Ordoubadi, F.; Younas, S.; Bainbridge, A.; Swallow, R. A.; Dawkins, K. D. und Curzen, N. P. (2005): Drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis--'real world' double centre experience in consecutive patients, *Int J Cardiovasc.Intervent.* 7 [4], Seite 188-192. URL: PM:16373265
- [5] Angiolillo, Dominick J.; Fernandez-Ortiz, Antonio; Bernardo, Esther; Alfonso, Fernando; Macaya, Carlos; Bass, Theodore A. und Costa, Marco A. (2007): Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel: Clinical Implications, Management, and Future Perspectives, *Journal of the American College of Cardiology* 49 [14], Seite 1505-1516. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T18-4NBRFRR-C/2/0467b3eea0a99da337435c9fc76c8539>
- [6] Ardissino, Diego; Cavallini, Claudio; Bramucci, Ezio; Indolfi, Ciro; Marzocchi, Antonio; Manari, Antonio; Angeloni, Giulia; Carosio, Giuseppe; Bonizzoni, Erminio; Colusso, Stefania; Repetto, Monica; Merlini, Piera Angelica und for the SES-SMART Investigators (2004): Sirolimus-Eluting vs Uncoated Stents for Prevention of Restenosis in Small Coronary Arteries: A Randomized Trial, *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 292 [22], Seite 2727-2734. URL: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/292/22/2727>
- [7] Artang, Ramin und Dieter, Robert S. (2007): Analysis of 36 Reported Cases of Late Thrombosis in Drug-Eluting Stents Placed in Coronary Arteries, *The American Journal of Cardiology* 99 [8], Seite 1039-1043. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T10-4N43Y5M-1/2/dc229d9edd0f93b33ad153686738a099>
- [8] Babapulle, M. N.; Joseph, L.; Belisle, P.; Brophy, J. M. und Eisenberg, M. J. (2004): A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents, *Lancet* 364 [9434], Seite 583-591. URL: PM:15313358
- [9] Baer, F. M. und Erdmann, E. (2007): [Dual antiplatelet therapy and coronary artery stenting - What is evidence-based?], *Dtsch.Med Wochenschr.* 132 [23], Seite 1275-1280. URL: PM:17541871
- [10] Bavry, Anand; Kumbhani, Hetal; Helton, David; Borek, Alan; Mood, Gaurav und Bhatt, Douglas L. (2006): Late Thrombosis of Drug-Eluting Stents: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, *Am J Med* 119 [12], Seite 1056-1061.

- [11] Beohar, Nirat; Davidson, Charles J.; Kip, Kevin E.; Goodreau, Lynne; Vlachos, Helen Aslanidou; Meyers, Sheridan N.; Benzuly, Keith H.; Flaherty, James D.; Ricciardi, Mark J.; Bennett, Charles L. und Williams, David O. (2007): Outcomes and Complications Associated With Off-Label and Untested Use of Drug-Eluting Stents, JAMA: The Journal of the American Medical Association 297 [18], Seite 1992-2000. URL: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/297/18/1992>
- [12] Block, P. C. (1990): Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty--anatomic and pathophysiological mechanisms. Strategies for prevention, Circulation 81 [3 Suppl], Seite IV2-IV4. URL: PM:2407372
- [13] Brophy, J. M. und Erickson, L. J. (2005): Cost-effectiveness of drug-eluting coronary stents in Quebec, Canada, Int.J Technol.Assess.Health Care 21 [3], Seite 326-333. URL: PM:16110712
- [14] Brorsson, B.; Bernstein, S. J.; Brook, R. H. und Werko, L. (2001): Quality of life of chronic stable angina patients 4 years after coronary angioplasty or coronary artery bypass surgery, Journal of Internal Medicine 249 [1], Seite 47-57. URL: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2796.2001.00782.x>
- [15] Bruckenburger, E (2005): 18. Herzbericht 2005 mit Transplantationschirurgie, www.bruckenberger.de.
- [16] Bullinger, M. und Kirchberger, I (1998): Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion, Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen Bern Toronto Seattle.
- [17] Bundesstatistik (2005): internet. URL: www.bundesstatistik.de/
- [18] Buonamici, Piergiorgio; Marcucci, Rossella; Migliorini, Angela; Gensini, Gian Franco; Santini, Alberto; Panizza, Rita; Moschi, Guia; Gori, Anna Maria; Abbate, Rosanna und Antoniucci, David (2007): Impact of Platelet Reactivity After Clopidogrel Administration on Drug-Eluting Stent Thrombosis, Journal of the American College of Cardiology 49 [24], Seite 2312-2317. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T18-4NWN360-5/2/d50378b251e8e4471d4fe40e2716f23d>
- [19] Chen, J. L.; Gao, R. L.; Yang, Y. J.; Qiao, S. B.; Qin, X. W.; Yao, M.; Liu, H. B.; Xu, B.; Wu, Y. J.; Yuan, J. Q.; Chen, J.; Dai, J.; You, S. J. und Ma, W. H. (2006): Comparison of short- and mid-term outcomes between CYPHER and TAXUS stents in patients with complex lesions of the coronary arteries, Chin Med J (Engl.) 119 [1], Seite 21-25. URL: PM:16454977
- [20] Cohen, David J.; Bakhai, Ameet; Shi, Chunxue; Githiora, Louise; Lavelle, Tara; Berezin, Ronna H.; Leon, Martin B.; Moses, Jeffrey W.; Carrozza, Joseph P., Jr.; Zidar, James P.; Kuntz, Richard E. und on behalf of the SIRIUS Investigators (2004): Cost-Effectiveness of Sirolimus-Eluting Stents for Treatment of Complex Coronary Stenoses: Results From the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) Trial, Circulation 110 [5], Seite 508-514. URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/110/5/508>
- [21] Cordis Corporation (2003): CYPHER™ Sirolimus-eluting Coronary Stent on RAPTORTM Over-the-Wire Delivery System 10056733-3.

- [22] Cosgrave, J.; Melzi, G.; Biondi-Zoccai, G. G.; Airoidi, F.; Chieffo, A.; Sangiorgi, G. M.; Montorfano, M.; Michev, I.; Carlino, M.; Bonizzoni, E. und Colombo, A. (2006): Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome, *J Am Coll Cardiol* 47 [12], Seite 2399-2404. URL: PM:16781366
- [23] Degertekin, M.; Arampatzis, C. A.; Lemos, P. A.; Saia, F.; Hoye, A.; Daemen, J.; Tanabe, K.; Lee, C. H.; Hofma, S. J.; Sianos, G.; McFadden, E.; van der, Giessen W.; Smits, P. C.; de Feyter, P. J.; van Domburg, R. T. und Serruys, P. W. (2004): Very long sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary lesions, *Am.J Cardiol.* 93 [7], Seite 826-829.
- [24] Degertekin, M.; Regar, E.; Tanabe, K.; Lee, C. H. und Serruys, P. W. (2002): Sirolimus eluting stent in the treatment of atherosclerosis coronary artery disease, *Minerva Cardioangiol.* 50 [5], Seite 405-418. URL: PM:12384623
- [25] Degertekin, M.; Saia, F.; Lemos, P. A.; Arampatzis, C. A. und Serruys, P. W. (2003): Sirolimus-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis, *Minerva Cardioangiol.* 51 [5], Seite 475-484. URL: PM:14551517
- [26] Dempster, M. und Donnelly, M. (2000): Measuring the health related quality of life of people with ischaemic heart disease, *Heart* 83 [6], Seite 641-644. URL: <http://heart.bmj.com/cgi/content/abstract/83/6/641>
- [27] Dempster, M.; Donnelly, M. und Fitzsimons, D. (2002): Generic, disease-specific and individualised approaches to measuring health-related quality of life among people with heart disease - a comparative analysis, *Psychol Health* 17, Seite 447-457.
- [28] Deutscher Bund (2004): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. URL: www.gbe-bund.de
- [29] Dixon, T.; Lim, L. L. und Oldridge, N. B. (2002): The MacNew heart disease health-related quality of life instrument: reference data for users, *Qual.Life Res.* 11 [2], Seite 173-183. URL: PM:12018740
- [30] Drummond, M.; O'Brien, B. J.; Stoddart, G. L. und Torrance, G (1997): *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 2nd. Auflage, Oxford University Press.
- [31] Eisenberg, M. J. und Konnyu, K. J. (2006): Review of randomized clinical trials of drug-eluting stents for the prevention of in-stent restenosis, *Am J Cardiol* 98 [3], Seite 375-382. URL: PM:16860027
- [32] Eisenstein, Eric L.; Anstrom, Kevin J.; Kong, David F.; Shaw, Linda K.; Tuttle, Robert H.; Mark, Daniel B.; Kramer, Judith M.; Harrington, Robert A.; Matchar, David B.; Kandzari, David E.; Peterson, Eric D.; Schulman, Kevin A. und Califf, Robert M. (2007): Clopidogrel Use and Long-term Clinical Outcomes After Drug-Eluting Stent Implantation, *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 297 [2], Seite 159-168. URL: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/297/2/159>
- [33] Fajadet, J.; Morice, M. C.; Bode, C.; Barragan, P.; Serruys, P. W.; Wijns, W.; Constantini, C. R.; Guermontprez, J. L.; Eltchaninoff, H.; Blanchard, D.; Bartorelli, A.; Laarman, G. J.; Perin, M.; Sousa, J. E.; Schuler, G.; Molnar, F.; Guagliumi, G.; Colombo, A.; Ban, Hayashi E. und Wulfert, E. (2005a): Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial, *Circulation* 111 [8], Seite 1040-1044. URL: PM:15723977

- [34] Fajadet, J.; Morice, M. C.; Bode, C.; Barragan, P.; Serruys, P. W.; Wijns, W.; Constantini, C. R.; Guermontprez, J. L.; Eltchaninoff, H.; Blanchard, D.; Bartorelli, A.; Laarman, G. J.; Perin, M.; Sousa, J. E.; Schuler, G.; Molnar, F.; Guagliumi, G.; Colombo, A.; Ban, Hayashi E. und Wulfert, E. (2005b): Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial, *Circulation* 111 [8], Seite 1040-1044. URL: PM:15723977
- [35] Favarato, Maria Elenita; Hueb, Whady; Boden, William E.; Lopes, Neuza; Nogueira, Celia Regina Simoes da Rocha; Takiuti, Myrthes; Gois, Aecio F. T.; Borges, Jorge C.; Favarato, Desiderio; Aldrighi, Jose Mendes; Oliveira, Sergio Almeida und Ramires, Jose A. F. (2007): Quality of life in patients with symptomatic multivessel coronary artery disease: A comparative post hoc analyses of medical, angioplasty or surgical strategies-MASS II trial, *International Journal of Cardiology* 116 [3], Seite 364-370. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T16-4KHC2YN-3/2/f940e5e8a36dd701fdc6a84038c88f8c>
- [36] Fischman, D. L.; Leon, M. B.; Baim, D. S.; Schatz, R. A.; Savage, M. P.; Penn, I.; Detre, K.; Veltri, L.; Ricci, D.; Nobuyoshi, M.; Cleman, M.; Heuser, R.; Almond, D.; Teirstein, P. S.; Fish, R. D.; Colombo, A.; Brinker, J.; Moses, J.; Sha-knovich, A.; Hirshfeld, J.; Bailey, S.; Ellis, S.; Rake, R. und Goldberg, S. (1994): A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease, *The New England Journal of Medicine* 331, Seite 496-501. URL: <http://gateway.ut.ovid.com/gw2/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00006024-199408250-00002&NEWS=N&CSC=Y&CHANNEL=PubMed>
- [37] Foley, D. P.; Pieper, M.; Wijns, W.; Suryapranata, H.; Grollier, G.; Legrand, V.; de Scheerder, I.; Hanet, C.; Puel, J.; Mudra, H.; Bonnier, H. J. R. M.; Colombo, A.; Thomas, M.; Probst, P.; Morice, M. C.; Kleijne, J.; Serruys, P. W. und on behalf of the MAGIC (2001): The influence of stent length on clinical and angiographic outcome in patients undergoing elective stenting for native coronary artery lesions; final results of the Magic 5L Study, *European Heart Journal* 22 [17], Seite 1585-1593. URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/22/17/1585>
- [38] Fricke, F. U. und Silber, S. (2005): [Can PCI with Drug-Eluting Stents Replace Coronary Artery Bypass Surgery? A Comparative Economic Analysis Regarding Both Therapeutic Options Based on Clinical 12-Month Data Reflecting the German Social Health Care Insurance System.], *Herz*. 30 [4], Seite 332-338.
- [39] Gershlick, Anthony H. (2001): CORONARY DISEASE: Role of stenting in coronary revascularisation, *Heart* 86 [1], Seite 104-112. URL: <http://heart.bmj.com>
- [40] Gorennoi, Vitali; Dintsios, Ch.-Markos und Hagen, Anja (2005): Senkung der restenoserate durch Einsatz beschichteter Stents bei koronarer Herzkrankheit, *Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information*, Seite 1-188.
- [41] Goy, J. J.; Urban, P.; Seydoux, C.; De Benedetti, E. und Stauffer, J. C. (2004): Use of sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical practice, *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 62 [1], Seite 26-29. URL: PM:15103595
- [42] Greenberg, D.; Bakhai, A.; Neumann, P. J. und Cohen, D. J. (2004): Willingness to pay for avoiding coronary restenosis and repeat revascularization: results from a contingent valuation study, *Health Policy* 70 [2], Seite 207-216. URL: PM:15364150

- [43] Greenberg, D. und Cohen, D. J. (2002): Examining the economic impact of restenosis: implications for the cost-effectiveness of an antiproliferative stent, *Z.Kardiol.* 91 Suppl 3, Seite 137-143. URL: PM:12641029
- [44] Grines, Cindy L.; Bonow, Robert O.; Casey, Donald E. Jr; Gardner, Timothy J.; Lockhart, Peter B.; Moliterno, David J.; O'Gara, Patrick und Whitlow, Patrick (2007): Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents. A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians, *Circulation*, Seite CIRCULATIONAHA. URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/CIRCULATIONAHA.106.180944v1>
- [45] Gunn, J.; Morton, A. C.; Wales, C.; Newman, C. M.; Crossman, D. C. und Cumberland, D. C. (2003a): Drug eluting stents: maximising benefit and minimising cost, *Heart* 89 [2], Seite 127-131. URL: PM:12527654
- [46] Gunn, J.; Morton, A. C.; Wales, C.; Newman, C. M.; Crossman, D. C. und Cumberland, D. C. (2003b): Drug eluting stents: maximising benefit and minimising cost, *Heart* 89 [2], Seite 127-131. URL: PM:12527654
- [47] Haase, J.; Jung, T.; Storger, H.; Hofmann, M.; Reinemer, H.; Schwarz, C. E.; Schopf, J. und Schwarz, F. (2003): Long-term outcome after implantation of bare metal stents for the treatment of coronary artery disease: rationale for the clinical use of antiproliferative stent coatings, *J.Interv.Cardiol.* 16 [6], Seite 469-473. URL: PM:14632943
- [48] Hiatt, B. L.; Carter, A. J. und Yeung, A. C. (2001): The drug-eluting stent: is it the Holy Grail?, *Rev.Cardiovasc.Med* 2 [4], Seite 190-196. URL: PM:12439368
- [49] Hill, R.; Bagust, A.; Bakhai, A.; Dickson, R.; Dundar, Y.; Haycox, A.; Mujica, Mota R.; Reaney, A.; Roberts, D.; Williamson, P. und Walley, T. (2004): Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation, *Health Technol.Assess.* 8 [35], Seite 1-256. URL: PM:15361315
- [50] Hodgson, J. M.; Bottner, R. K.; Klein, L. W.; Walpole, H. T., Jr.; Cohen, D. J.; Cutlip, D. E.; Fenninger, R. B.; Firth, B. G.; Greenberg, D.; Kalisky, I.; Meskan, T.; Powell, W.; Stone, G. W.; Zito, J. P. und Clark, M. A. (2004): Drug-eluting stent task force: final report and recommendations of the working committees on cost-effectiveness/economics, access to care, and medicolegal issues, *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 62 [1], Seite 1-17. URL: PM:15103593
- [51] Höfer, S; Benzer, W.; Brandt, D; Laimer, H; Schmid, P; Bernardo, A und Oldridge, N. B. (2004): MacNew Heart Disease Lebensqualitätsfragebogen nach Herzinfarkt: die deutsche Version, *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 33 [4].
- [52] Hofer, S.; Benzer, W.; Brandt, D.; Laimer, H.; Schmid, P.; Bernardo, A. und Oldridge, N. B. (2004): Validation of the MacNew heart disease health-related quality of life questionnaire in German-speaking patients after myocardial infarction, *Zeitschrift fuer klinische Psychologie*.
- [53] Hofer, S.; Benzer, W.; Schussler, G.; von Steinbuchel, N. und Oldridge, N. B. (2003): Health-related quality of life in patients with coronary artery disease treated for angina: validity and reliability of German translations of two specific questionnaires, *Qual Life Res* 12, Seite 199-212.

- [54] Holmes Jr, David R.; Kereiakes, Dean J.; Laskey, Warren K.; Colombo, Antonio; Ellis, Stephen G.; Henry, Timothy D.; Popma, Jeffrey J.; Serruys, Patrick W. J. C.; Kimura, Takeshi; Williams, David O.; Windecker, Stephan und Krucoff, Mitchell W. (2007): Thrombosis and Drug-Eluting Stents: An Objective Appraisal, *Journal of the American College of Cardiology* 50 [2], Seite 109-118. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T18-4NSV12M-4/2/97a03ec6f5592a8895e3fe7efa6b7916>
- [55] Holmes, D. R., Jr.; Leon, M. B.; Moses, J. W.; Popma, J. J.; Cutlip, D.; Fitzgerald, P. J.; Brown, C.; Fischell, T.; Wong, S. C.; Midei, M.; Snead, D. und Kuntz, R. E. (2004): Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis, *Circulation* 109 [5], Seite 634-640. URL: PM:14769686
- [56] Holmes, D. R., Jr.; Moses, J. W.; Schofer, J.; Morice, M. C.; Schampaert, E. und Leon, M. B. (2006): Cause of death with bare metal and sirolimus-eluting stents, *Eur Heart J*. URL: PM:17107976
- [57] Holubkov, R.; Laskey, W. K.; Haviland, A.; Slater, J. C.; Bourassa, M. G.; Vlachos, H. A.; Cohen, H. A.; Williams, D. O.; Kelsey, S. F. und Detre, K. M. (2002): Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry, *Am Heart J*. 144 [5], Seite 826-833.
- [58] Hsieh, I. C.; Chien, C. C.; Chang, H. J.; Chern, M. S.; Hung, K. C.; Lin, F. C. und Wu, D. (2001): Acute and long-term outcomes of stenting in coronary vessel > 3.0 mm, 3.0-2.5 mm, and < 2.5 mm, *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 53 [3], Seite 314-322. URL: PM:11458407
- [59] Iakovou, I.; Mehran, R. und Dangas, G. (2006): Thrombosis after implantation of drug-eluting stents, *Hellenic.J Cardiol* 47 [1], Seite 31-38. URL: PM:16532714
- [60] Ikeda, S. und Kobayashi, M. (2006): Economic evaluation of drug-eluting stents in Japan, *Keio J Med* 55 [1], Seite 15-22. URL: PM:16636645
- [61] Indolfi, Ciro; Pavia, Maria und Angelillo, Italo F. (2005): Drug-Eluting Stents Versus Bare Metal Stents in Percutaneous Coronary Interventions (A Meta-Analysis), *The American Journal of Cardiology* 95 [10], Seite 1146-1152. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T10-4G35TJG-4/2/570ece48648ed33101e29850e34fd5e6>
- [62] Jaffe, Ronen und Strauss, Bradley H. (2007): Late and Very Late Thrombosis of Drug-Eluting Stents: Evolving Concepts and Perspectives, *Journal of the American College of Cardiology* 50 [2], Seite 119-127. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T18-4NSV12M-5/2/34be59f12eccde045e9d66a22ca0c35b>
- [63] Jeremias, A.; Sylvia, B.; Bridges, J.; Kirtane, A. J.; Bigelow, B.; Pinto, D. S.; Ho, K. K.; Cohen, D. J.; Garcia, L. A.; Cutlip, D. E. und Carrozza, J. P., Jr. (2004): Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation, *Circulation* 109 [16], Seite 1930-1932. URL: PM:15078797

- [64] Kaiser, Christoph; Brunner-La Rocca, Hans Peter; Buser, Peter T.; Bonetti, Piero O.; Osswald, Stefan; Linka, Andr; Bernheim, Alain; Zutter, Andreas; Zellweger, Michael und Grize, Leticia (2005a): Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET), *The Lancet* 366 [9489], Seite 921-929. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T1B-4H27C4G-1/2/97c594652ce34838278e93359cbe02bc>
- [65] Kaiser, Christoph; Brunner-La Rocca, Hans Peter; Buser, Peter T.; Bonetti, Piero O.; Osswald, Stefan; Linka, Andr; Bernheim, Alain; Zutter, Andreas; Zellweger, Michael und Grize, Leticia (2005b): Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET), *The Lancet* 366 [9489], Seite 921-929. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T1B-4H27C4G-1/2/97c594652ce34838278e93359cbe02bc>
- [66] Kaul, Sanjay; Shah, Prediman K. und Diamond, George A. (2007): As Time Goes By: Current Status and Future Directions in the Controversy Over Stenting, *Journal of the American College of Cardiology* 50 [2], Seite 128-137. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T18-4NSV12M-3/2/d5588567ea3ffe8d9fe87eb0a0f2cfed>
- [67] Korovesis, S.; Karvouni, E.; Giazitzoglou, E. und Katritsis, D. (2005): Drug-eluting stents: immediate and long-term results, *Hellenic.J Cardiol* 46 [5], Seite 330-335. URL: PM:16295941
- [68] Kuchulakanti, P. K.; Chu, W. W.; Torguson, R.; Ohlmann, P.; Rha, S. W.; Clavijo, L. C.; Kim, S. W.; Bui, A.; Gevorkian, N.; Xue, Z.; Smith, K.; Fournadjieva, J.; Suddath, W. O.; Satler, L. F.; Pichard, A. D.; Kent, K. M. und Waksman, R. (2006): Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents, *Circulation* 113 [8], Seite 1108-1113. URL: PM:16490815
- [69] Kuntz, R. E.; Gibson, C. M.; Nobuyoshi, M. und Baim, D. S. (1993): Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy, *J Am Coll Cardiol* 21 [1], Seite 15-25. URL: PM:8417056
- [70] Lagerqvist, Bo; James, Stefan K.; Stenestrand, Ulf; Lindback, Johan; Nilsson, Tage; Wallentin, Lars und the SCAAR Study Group (2007): Long-Term Outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden, *The New England Journal of Medicine*, Seite NEJMoa067722. URL: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/NEJMoa067722v1>
- [71] Lemos, Pedro A.; Hoye, Angela; Goedhart, Dick; Arampatzis, Chourmouzios A.; Saia, Francesco; van der Giessen, Willem J.; McFadden, Eugene; Sianos, Georgios; Smits, Pieter C.; Hofma, Sjoerd H.; de Feyter, Pim J.; van Domburg, Ron T. und Serruys, Patrick W. (2004a): Clinical, Angiographic, and Procedural Predictors of Angiographic Restenosis After Sirolimus-Eluting Stent Implantation in Complex Patients: An Evaluation From the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Study, *Circulation* 109 [11], Seite 1366-1370. URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/109/11/1366>

- [72] Lemos, Pedro A.; Lee, Chi hang; Degertekin, Muzaffer; Saia, Francesco; Tanabe, Kengo; Arampatzis, Chourmouzios A.; Hoyer, Angela; van Duuren, Marco; Sianos, Giorgios und Smits, Pieter C. (2003): Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: Insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry, *Journal of the American College of Cardiology* 41 [11], Seite 2093-2099. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T18-48RWT2C-1D/2/c616b4bf8b05df656d6b3d686fd63ebe>
- [73] Lemos, Pedro A.; Serruys, Patrick W.; van Domburg, Ron T.; Saia, Francesco; Arampatzis, Chourmouzios A.; Hoyer, Angela; Degertekin, Muzaffer; Tanabe, Kengo; Daemen, Joost; Liu, Tommy K. K.; McFadden, Eugene; Sianos, Georgios; Hofma, Sjoerd H.; Smits, Pieter C.; van der Giessen, Willem J. und de Feyter, Pim J. (2004b): Unrestricted Utilization of Sirolimus-Eluting Stents Compared With Conventional Bare Stent Implantation in the "Real World": The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry, *Circulation* 109 [2], Seite 190-195. URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/109/2/190>
- [74] Lemos, Pedro A.; Serruys, Patrick W.; van Domburg, Ron T.; Saia, Francesco; Arampatzis, Chourmouzios A.; Hoyer, Angela; Degertekin, Muzaffer; Tanabe, Kengo; Daemen, Joost; Liu, Tommy K. K.; McFadden, Eugene; Sianos, Georgios; Hofma, Sjoerd H.; Smits, Pieter C.; van der Giessen, Willem J. und de Feyter, Pim J. (2004c): Unrestricted Utilization of Sirolimus-Eluting Stents Compared With Conventional Bare Stent Implantation in the "Real World": The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry, *Circulation* 109 [2], Seite 190-195. URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/109/2/190>
- [75] Ligthart, S.; Vlemmix, F.; Dendukuri, N. und Brophy, J. M. (2007): The cost-effectiveness of drug-eluting stents: a systematic review, *Canadian Medical Association Journal* 176 [2], Seite 199-205. URL: PM:17179219
- [76] Liistro, Francesco; Fineschi, Massimo; Angioli, Paolo; Sinicropi, Giuseppe; Falsini, Giovanni; Gori, Tommaso; Ducci, Kenneth; Bravi, Achille und Bolognese, Leonardo (2006): Effectiveness and Safety of Sirolimus Stent Implantation for Coronary In-Stent Restenosis: The TRUE (Tuscany Registry of Sirolimus for Unselected In-Stent Restenosis) Registry, *Journal of the American College of Cardiology* 48 [2], Seite 270-275. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T18-4K7WJ5T-2/2/4686790707acf54c6b7d0a7340cd36c4>
- [77] Lord, S. J.; Howard, K.; Allen, F.; Marinovich, L.; Burgess, D. C.; King, R. und Atherton, J. J. (2005): A systematic review and economic analysis of drug-eluting coronary stents available in Australia, *Med J Aust* 183 [9], Seite 464-471. URL: PM:16274347
- [78] Lowe, Harry C.; Oesterle, Stephen N. und Khachigian, Levon M. (2002): Coronary in-stent restenosis: Current status and future strategies, *Journal of the American College of Cardiology* 39 [2], Seite 183-193. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T18-44VDM75-1/2/818122654c5b0294e9b0e1cd4c0f94df>
- [79] Luscher, Thomas F.; Steffel, Jan; Eberli, Franz R.; Joner, Michael; Nakazawa, Gaku; Tanner, Felix C. und Virmani, Renu (2007): Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis: Biological Mechanisms and Clinical Implications, *Circulation* 115 [8], Seite 1051-1058. URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/115/8/1051>

- [80] Mauri, Laura; Hsieh, Wen hua; Massaro, Joseph M.; Ho, Kalon K. L.; D'Agostino, Ralph und Cutlip, Donald E. (2007): Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents, *The New England Journal of Medicine*, Seite NEJMoa067731. URL: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/NEJMoa067731v1>
- [81] Meads, C.; Cummins, C.; Jolly, K.; Stevens, A.; Burls, A. und Hyde, C. (2000): Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review, *Health Technol.Assess.* 4 [23], Seite 1-153. URL: PM:11074393
- [82] Mikhail, G. W.; Airoldi, F.; Tavano, D.; Chieffo, A.; Rogacka, R.; Carlino, M.; Montorfano, M.; Sangiorgi, G.; Corvaja, N.; Michev, I.; Orlic, D.; Di Mario, C. und Colombo, A. (2004): The use of drug eluting stents in single and multivessel disease: results from a single centre experience, *Heart* 90 [9], Seite 990-994. URL: PM:15310680
- [83] Mintz, G. S.; Popma, J. J.; Pichard, A. D.; Kent, K. M.; Satler, L. F.; Wong, C.; Hong, M. K.; Kovach, J. A. und Leon, M. B. (1996): Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study, *Circulation* 94 [1], Seite 35-43. URL: PM:8964115
- [84] Moore, Roger; Pedel, Sangeev; Lowe, Robert und Perry, Raphael (2006): Health-Related Quality of Life Following Percutaneous Coronary Intervention: The Impact of Age on Outcome at 1 Year, *The American Journal of Geriatric Cardiology* 15 [3], Seite 161-164. URL: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1076-7460.2006.03906.x>
- [85] Morfeld, M.; Bullinger, M.; Nantke, J. und Brahler, E. (2005): [The version 2.0 of the SF-36 Health Survey: results of a population-representative study], *Soz.Praventivmed.* 50 [5], Seite 292-300. URL: PM:16300173
- [86] Morice, M. C.; Serruys, P. W.; Sousa, J. E.; Fajadet, J.; Ban, Hayashi E.; Perin, M.; Colombo, A.; Schuler, G.; Barragan, P.; Guagliumi, G.; Molnar, F. und Falotico, R. (2002): A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization, *N.Engl.J.Med* 346 [23], Seite 1773-1780. URL: PM:12050336
- [87] NICE (National Institute for Clinical Excellence) (2006): Guidance on the use of coronary artery stents. Technology Appraisal Guidance - No.71. URL: www.nice.org.uk/pdf/TA71_coronaryarterystents_fullguidance.pdf
- [88] Park, D. W.; Park, S. W.; Park, K. H.; Lee, B. K.; Kim, Y. H.; Lee, C. W.; Hong, M. K.; Kim, J. J. und Park, S. J. (2006): Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up, *Am J Cardiol* 98 [3], Seite 352-356. URL: PM:16860022
- [89] Pasceri, Vincenzo; Patti, Giuseppe; Speciale, Giulio; Pristipino, Christian; Richichi, Giuseppe und Di Sciascio, Germano (2007): Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction, *American Heart Journal* 153 [5], Seite 749-754. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6W9H-4NJ7TFG-9/2/8eaf30bb31844501263869eeb3284a64>
- [90] Pfisterer, Matthias; Brunner-La Rocca, Hans Peter; Buser, Peter T.; Rickenbacher, Peter; Hunziker, Patrick; Mueller, Christian; Jeger, Raban; Bader, Franziska; Osswald, Stefan und Kaiser, Christoph (2006): Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents: An Observational Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents, *Journal of the American College of Cardiology* 48 [12], Seite 2584-2591. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T18-4M81C49-1/2/9a2f646e5ea70211c118c8ade38a066b>

- [91] Pocock, Stuart J.; Henderson, Robert A.; Clayton, Tim; Lyman, Gary H.; Chamberlain, Douglas A. und for the RITA- (2000): Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: three-year follow-up in the RITA-2 trial, *Journal of the American College of Cardiology* 35 [4], Seite 907-914. URL: <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/abstract/35/4/907>
- [92] Regar, E.; Serruys, P. W.; Bode, C.; Holubarsch, C.; Gueronprez, J. L.; Wijns, W.; Bartorelli, A.; Constantini, C.; Degertekin, M.; Tanabe, K.; Disco, C.; Wuelfert, E. und Morice, M. C. (2002): Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size, *Circulation* 106 [15], Seite 1949-1956. URL: PM:12370218
- [93] Rinfret, S.; Cohen, D. J.; Tahami Monfared, A. A.; Lelorier, J.; Mireault, J. und Schampaert, E. (2006): Cost effectiveness of the sirolimus-eluting stent in high-risk patients in Canada: an analysis from the C-SIRIUS trial, *Am J Cardiovasc. Drugs* 6 [3], Seite 159-168. URL: PM:16780389
- [94] Rocca, Hans-Peter Brunner-La; Kaiser, Christoph; Pfisterer, Matthias und on behalf of the BASKET Investigators (2007): Targeted stent use in clinical practice based on evidence from the Basel Stent Cost Effectiveness Trial (BASKET), *European Heart Journal* 28 [6], Seite 719-725. URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/28/6/719>
- [95] Rosanio, S.; Tocchi, M.; Patterson, C. und Runge, M. S. (1999): Prevention of restenosis after percutaneous coronary interventions: the medical approach, *Thromb. Haemost.* 82 Suppl 1, Seite 164-170. URL: PM:10695510
- [96] Saia, Francesco; Lemos, Pedro A.; Lee, Chi hang; Arampatzis, Chourmouziou A.; Hoye, Angela; Degertekin, Muzaffer; Tanabe, Kengo; Sianos, Georgios; Smits, Pieter C.; McFadden, Eugene; Hofma, Sjoerd H.; van der Giessen, Willem J.; de Feyter, Pim J.; van Domburg, Ron T. und Serruys, Patrick W. (2003): Sirolimus-Eluting Stent Implantation in ST-Elevation Acute Myocardial Infarction: A Clinical and Angiographic Study, *Circulation* 108 [16], Seite 1927-1929. URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/108/16/1927>
- [97] Schampaert, Erick; Moses, Jeffrey W.; Schofer, Joachim; Schluter, Michael; Gershlick, Anthony H.; Cohen, Eric A.; Palisaitis, Donald A.; Breithardt, Gunter; Donohoe, Dennis J. und Wang, Hong (2006): Sirolimus-Eluting Stents at Two Years: A Pooled Analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS With Emphasis on Late Revascularizations and Stent Thromboses, *The American Journal of Cardiology* 98 [1], Seite 36-41. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T10-4JW7V74-5/2/aca3e44369d3d848ce00478c2499efe6>
- [98] Serruys, P. W.; de Jaegere, P.; Kiemeneij, F.; Macaya, C.; Rutsch, W.; Heyndrickx, G.; Emanuelsson, H.; Marco, J.; Legrand, V.; Materne, P.; Belardi, J.; Sigwart, U.; Colombo, A.; Goy, J. J.; van den Heuvel, P.; Delcan, J. und Morel, M. A. (1994): A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease, *The New England Journal of Medicine* 331, Seite 489-495.
- [99] Serruys, P. W.; Regar, E. und Carter, A. J. (2002): Rapamycin eluting stent: the onset of a new era in interventional cardiology, *Heart* 87 [4], Seite 305-307. URL: <http://heart.bmjournals.com>
- [100] Serruys, Patrick W. und Daemen, Joost (2007): Late Stent Thrombosis: A Nuisance in Both Bare Metal and Drug-Eluting Stents, *Circulation* 115 [11], Seite 1433-1439. URL: <http://circ.ahajournals.org>

- [101] Seto, Todd B.; Taira, Deborah A.; Berezin, Ronna; Chauhan, Manish S.; Cutlip, Donald E.; Ho, Kalon K. L.; Kuntz, Richard E. und Cohen, David J. (2000): Percutaneous Coronary Revascularization in Elderly Patients: Impact on Functional Status and Quality of Life, *Annals of Internal Medicine* 132 [12], Seite 955-958. URL: <http://www.annals.org/cgi/content/abstract/132/12/955>
- [102] Shrive, F. M.; Manns, B. J.; Galbraith, P. D.; Knudtson, M. L. und Ghali, W. A. (2005b): Economic evaluation of sirolimus-eluting stents, *CMAJ*. 172 [3], Seite 345-351. URL: PM:15684117
- [103] Shrive, F. M.; Manns, B. J.; Galbraith, P. D.; Knudtson, M. L. und Ghali, W. A. (2005a): Economic evaluation of sirolimus-eluting stents, *CMAJ*. 172 [3], Seite 345-351. URL: PM:15684117
- [104] Silber, S. (2007): Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten-freisetzenden Koronarstents (DES) - ein Positionspapier der DGK, Presstext Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 04/07.
- [105] Sousa, J. E.; Costa, M. A.; Abizaid, A.; Sousa, A. G.; Feres, F.; Mattos, L. A.; Centemero, M.; Maldonado, G.; Abizaid, A. S.; Pinto, I.; Falotico, R.; Jaeger, J.; Popma, J. J. und Serruys, P. W. (2003): Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study, *Circulation* 107 [1], Seite 24-27. URL: PM:12515737
- [106] Sozialgesetzbuch (SGB) V (2006): http://www.sozialgesetzbuch-bundessozialhilfegesetz.de/buch/sgb_v.htm.
- [107] Spitzenverbände der Krankenkassen, Verband der privaten Krankenversicherung Deutsche Krankenhausgesellschaft (2005): German DRG, internet. URL: <http://www.g-drg.de/>
- [108] Szucs, Thomas D; Schwenkglens, Matthias; Lüscher, Thomas F und Eberli, Franz (2005): Die Wirtschaftlichkeit beschichteter Stents in der interventionelle Kardiologie - eine gesamtschweizerische Analyse, *Kardiovaskuläre Medizin* 8, Seite 41-52.
- [109] Time Investigators (2001): Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial, *Lancet*. 358 [9286], Seite 951-957.
- [110] Tung, Roderick; Kaul, Sanjay; Diamond, George A. und Shah, Prediman K. (2006): Narrative Review: Drug-Eluting Stents for the Management of Restenosis: A Critical Appraisal of the Evidence, *Annals of Internal Medicine* 144 [12], Seite 913-919. URL: <http://www.annals.org/cgi/content/abstract/144/12/913>
- [111] van Domburg, Ron T.; Lemos, Pedro A.; Takkenberg, Johanna J. M.; Liu, Tommy K. K.; van Herwerden, Lex A.; Arampatzis, Chourmouzios A.; Smits, Pieter C.; Daemen, Joost; Venema, Angeliek C.; Serruys, Patrick W. und Bogers, Ad J. J. C. (2005): The impact of the introduction of drug-eluting stents on the clinical practice of surgical and percutaneous treatment of coronary artery disease, *European Heart Journal* 26 [7], Seite 675-681. URL: <http://eurheartj.oupjournals.org/cgi/content/abstract/26/7/675>

- [112] van Hout, B. A.; Serruys, P. W.; Lemos, P. A.; van den Brand, M. J. B. M.; Es, G.-A. van; Lindeboom, W. K. und Morice, M. C. (2005): One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial, *Heart* 91 [4], Seite 507-512. URL: <http://heart.bmjournals.com/cgi/content/abstract/91/4/507>
- [113] Verband der Angestellten-Krankenkassen (2002): Vergütungsliste. URL: <http://www.vdak.de/>
- [114] Verband Deutscher Rentenversicherungsträger (2005b): Kosten der kardiologischen Rehabilitation. URL: www.vdr.de
- [115] Verband Deutscher Rentenversicherungsträger (2005a): internet. URL: <http://www.vdr.de>
- [116] Ward, M. R. (2005): Cost-benefit of drug eluting stents--time for a reality check, *Heart Lung Circ.* 14 [2], Seite 74-77. URL: PM:16352257
- [117] Wernick, M. H.; Jeremias, A. und Carrozza, J. P. (2006): Drug-eluting stents and stent thrombosis: a cause for concern?, *Coron.Artery Dis* 17 [8], Seite 661-665. URL: PM:17119373
- [118] Win, Htut K.; Caldera, Angel E.; Maresh, Kelly; Lopez, John; Rihal, Charanjit S.; Parikh, Manish A.; Granada, Juan F.; Marulkar, Sachin; Nassif, Deborah; Cohen, David J.; Kleiman, Neal S. und for the EVENT Registry Investigators (2007): Clinical Outcomes and Stent Thrombosis Following Off-Label Use of Drug-Eluting Stents, *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 297 [18], Seite 2001-2009. URL: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/297/18/2001>
- [119] Wong, C. S.; Leon, M. B. und Popma, J. J. (1993): New device angioplasty: the impact on restenosis, *Coron.Artery Dis* 4 [3], Seite 243-253. URL: PM:8269218
- [120] Zahn, Ralf; Hamm, Christian W.; Schneider, Steffen; Zeymer, Uwe; Nienaber, Christoph A.; Richardt, Gert; Kelm, Malte; Levenson, Benny; Bonzel, Tassilo und Tebbe, Ulrich (2005a): Incidence and Predictors of Target Vessel Revascularization and Clinical Event Rates of the Sirolimus-Eluting Coronary Stent (Results from the Prospective Multicenter German Cypher Stent Registry), *The American Journal of Cardiology* 95 [11], Seite 1302-1308. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T10-4G641V5-6/2/a0cebd208bf75153fd9479c072de9582>
- [121] Zahn, Ralf; Hamm, Christian W.; Schneider, Steffen; Zeymer, Uwe; Nienaber, Christoph A.; Richardt, Gert; Kelm, Malte; Levenson, Benny; Bonzel, Tassilo und Tebbe, Ulrich (2005b): Incidence and Predictors of Target Vessel Revascularization and Clinical Event Rates of the Sirolimus-Eluting Coronary Stent (Results from the Prospective Multicenter German Cypher Stent Registry), *The American Journal of Cardiology* 95 [11], Seite 1302-1308. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T10-4G641V5-6/2/a0cebd208bf75153fd9479c072de9582>
- [122] Zhang, Zefeng; Mahoney, Elizabeth M.; Stables, Rodney H.; Booth, Jean; Nugara, Fiona; Spertus, John A. und Weintraub, William S. (2003): Disease-Specific Health Status After Stent-Assisted Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Surgery: One-Year Results From the Stent or Surgery Trial, *Circulation* 108 [14], Seite 1694-1700. URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/108/14/1694>

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Stefan N. Willich danke ich ganz herzlich für die Betreuung der Arbeit, für die wertvollen Anregungen und seine mir jederzeit gewährte Unterstützung.

Den Mitgliedern des gesamten Stent-Teams des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie den teilnehmenden Patienten und Ärzten danke ich ganz herzlich für die Hilfe bei der Gewinnung der Versorgungsforschungsdaten.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Doreen Watson McBride, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „*Modellprojekt zur Vermeidung von Koronar-Restenosen in der medizinischen Routineversorgung*“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 10. März 2008

Doreen Watson McBride