

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten**

---

# Forebygging av restenose i hjertets kransårer

---

**Rapport fra Kunnskapssenteret nr 8-2004**

ISBN 82-8121-008-7

ISSN 1503-9544

Tittel	Forebygging av restenose i hjertets kransårer
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør Berit Mørland, avdelingsdirektør
Forfattere	Nils-Einar Kløw, Svein Rotevatn, Terje Steigen Karleif Vatne, Torbjørn Wisløff, Ivar S. Kristiansen, Inger Norderhaug
ISBN	ISBN 82-8121-008-7
ISSN	1503-9544
Rapport	Nr 8 – 2004
Antall sider	143
Oppdragsgiver	SMMs tidligere styringsgruppe

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten**

# Forord

Senter for medisinsk metodevurdering besluttet høsten 2002, etter oppfordring fra SMMs styringsgruppe, å vurdere kunnskapsgrunnet for nytten av intrakoronar brakyterapi og medikamentavgivende stenter.

Ekspertgruppen som har gjennomført dette arbeidet ble etablert november 2002 og har bestått av følgende personer:

Professor, dr med overlege Nils-Einar Kløw, Ullevål universitetssykehus (leder)  
Overlege dr med Svein Rotevatn, Haukeland sykehus  
Overlege dr med Terje Steigen, Universitetssykehuset Nord Norge  
Overlege dr med Karleif Vatne, Rikshospitalet

Dr. philos Inger Norderhaug, Avdeling for metodevurdering og kunnskapsstøtte har vært prosjektkoordinator for gruppen. Helseøkonomiske vurderinger er utført av dr. med Ivar Sønbo Kristiansen, og cand. scient Torbjørn Wisløff har hatt ansvar for utforming av den helseøkonomiske modell. Senter for medisinsk metodevurdering ble en del av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten den 01.01.04

Utredningen er utført etter standardkriterier for metodevurdering som igjen er basert på internasjonale prinsipper for Health Technology Assessment (INAHTAs checklist)

Alle medlemmer i gruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan påvirke en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnet. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Utredningen er vurdert og godkjent av avdelingens faglige rådgivningsgruppe.

Berit Mørland  
Direktør

Inger Norderhaug  
Prosjektleder



# Innhold

OPPSUMMERING OG KOMMENTAR.....	7
1. Innledning .....	12
1.1 Revaskularisering .....	13
1.2 Restenose.....	14
1.3 Hvordan forebygge og behandle restenose .....	15
1.3.1 Intrakoronar brakyterapi .....	15
1.3.2 Medikamentavgivende stenter .....	16
1.3.3 Medikamentell behandling.....	16
2. Metode .....	18
2.1 Mandat .....	18
2.2 Litteratursøk .....	16
2.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier .....	19
2.4 Vurdering av validitet .....	20
2.5 Metaanalyse .....	20
3. Resultater intrakoronar brakyterapi .....	22
3.1 Kliniske effekter .....	25
3.2 Diskusjon.....	32
3.3 Konklusjon .....	33
4. Stenter med medikament .....	34
4.1 Kliniske effekter .....	38
4.2 Diskusjon .....	46
4.3 Konklusjon .....	48
5. Økonomisk evaluering.....	49
5.1 Utforming av økonomisk modell.....	50
5.1.1 Antagelser i modellen .....	51
5.2 Resultater – økonomisk evaluering.....	56
5.2.1 Kostnad per unngått reintervensjon .....	56
5.2.2 Kostnad per vunnet leveår .....	59
5.3 Diskusjon.....	59
6. Generell diskusjon .....	63
6.1 Metodebetraktninger.....	65
6.2 Informasjon til pasienter .....	66
6.3 Godkjenning og overvåking .....	67
6.4 Pågående studier .....	68
7. English summary.....	70
8. Referanser.....	75
9. Vedlegg .....	82
Vedlegg 1: Endepunkt.....	82
Vedlegg 2: Skjema for vurdering av artikler .....	85
Vedlegg 3: Kost-nytte komponenter .....	90
Vedlegg 4: Evidenstabeller .....	92

## **Forkortelser**

AMI : akutt hjerteinfarkt (acute myocardial infarction)  
ASA: acetylsalisylsyre  
BMS: stent som ikke er dekket med medikament (bare metal stent)  
Brakysterapi: strålebehandling  
CABG : koronar bypass (coronary artery bypass graft)  
Ci: Curie, et mål på radioaktiv desintegrasjon per tidsenhet  
CI: konfidensintervall  
DES: medikamentavgivende stent (drug eluting stent)  
FDA: Food and Drug Administration  
Gy: Gray, mål for stråledose  
IMA: internal mammary artery  
Ir: Iridium  
ISR: in-stent restenose  
ITT: intention to treat analyse  
IVUS: intravaskulær ultralydundersøkelse  
KI: konfidensintervall  
LAD: a. descendens anterior fra venstre koronararterie (Left anterior descending artery)  
LOT: okklusjon av blodkaret > 30 dager (late total occlusion)  
MACE : alvorlige kardiovaskulære hendelser (major adverse cardiac events)  
NICE: National Institute for Clinical Excellence  
NSTEMI: ikke ST-elevasjonsinfarkt  
PCI : perkutan koronar intervensjon (percutaneous coronary intervention)  
OR : odds ratio  
QALY: kvalitetsjusterte leveår  
RCT: randomisert kontrollert studie  
RR: relativ risiko  
Sr: Strontium  
STEMI: ST-elevasjonsinfarkt  
SVG: vene bypassgraft (saphenous vein graft)  
TLR : reintervensjon av tidligere behandlet lesjon (target lesion revascularisation)  
TVR: reintervensjon av tidligere behandlet koronararterie (eng: target vessel revascularisation)  
Y: Yttrium

## **Ordforklaringer**

Angina pectoris: tilstand med smerte vanligvis pga redusert blodforsyning til hjertemuskelen  
Angiografi: radiologisk metode med innsprøyting av røntgenkontrast for å visualisere arteriene  
Angioplastikk: utblokking av innsnevret område med et ballongkateter  
Binær stenose: % pasienter med forsnevring i arterien > 50% (todelt variabel)  
De novo lesjon: lesjon i koronarkar som ikke tidligere har vært behandlet  
Intima: åreveggens innerste lag  
Intima hyperplasi: fortykkelse av åreveggens innerste lag (nærmest lumen)  
Nativ: opprinnelig  
Okklusjon: tilstopping  
Plavix: medikament som hemmer aggregering av blodplater  
Q-bølge infarkt: forandringer på EKG som indikerer gjennomgått transmuralt hjerteinfarkt  
Restenose: ny forsnevring av arterien etter tidligere PCI  
Reintervensjon: Ny intervensjon (PCI eller CABG) etter PCI eller CABG  
Restenting: plassering av ny stent i en eksisterende stent  
Revaskularisering: Gjenoppretting av blodforsyning ved PCI eller CABG  
Stent: metallprotese for forsterkning av karveggen  
Trombose: dannelselse av blodpropp (trombe) i et blodkar

# Oppsummering og kommentar

## Bakgrunn

Stenter ble opprinnelig tatt i bruk for å redusere komplikasjoner etter utblokking (PCI) ved forsnevring (stenose) i hjertets kransarterier, og er en effektiv metode for å redusere akutte hendelser (innen 30 dager). Stenter brukes nå ved 90% av alle PCI-prosedyrer i Norge. Noen pasienter vil likevel utvikle ny forsnevring (restenose), en tilstand som kan føre til behov for gjentatt PCI-behandling (reintervensjon).

## Problemstilling

Intrakoronar brakyterapi og medikamentavgivende stenter er relativt nye metoder for å forebygge restenose etter PCI, og kan få stor betydning for behandling av norske pasienter. Dette var begrunnelsen for at SMMs styringsgruppe ba en ekspertgruppe vurdere kunnskapsgrunnlaget for disse metodene.

Intrakoronar brakyterapi er lokal strålebehandling som gis ved behandling av restenose for å redusere risiko for gjentatte restenoser. *Tilsvarende vil* medikamentavgivende stenter påvirke cellevekst eller betennelsesprosesser lokalt i stentområdet, og redusere problemer med restenose. Begge metoder benyttes altså for å hindre restenose, men intrakoronar brakyterapi er først aktuell der hvor det allerede er oppstått en restenose.

## Metode

Metodevurderingen er utført av en ekspertgruppe ved Senter for medisinsk metodevurdering, senteret ble fra 1. januar 2004 innlemmet i Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Ekspertgruppen ble ledet av overlege professor Nils-Einar Kløw, og har hatt kompetanse innen kardiologi og intervensjonsradiologi.

Dokumentasjonen er 62 publikasjoner og konferansepresentasjoner fra ni placebokontrollerte RCT og syv registerstudier/pasientserier som har vurdert intrakoronar brakyterapi og 13 placebokontrollerte RCT og 13 pasientserier/registerstudier som har vurdert medikamentavgivende stenter. En økonomisk modell ble utviklet med basis i data fra de kliniske studier, ekspertvurderinger og norske enhetskostnader.

## Resultater

### Medikamentavgivende stenter

13 placebokontrollerte RCT har sammenlignet medikamentavgivende stenter med tilsvarende stenter uten medikament. Til sammen er 6 000 pasienter inkludert.

- Medikamentavgivende stenter forebygger restenose, og reduserer behovet for reintervensjon. Effekten er vist å vedvare, og ved 2-års oppfølging hadde 22% av pasientene behandlet med metallstent gjennomgått en ny revaskularisering sammenlignet med 8,2% av pasientene som fikk medikamentavgivende stenter.
- Det er et problem at reintervensjoner i disse studiene kan være påvirket av at det gjøres en angiografisk undersøkelse etter 6-8 måneder. Dette kan medvirke til at effekten av medikamentavgivende stenter overestimeres i forhold til hva som kan oppnås i klinisk praksis.
- Det er ikke vist signifikante effekter på kliniske endepunkt som død og hjerteinfarkt. Ingen av studiene har vært utformet for å kunne vise effekter på disse endepunktene. Metanalysen gir ikke grunnlag for konklusjon om effekt på død, både fordi det er ulik rapportering av dette endepunktet, og fordi det ikke er et tilstrekkelig antall pasienter for å konkludere om effekt. I studiene som har rapportert total død var relativ risiko for død 2 år etter behandling 1.39 (0.75-2.58).
- Pasienter med stenose i små kar, med lange lesjoner og pasienter med diabetes har høyere risiko for restenose. Ingen av studiene har hatt statistisk styrke til å kunne påvise effekter i undergrupper, og resultatene fra disse studiene må vurderes med varsomhet. Resultater fra subgruppeanalysene indikerer god effekt for pasienter med økt risiko for restenose: pasienter med diabetes, med lange lesjoner ( $\geq 15$  mm) og med stenose i små kar ( $\leq 3,0$  mm).
- Nytteforholdet for medikamentavgivende stenter er kun sammenlignet med et begrenset utvalg av metallstenter. Spesielt vil den kliniske nytten kunne reduseres om andre metallstenter i mindre grad trigger restenose enn de som er evaluert i disse studiene. I klinisk praksis kan derfor nytteforholdet være annerledes enn det som er dokumentert i de kliniske studiene.



## **Intrakoronar brakyterapi**

De kliniske effekter av intrakoronar brakyterapi er vurdert i ni randomiserte kontrollerte studier med til sammen 1 700 pasienter inkludert.

- Behandling av in-stent restenose med PCI etterfulgt av brakyterapi reduserte risiko for reintervensjon med 34-44 % etter ett år sammenlignet med placebo-behandling.
- Det er ikke vist effekter på død og hjerteinfarkt. Men studiene har heller ikke vært utformet for å kunne vise effekter på disse endepunktene.
- Behandling med brakyterapi var assosiert med økt risiko for sentrombose, og det er et åpent spørsmål om behandlingen påvirker dødeligheten.
- Intrakoronar brakyterapi utføres bare ved Ullevål- og Haukeland sykehus ved spesielle indikasjoner: in-stent restenose og der restenosene er lange.

## **Økonomiske betraktninger**

Den økonomiske analysen viser at både intrakoronar brakyterapi og medikamentavgivende stenter gir høyere kostnader enn metallstenter selv om de nyere metodene gir færre reintervensjoner. Forutsetninger for kost-nytte beregningene er effektene i de kliniske studiene og dette vil kunne avvike fra det som oppnås i klinisk praksis.

- De kliniske studiene av medikamentavgivende stenter og brakyterapi gir ikke data for en fullverdig økonomisk evaluering med standard effektmål som leveår eller kvalitetsjusterte leveår. I mangel av gode og relevante grunnlagsdata for prioritering, har man benyttet kostnad per unngått reintervensjon som resultatmål i den økonomiske modell selv om også kostnad per vunnet leveår er forsøkt beregnet.
- Merkostnadene for å unngå en reintervensjon er ca 36 000 kroner for medikamentavgivende stenter og i overkant av 700 000 kroner for intrakoronar brakyterapi. Merkostnaden vil på landsbasis utgjøre rundt 60 millioner kroner dersom alle konvensjonelle metallstenter blir fullstendig erstattet av medikamentavgivende stenter.

Kostnaden per unngått reintervensjon ved medikamentavgivende stenter er påvirkelig for endringer i flere av antagelsene som modellen er bygget på:

- Dersom prisen for medikamentavgivende stenter er lavere enn 9 500 NOK per stent vil behandlingen bli kostnadsbesparende.
- Dersom prisen for medikamentavgivende stenter blir det samme som for metallstenter vil man spare om lag 45 000 NOK per pasient behandlet over en 2-årsperiode
- Kostnaden per unngåtte reintervensjon er sannsynligvis lavere enn angitt ovenfor pasienter med høy risiko for restenose og reintervensjon, men den kliniske dokumentasjon er svak på dette punkt, fordi den er basert på subgruppeanalyser.
- Kostnaden per unngått reintervensjon er høyere enn angitt ovenfor dersom reintervensjonsratene med metallstenter er lavere i vanlig klinisk praksis enn i de randomiserte studier hvilket norsk og internasjonal erfaring tilsier

Den økonomiske analysen gir ikke grunnlag for å anta at bruk av medikamentavgivende stenter eller intrakoronar brakyterapi er kostnadseffektivt på dagens prisnivå unntatt muligens i pasientgrupper med høy risiko for restenose, men her er de kliniske effektdata usikre.

## **Kommentarer**

I Norge har intrakoronar brakyterapi hatt en forholdsvis beskjeden utbredelse. Det er liten grunn til å anta at intrakoronar brakyterapi vil ekspandere, både fordi metoden forutsetter betydelige investeringer i infrastruktur og utstyr og fordi den omfatter en definert og avgrenset populasjon av pasienter. Medikamentavgivende stenter derimot, har potensial for rask spredning i helsetjenesten fordi det ikke forutsettes annen infrastruktur enn ved en vanlig PCI og fordi indikasjonsområdet for PCI utvides. Det ser ut til at bruken av disse stentene har vært relativt beskjeden frem mot 2004. Ved kardiologisk vårmøte mai 2004 ble det rapportert fra to sykehus at over 50% av stentene som benyttes er medikamentavgivende stenter.

Bruken av PCI er økende, spesielt med utvidelsen av indikasjonsområder til også å omfatte akutte infarkter. Kapasitet og mangel på personell er en av begrensningene for aktivitetsnivået. Medikamentavgivende stenter kan potensielt bidra til å frigjøre noe kapasitet ved avdelingene, ved å redusere antall reintervensjoner. Dersom medikamentavgivende stenter tas i bruk vil man unngå en reintervensjon for hver 11. pasient som får medikamentavgivende stent sammenlignet med metallstent over en 2-års periode.

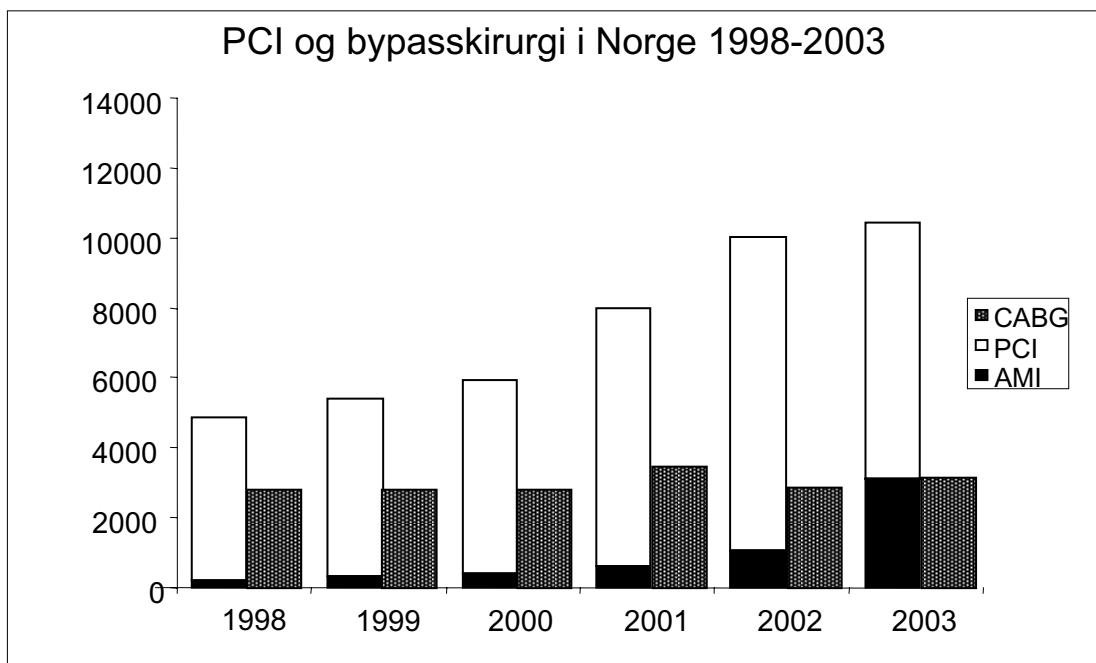
Medikamentavgivende stenter er godkjent som medisinsk utstyr både i USA og Europa. Dette er kombinasjonsteknologi der komponentene er medisinsk teknisk utstyr og legemidler. Ved godkjenning av kombinasjonsprodukter er det lagt vekt på dokumentert sikkerhet og effekt for de separate produktene, samt dokumentasjon fra de kliniske studiene som er gjennomført. Kravene til godkjenning og oppfølging er imidlertid ikke like omfattende og forpliktende som for legemidler. FDA påpeker i sin bekymringsmelding at det er et problem med underrapportering av bivirkninger og komplikasjoner knyttet til bruk av medikamentavgivende stenter. Den videre utvikling innen medisin og teknologi vil trolig bringe flere slike produkter til markedet, og det er et spørsmål om hvordan pasientenes sikkerhet best kan ivaretas gjennom godkjenning og overvåkning av bruk, samt analyse og oppfølging av mulige bivirkninger.

# 1. Innledning

Ved koronar hjertesykdom inntreer det forsnævring eller tilstopping av hjertets kransarterier (koronararterier). Dette er som oftest et resultat av en prosess som har utviklet seg over tid og som skyldes innleiring av fett og betennelsesceller i åreveggen. Resultatet er nedsatt blodforsyning til deler av hjertemuskelen, en tilstand som betegnes som iskemisk hjertesykdom. Tilstanden kan være uten symptomer, eller føre til angina pectoris (hjertekrampe), videre kan symptomene opptre akutt som ved akutt hjerteinfarkt og ustabil angina, eller de kan være kroniske som ved stabil angina.

Intervensjoner i forbindelse med iskemisk hjertesykdom er medikamentell behandling eller revaskularisering med koronar angioplastikk (PCI) eller bypasskirurgi. Målet med medikamentell behandling er å redusere symptomer, forebygge forverring av sykdom og redusere bivirkninger som følge av sykdommen. Revaskularisering gir bedret blodforsyning til hjertemuskulaturen.

I Norge ble det i 2003 utført over 9 000 PCI- intervensjoner ved universitetsklinikkene, Rogaland sykehus HF og ved Feiringklinikken.



Figur 1: Antall PCI-prosedyrer og koronare bypassoperasjoner per år fra 1998 til 2002, totalt antall PCI, andel PCI for pasienter med akutt hjerteinfarkt (diagnosekode 410, I21 og I22) og totalt antall bypassoperasjoner for perioden 1998-2003. Data fra arbeidsgruppe for invasiv kardiologi og Norsk pasientregister.

## **Pasientene**

Vi skiller mellom pasienter med stabil angina pectoris og pasienter med akutt koronar syndrom. Til den siste gruppen hører pasienter med ustabil angina (pasienter med nyoppstått angina eller med betydelig forverrelse av angina siste tiden) og pasienter med akutt hjerteinfarkt. Akutt hjerteinfarkt blir igjen inndelt i ST-elevasjonsinfarkt (STEMI) og non-ST-elevasjonsinfarkt (NSTEMI) avhengig av om det er ST-segment elevasjon i EKG. Behandlingsstrategien hos den enkelte pasient vil i stor grad være avhengig av hvilken gruppe pasienten tilhører.

Tidligere ble pasienter med akutt hjerteinfarkt ikke behandlet med PCI før tilstanden var stabilisert. Det er imidlertid vist at PCI er mer effektiv enn behandling med trombolyse for pasienter med STEMI (1). Andel PCI ved slike hjerteinfarkt ved de ulike sykehusene utgjorde i 2002 fra 5-18 % av total PCI (Hjerteforum nr 4/2003). En enda større gruppe er pasienter med NSTEMI, også her har PCI blitt utført i betydelig større grad de siste årene. Samlet utgjør pasienter med akutt koronarsyndrom trolig over halvparten av alle PCIene.

Diabetikere har høyere risiko for koronar hjertesykdom, og vil derfor utgjøre en betydelig andel av pasienter som vurderes for PCI. Det er imidlertid kjent at denne pasientgruppen har høyere risiko for komplikasjoner og restenose etter PCI (2,3). Pasienter med nyresvikt har raskere progresjon av koronarsykdommen og vil i tillegg være mer utsatt for restenose etter PCI. En viktig gruppe er også pasienter som tidligere er bypassoperert, og som har fått innsnevring i bypassgraftene eller nye stenoser i de native arteriene.

## **Lesjonstyper**

Hvilken behandling som velges vil i stor grad være avhengig av utbredelse og lokalisasjon av stenosene i kransårene. Hos noen pasienter er det bare én innsnevring (stenose) i koronararteriene som forårsaker pasientens plager. Hos andre er sykdommen mer utbredt med flere innsnevring, enten i samme eller i flere forskjellige koronararterier. Det er også av betydning hvor lange stenosene er, hvor mye kalknedslag det er i karet, diameteren på karet og hvor innsnevringene er i forhold til viktige sidegreiner. Påvisning av ferske tromber påvirker både behandlingsvalg og prognose. En tilstoppet åre er vanskeligere å behandle med PCI enn en innsnevret åre, og faren for restenose er større.

### **1.1 Revaskularisering**

Revaskularisering har som mål å forbedre blodforsyningen til hjertemuskelen, og dermed lindre symptomer og redusere risiko for hjerteinfarkt.

Revaskularisering kan gjøres kirurgisk med koronar bypass eller med PCI. Bypasskirurgi er et omfattende inngrep som består i å transplantere et nytt blodkar rundt stenosen. Kirurgiske prosedyrer er forbundet med en viss risiko avhengig av pasientens alder og tilstand for øvrig, og med en betydelig rekonvalesensperiode, både på sykehus og etter utskrivning. Bypasskirurgi er

særlig aktuell for pasienter med stenoser i flere blodkar, innsnevring av venstre hovedstamme eller ved langstrakte, diffuse lesjoner i LAD (left anterior descending artery). Man er tilbakeholdne med bypasskirurgi hos yngre pasienter fordi vene bypassgraftene har begrenset varighet (10-15 år).

PCI er en minimal invasiv metode, der et kateter føres inn gjennom en arterie i lysken eller i armen og til den aktuelle blodåren i hjertet der stenosen kan blokkes med ballong. PCI har en suksessrate på 96-98 % (4), og benyttes i økende grad for utblokking av stenoser i hjertets kransarterier, som et alternativ til koronar bypass (fig 1). For å forhindre eller behandle kollaps av koronarkaret som forekommer i 2-10 % av prosedyrene etter ballongutvidelse, blir det ofte satt inn stenter i karet. Stenter er små metallproteser som plasseres i arterien som en forsterkning etter utvidelsen. Stenter benyttes nå ved rundt 90 % av PCI-prosedyrene i Norge. Ved bruk av stenter er frekvensen av akutte okklusjoner etter PCI redusert til under 1 %. Det viser seg også at bruk av stenter reduserer risikoen for at det skal dannes ny innsnevring (restenose) i det behandlede området. Det finnes en rekke ulike stenter, og dette er en teknologi som er i utvikling. Det er imidlertid utenfor rammen for dette arbeidet å sammenligne ulike stent-typer.

## 1.2 Restenose

Pasienter som gjennomgår en PCI har en viss risiko for tilbakefall (restenose). Selv med bruk av stenter er restenose fortsatt et problem ved PCI. Stenting fører til skade på karveggen, og som en respons på denne skaden startes flere prosesser: cellevekst og migrasjon av nye karceller, lokal immunaktivering (inflammasjon) og økt frisetting av ekstracellulær substans. Disse prosessene kan medvirke til utvikling av ny stenose i stentområdet. Det er estimert at rundt 22 % av pasientene som behandles med PCI og stent vil utvikle en restenose innen 6 måneder (5). Dette varierer imidlertid for ulike indikasjoner, og undergrupper av pasienter kan ha betydelig høyere risiko for utvikling av restenose selv med bruk av stenting (2,3,5). Fysiologiske faktorer som gir økt risiko for restenose er forsnævring i små kar og lange lesjoner, kronisk total okklusjon og stenose i forgreninger. Pasienter med diabetes eller nyresvikt har høyere risiko for utvikling av restenose. Hvis restenose utvikles, vil denne komme i løpet av 3-6 mnd etter prosedyren hos de fleste. Tradisjonelt behandles en in-stent restenose med ny utblokking eller bypasskirurgi. I denne rapporten benyttes reintervensjon som betegnelse for ny PCI eller CABG ved behandling av restenose.

Angiografisk defineres (re)stenose som innsnevring større enn 50 % av kardiameter. Pasienter som utvikler restenose får ofte, men ikke alltid, tilbakefall av symptomer. Dette gjør at andelen som får påvist restenose ved rutinemessig angiografi i forbindelser med studier gjerne er høyere enn andelen av pasienter som får tilbakefall av sine symptomer etter PCI. Man antar at ca. halvparten av de med angiografisk restenose får symptomene tilbake.

### **1.3 Hvordan forebygge og behandle restenose**

Selv om bruk av stenter har redusert risikoen for restenose i større kar, er dette fortsatt et betydelig problem. 30-70 % av pasienter behandlet for restenose vil få nytt tilbakefall etter utblokking. Spesielt gjelder dette ved små kar, lange lesjoner og i stenter, og hos diabetikere eller pasienter med nyresvikt. Det ser også ut til at enkelte pasienter er mer utsatt for å danne restenose uten at noen kjent risikofaktor for dette er påvist.

En rekke medikamenter har vært utprøvd for å hindre restenose, men med begrenset klinisk effekt. I løpet av de siste årene har spesielt to nye metoder blitt utprøvd med tanke på å forhindre restenose: intrakoronar brakyterapi og medikamentavgivende stenter.

Siden restenose-prosessen innebærer celledeling har strålebehandling lokalt i koronarkaret vært en metode som har vært undersøkt i en rekke studier. En annen tilnærming er medikamentavgivende stenter som avgir medikamenter og virker lokalt ved å hemme celledeling og aktivering. Både medikamentavgivende stenter og lokal strålebehandling har vært evaluert i kliniske studier, er CE-merket og markedsføres i Norge. For å evaluere om dette er metoder som bør tilbys norske pasienter, og hvilke pasienter som eventuelt kan ha nytte av behandlingen er det gjennomført en vurdering av de kliniske effekter og utviklet en modell for å belyse kostnad-nytte forholdet ved disse metodene.

#### **1.3.1 Intrakoronar brakyterapi**

Radioaktiv bestråling av vev for å hindre cellevekst er velkjent, og intern bestråling (brakyterapi) har vært benyttet mot en rekke ondartede svulster. Fordi cellevekst er en av mekanismene som medvirker ved utvikling av restenose er det et spørsmål om intrakoronar stråling ved restenose etter PCI, kan redusere problemer med gjentatte stenoser.

Lokal bestråling av koronarkaret gis ved at strålekilden føres inn i koronarkaret. Flere metoder har vært forsøkt: ballongkateter med radioaktiv væske, implantasjon av radioaktiv stent og radioaktive elementer ført inn på en wire. De to førstnevnte prinsipper for intrakoronar strålebehandling er metoder som ikke lenger anses å være aktuelle, og vurdering av disse metodene er utelatt fra dette arbeidet. Bruk av wire med radioaktive elementer er imidlertid en metode som har vært gjenstand for klinisk utprøving, og som er aktuell for bruk i norsk helsetjeneste.

Ved intrakoronar brakyterapi benyttes stoffer som avgir beta- eller gammapartikler. Betapartikler er relativt tunge, har kort rekkevidde og bremses raskt i vev. Gammapartikler er lette, har lang rekkevidde og bedre penetrasjonsevne i vev. Dette er egenskaper som er av betydning for hvordan pasienten behandles: valg av dose og behandlingsslengde og for skjerming av personell. Det er vanskelig å skjerme omgivelsene for stråling ved gammaterapi,

mens beta brakyterapi er lettere å skjerme. Skjerming av omgivelsene er derfor et stort sikkerhetsproblem i forbindelse med gammabehandling.

En av tre isotoper har vært benyttet i de kliniske studiene:  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  og  $^{32}\text{P}$ .  $^{192}\text{Ir}$  er en isotop som avgir høyenergi gammastråler, mens  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  og  $^{32}\text{P}$  avgir betastråling. For å holde behandlingstiden lav (< 30 minutter) krever  $^{192}\text{Ir}$  høy doseaktivitet (0.5-1 Ci). Behandling med beta brakyterapi kan gis med lavere doser (20-50 mCi) og kortere behandlingstid (få minutter).

I Norge finnes to kommersielle systemer for intrakoronar brakyterapi, Novoste Beta-Cath® som benytter  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  for betastråling, og Guidant Galileo® som benytter  $^{32}\text{P}$  for betastråling. Cordis Checkmate® system benytter  $^{192}\text{Ir}$  for gammastråling og er benyttet i flere av de gjennomgåtte studiene.

### 1.3.2 Medikamentavgivende stenter

Medikamentavgivende stenter avgir medikamenter som påvirker cellevekst og immunreaksjoner lokalt i området som er stentet. Medikamentene som benyttes er velkjente og utprøvd innen kreftbehandling og transplantasjon. Effekten av kombinasjonen av stent og disse medikamentene er imidlertid relativt ny, og spørsmålet er om dette kan bidra til å redusere restenoseproblemer i forbindelse med PCI og stenting.

#### *Virksomme stoffer*

Rapamycin (sirolimus, everolimus og tacrolimus) er stoffer som påvirker cellevekst og betennelsesprosesser. Stoffene blir brukt i forbindelse med lever- og nyretransplantasjon. Taxane-stoffer (paclitaxel, 7-hexanoyltaxol) er medikamenter som er i bruk i behandlingen av bryst-, lunge- og ovarialcancer, og som hemmer cellevekst. Levering av disse medikamentene intrakoronart for å redusere restenose, krever mikroskopiske doser sammenholdt med transplantasjons- eller kreftbehandling. Man har derfor antatt at det kun er lokale og ikke generelle effekter når stoffene leveres på en stent. Det er antatt at disse stoffene hemmer prosessene som medvirker til restenose ved å påvirke vekst av glatte muskelceller og betennelsesreaksjoner, men at dette også forsinkes tildekking av stenten med endotel (karceller).

### 1.3.3 Medikamentell behandling

Skaden som oppstår i karveggen etter utblokkning (PCI) og stenting kan medføre aktivering av blodplater og dannelse av trombe, som igjen øker risiko for hjerteinfarkt og død. Trombedannelse forutsetter både at blodplatene aktiveres, og at de bindes til fibrinogen. Behandling med medikamenter (platehemmere og heparin) som hemmer disse prosessene er standardbehandling ved PCI.

Det finnes flere platehemmere med ulike virkningsmekanismer, virkningstid og kostnader. En full gjennomgang av dette er utenfor rammene for denne



utredningen. Medikamentell behandling er sentralt både ved intrakoronar brakyterapi og medikamentavgivende stenter. Det er derfor nødvendig å kort omtale et par av medikamentene som blir brukt.

Acetylsalisylsyre hemmer aktivering av blodplatene, og er et rimelig medikament som blir mye brukt hos pasienter med koronarsykdom. Etter PCI med innsetting av stenter viser det seg at acetylsalisylsyre alene ikke gir tilstrekkelig hemming av blodplatene. For ytterligere å redusere risikoen for trombose gis klopidogrel eller tiklopidin i kombinasjon med acetylsalisylsyre for en periode på minst 4 uker. Etter innsetting av medikamentavgivende stenter og etter brakyterapi er det nødvendig å forlenge behandlingsperioden med flere måneder, og det har blitt vanlig å gi denne kombinasjonen i 6 måneder, eventuelt lenger. Studier har vist at pasienter som har gjennomgått et akutt koronarsyndrom bør få en slik kombinasjon i minst 9 måneder uavhengig av om de har gjennomgått PCI eller ikke. Det er utarbeidet Europeiske retningslinjer som anbefaler dette ([www.escardio.org/](http://www.escardio.org/)) (6).

## 2 Metode

### 2.1 Mandat

Foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen om de kliniske effekter ved intrakoronar brakyterapi og medikamentavgivende stenter ved PCI.

Belyse økonomiske og praktiske konsekvenser forbundet med bruk av metodene og beskrive status for bruk i norsk helsevesen.

### 2.2 Litteratursøk

Søk etter systematiske oversikter i følgende databaser:

HTA (<http://agatha.york.ac.uk/welcome.htm>)

Euroscan (<http://www.publichealth.bham.ac.uk/euroscan/>)

Cochrane (<http://www.update-software.com/Cochrane/default.HTM>)

To systematiske oversikter, og en metodevarsling ble identifisert

1. Drug eluting stents: Managing coronary artery stenosis following PTCA: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (2002)
2. Intracoronar brachytherapy: Blue cross and blue shield association medical advisory panel (2001)
3. Coronary artery stents a rapid and systematic review and economic evaluation: Hill R, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dundar Y, Haycox, Mujica Mota R, Reany A, Roberts D, Walley T, Williamson P. Health Technology assessment

Søk etter primærlitteratur Medline januar 2001- 1. mars 2004

1. intracoronar\* or vascular or coronar\*
2. radiotherapy or radiation or brachytherapy
3. (coat\* or eluting) and stent\*
4. (tacrolimus or paclitaxel or sirolimus or taxol or everolimus or angiopeptin or VEGF) and stent\*
5. Stenosis or restenosis
6. "Angioplasty, Transluminal, Percutaneous Coronary"[MESH]
7. "Neoplasms"[MESH]
8. animal or Swine or porcine or canine
9. 2 or 3 or 4
10. 1 and 9 and 5 and 6
11. 9 not (7 or 8)

Søk etter konferansepresentasjoner og upubliserte data fram til 1. mars 2004  
Det er søkt etter upublisert informasjon om pågående studier for medikamentavgivende stenter på TCTmd (<http://www.tctmd.com/>), American college of cardiology <http://www.acc.org/>, Medscape <http://www.medscape.com/homepage>, EuroPCR og på nettsidene til de identifiserte produsentene.

Det har vært løpende kontakt med to av produsentene for medikamentavgivende stenter: Boston Scientific og Cordis Johnson & Johnson. Disse resultatene har i hovedsak vært presentert på konferanser, eller kan finnes på FDAs hjemmesider.

### **2.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier**

#### **Inklusjon:**

*Populasjon:* pasienter med angina eller objektiv iskemi, ubehandlet stenose, tilbakevendende restenose etter tidligere PCI behandling, in-stent restenose og graftstenose

*Intervensjon:* PCI med intravaskulær stråleterapi eller med medikamentavgivende stenter

*Kliniske endepunkter:* død, hjerteinfarkt, reintervensjon, trombose

*Angiografiske endepunkter:* binær stenose, diameter stenose og "late loss"

*Studiedesign:* randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte studier, observasjonsstudier inklusiv pasientserier

#### **Eksklusjon:**

*Intervensjon:* stenter med heparin, radioaktive stenter, væskefylte ballonger med radioaktivitet

Endepunktene er nærmere beskrevet i Vedlegg 1.

#### **Dokumentasjonsgrunnlaget**

Søk i de spesifiserte databasene ga til sammen 641 treff. Av dette ble 223 abstrakt og 148 relevante artikler vurdert. Søk etter konferansepresentasjoner ga 57 treff. Til sammen ble 24 publikasjoner og 12 konferansepresentasjoner inkludert i dokumentasjonsgrunnlaget om medikamentavgivende stenter, og 29 publikasjoner inkludert i dokumentasjonsgrunnlaget for intrakoronar brakyterapi.

De identifiserte systematiske oversiktene var alle av relevans for denne utredningen.

Rapporten "Intracoronar brachytherapy: Blue cross and blue shield association medical advisory panel" ble publisert i 2001. Denne omfatter et begrenset antall studier og publikasjoner, og mange oppfølgingspublikasjoner er publisert i ettertid. Gruppen fant det derfor nødvendig å innhente all dokumentasjon om intrakoronar brakyterapi, også det som var omfattet av denne rapporten.

Rapporten fra NICE “Coronary artery stents a rapid and systematic review and economic evaluation” ble publisert mens arbeidet pågikk og er referert til (5).

## 2.4 Vurdering av validitet

Hver studie ble vurdert kritisk etter sjekklister som var utarbeidet av gruppen. Sjekklisene belyser elementer knyttet til gjennomføringen av studien, samt sentrale kliniske faktorer som er av betydning for studiens troverdighet, med hensyn til populasjon, intervensjon og registrering av endepunkt (vedlegg 2). Alle vurderinger er i følge kriterier og arbeidsform som beskrevet i rapporten ”Medisinsk metodevurdering – en innføring” (7).

Følgende kriterier for rangering av studiekvalitet og validitet er brukt

Gradering av studiekvalitet		Vurdering av validitet
1	Resultater fra metaanalyser, systematiske oversikter eller randomiserte kontrollerte studier	++ Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene i sjekklisene er oppfylt. Kan også benyttes om manglende oppfylning av kriteriene med høy sannsynlighet ikke påvirker konklusjonene i studien.
2	Resultater fra kontrollerte studier uten randomisering, kohortstudier og kasus-kontroll studier	+ Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisene er oppfylt. Kan også benyttes om manglende oppfylning av kriteriene eller utilstrekkelig beskrivelse sannsynligvis ikke påvirker konklusjonene i studien
3	Resultater fra registerbaserte studier og pasientserier	- brukes hvis få eller ingen av kriteriene for sjekklisene er oppfylt

Tabell 1: kriterier for vurdering av studiekvalitet og validitet

## 2.5 Metaanalyse

Resultatene fra de randomiserte kontrollerte studiene er sammenstilt kvantitativt for å beregne et samlet effektestimert. Ved sammenstilling av resultater for Major Adverse Cardiac or Clinical Events (MACE), død, hjerteinfarkt og Target Vessel Revascularisation (TVR) er resultatene av gamma- og beta brakyterapi betraktet som to metoder, og resultatene fra disse er ikke kombinert. Tilsvarende er resultatene fra paclitaxel og rapamycinavgivende stenter fremstilt separat fordi dette er medikamenter som kan ha ulike effekter (jfr erfaringer fra de tidlige studiene). Resultatene er kombinert med random effect modell som tar hensyn til at det kan være heterogenitet mellom studiene. Fordi alle studiene er randomiserte og placebokontrollerte er de vektet etter størrelse. Valg av effekt modell ga ubetydelige variasjoner i effektestimert. Programpakken ”Review manager versjon 4.2” er benyttet for den statistiske sammenstillingen.

**Helseøkonomisk modell**

Ved beregning av risikoestimat for den helseøkonomiske modellen er resultatene fra beta brakyterapi benyttet fordi gamma brakyterapi ikke benyttes i Norge. Videre er resultatene fra Paclitaxel og Rapamycin studiene kombinert og et samlet effektestimat beregnet for alle studiene som har rapportert reintervensjoner og for alle studiene som har rapportert total dødelighet. Forutsetningene for modellen er beskrevet i vedlegg 3.

### 3 Intrakoronar brakyterapi

Dokumentasjonsgrunnlaget for gammastråling er fem RCT`er med 677 pasienter og to registerstudier med 240 pasienter (tabell 2). For betastråling er dokumentasjonsgrunnlaget fire RCT`er med til sammen 1096 pasienter og fem registerstudier/pasientserier med 1504 pasienter (tabell 3). Alle RCT`er var blindet og med ett unntak placebokontrollert (14). Åtte av de randomiserte studiene ble gjennomført i USA og en i Europa. To av registerstudiene med til sammen 1 247 pasienter er fra Europa. Det er redegjort for detaljer og vurdering av studiene i evidensstabeller (vedlegg 4),

Studiene har inkludert pasienter med angina pectoris eller tegn på iskemisk hjertesykdom og er gjennomført i perioden 1997 til 2000. De fleste RCT`ene omhandler behandling av in-stent restenose i native koronarkar. Én RCT var utført på pasienter med primære (de novo) lesjoner i native koronararterier (8), og én annen RCT på pasienter med in-stent restenose i koronare venegraft etter en bypassoperasjon (9).

Prosedyrebruken varierte i disse studiene, og dette er det gjort rede for i evidensstabellene (vedlegg 4). Bruk av andre metoder for utblokking enn ballong var vanlig, som atrektomi, laser angioplastikk og ”cutting balloon”. I tillegg var det hyppig innsetting av ny stent ved behandlingsprosedyren, også ved in-stent restenose (dvs. stent i stent).

Bruk av platehemmere endret seg i perioden studiene ble gjennomført. Dette gjenspeiler seg i stor variasjon mellom studiene. Alle pasientene ble anbefalt daglig acetylsalisylsyre, mens bruk av tiklopidin eller klopidogrel varierte fra to uker ved restening, til seks måneder (10-13) (tabell 2 og 3, vedlegg 4). I flere studier ble behandlingsopplegget endret i løpet av studieperioden (9,14,15). I de senere studiene som delvis er registre, delvis ikke-kontrollerte pasientserier er behandlingstiden lengre, helt opp til 12 måneder (16-18). Dette er det gjort rede for i evidensstabellene (vedlegg 4).

### Intrakoronar brakyterapi med gammastråling

Studie	Design	Inklusjons tid	Intervensjon	Platehemmere	Sponsor	Indikasjon	Gamma N	Placebo N	Vurdering
Gamma-1 USA (11,19,20)	RCT <sup>3,4,5</sup>	1997-98	Ballong, laser eller rotablator, <sup>192</sup> Ir	ASA T / K: 2 mnd	Best industries	in-stent restenose	131	121	1+(+)
SCRIPPS USA (10,21-28)	RCT <sup>1,3,4,5</sup>	1995	Ballong <sup>192</sup> Ir	ASA T / K: 2 uker ved restenting	Best industries	restenose	26	29	1+
WRIST USA (13,29-32)	RCT <sup>1,2,3,4,5</sup>	1997-98	Ballong, laser eller rotablator, <sup>192</sup> Ir	ASA T: 1 mnd	Best Medical international	in-stent restenose	65	65	1++
Long WRIST USA (12)	RCT <sup>5</sup>	1998-00	Ballong, laser eller rotablator, <sup>192</sup> Ir	ASA T / K: 1 mnd	Best Medical international	in-stent restenose i lange lesjoner	60	60	1+
SVG-WRIST USA (9)	RCT <sup>1,2,3,4,5</sup>	1998-00	Ballong, laser eller rotablator <sup>192</sup> Ir	ASA T / K: 1-6 mnd	Best Medical international	in-stent restenose i venegraft	60	60	1++
WRIST plus USA (16)	Register	1999-00	Ballong, laser eller rotablator, stent, <sup>192</sup> Ir	ASA K: 6 mnd	Best Medical international	in-stent restenose	120		3++
WRIST 12 USA (17)	Register	2000	Ballong, laser eller rotablator, stent, <sup>192</sup> Ir	ASA K: 12 mnd	Best Medical international	in-stent restenose	120		3+

Tabell 2. Oversikt over de inkluderte studier for gamma brakyterapi. <sup>1</sup> metode for allokering beskrevet, <sup>2</sup> metode for skjult fordeling av pasienter beskrevet, <sup>3</sup> blindet intervensjon, <sup>4</sup> blindet vurdering av utfall, <sup>5</sup> ITT analyse av kliniske data, ASA: acetylsalisylsyre (gitt ubegrenset om ikke periode oppgitt) T: tiklipodin, K: Klopidogetrel

### Intrakoronar brakyterapi med betastråling

Studie	Design	Inkl tid	Intervensjon	Platehemmere	Sponsor	Indikasjon	Beta	Placebo	Vurdering
PREVENT USA (8)	RCT <sup>3,4</sup>	Ikke oppgitt	Ballong eller stent, <sup>32</sup> P	ASA	Guidant	de novo eller restenose	80 (3 doser)	25	1+
PREVENT Europa (14)	RCT <sup>1,2,3,4,5</sup>	1997-99	Ballong <sup>90</sup> Sr/ <sup>90</sup> Y	ASA T: 2-7 mnd	Schneider	de novo lesjon	183 (4 doser)		1++
INHIBIT USA (15)	RCT <sup>1,2,3,4,5</sup>	1998-99	Ballong, laser eller rotablator, <sup>32</sup> P	ASA 12 mnd T / K: 1-3 mnd	Guidant	in-stent restenose	166	166	1++
START USA (33)	RCT <sup>4,5</sup>	1998-99	Ballong, 20% restenting <sup>90</sup> Sr/ <sup>90</sup> Y	ASA T / K : 2 mnd	Novoste Beta –catch	in-stent restenose	244	232	1+
Start 40 (34)	Register	1999-00	Ballong, 15% restenting, <sup>90</sup> Sr/ <sup>90</sup> Y	ASA T / K : 0-3 mnd	Novoste beta-catch	in-stent restenose	207		3++
RENO Europa (18)	Register	1999-00	Ballong, rotablator 2%, 15% restenting, <sup>90</sup> Sr/ <sup>90</sup> Y	ASA T / K : 6 mnd	Novoste beta-catch	de novo eller restenose i native kar eller i graft	1098		3++
BRIE Europa (35,36)	Register	1998-99	Ballong (37 %), stent (63%)	Ikke beskrevet	Novoste beta-catch	de novo lesjon	149		3++
BETA-WRIST USA (37)	Pasientserie		Ballong , laser, rotablator, stent <sup>90</sup> Sr/ <sup>90</sup> Y	T / K: 1 mnd	Novoste Beta –catch	50 pasienter	50		3++
Beta-serie (80)	Pasientserie	Ikke oppgitt	Ballong, stent <sup>90</sup> Sr/ <sup>90</sup> Y	ASA T / K ikke gitt	Novoste Beta –catch	50 pasienter	50		3+

Tabell 3. Oversikt over inkluderte studier for beta brakyterapi. <sup>1</sup> metode for allokering beskrevet, <sup>2</sup> metode for skjult fordeling av pasienter beskrevet, <sup>3</sup> blindet intervensjon, <sup>4</sup> blindet vurdering av utfall, <sup>5</sup> ITT analyse av kliniske data, ASA: acetylsalisylsyre (gitt ubegrenset om ikke periode oppgitt) T: tiklipodin, K: Klopidoogrel



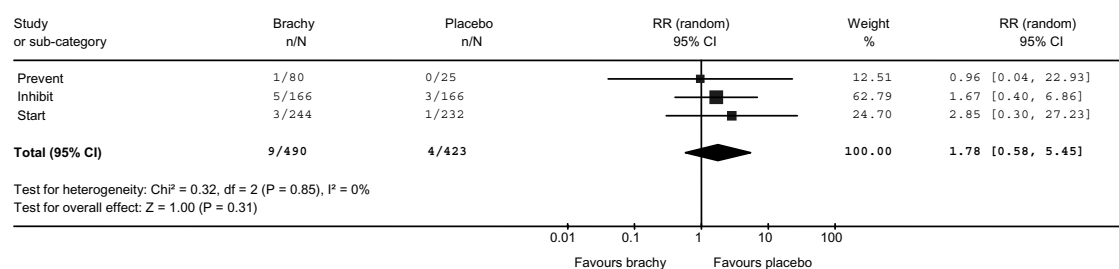
### 3.1 Kliniske effekter

#### Mortalitet

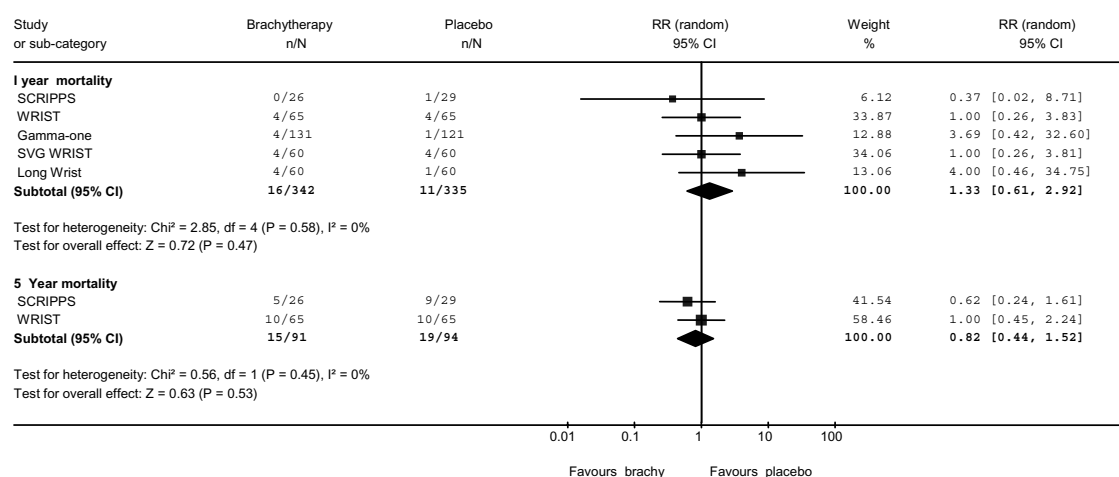
Det er lav dødelighet ved PCI og ingen av de inkluderte studiene har hatt statistisk styrke til å vise eventuelle forskjeller i død verken for gamma- eller beta brakyterapi. Hvorvidt død er rapportert som totalt antall eller hjertedød er ikke tilstrekkelig beskrevet i de fleste av disse studiene, med ett unntak (33).

Det er små studier og små forskjeller mellom gruppene i disse studiene. Metaanalyse av de individuelle studiene viste ingen signifikante forskjeller verken for gamma- eller beta brakyterapi (fig 2). Det er lite sannsynlig at metaanalysen av disse studiene har styrke til å vise forskjeller mellom gruppene. For å kunne vise en forskjell i dødelighet på 50 % mellom gruppene vil én studie måtte inkludere nærmere 1 400 pasienter. Det er også verdt å merke seg at to av gammastudiene har fulgt pasientene i inntil 5 år, mens betastudiene kun har rapportert resultater etter 8-12 måneder.

#### Beta brakyterapi mortalitet 8-12 mnd



#### Gamma brakyterapi mortalitet 1 og 5 år



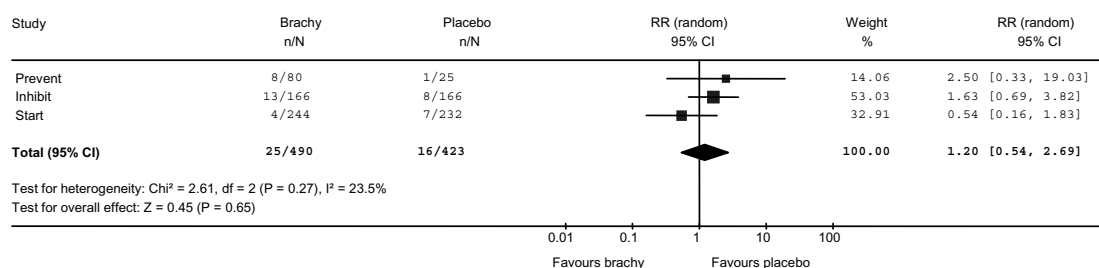
Figur 2: Metaanalyser av beta- og gammastudier for mortalitet. Resultatene er vist for oppfølging i 8-12 måneder i betastudiene og henholdsvis 1 år og 5 år i gammastudiene. Resultatene er kombinert med "random effect model" som tar hensyn til at det kan være ulikheter (heterogenitet) mellom studiene, selv om det ikke var indikasjon for dette i heterogenitetstestene. Kombinasjon av resultatene viser ingen signifikant effekt av beta- eller gamma brakyterapi på dødelighet sammenlignet med placebobehandling.

## Hjerteinfarkt

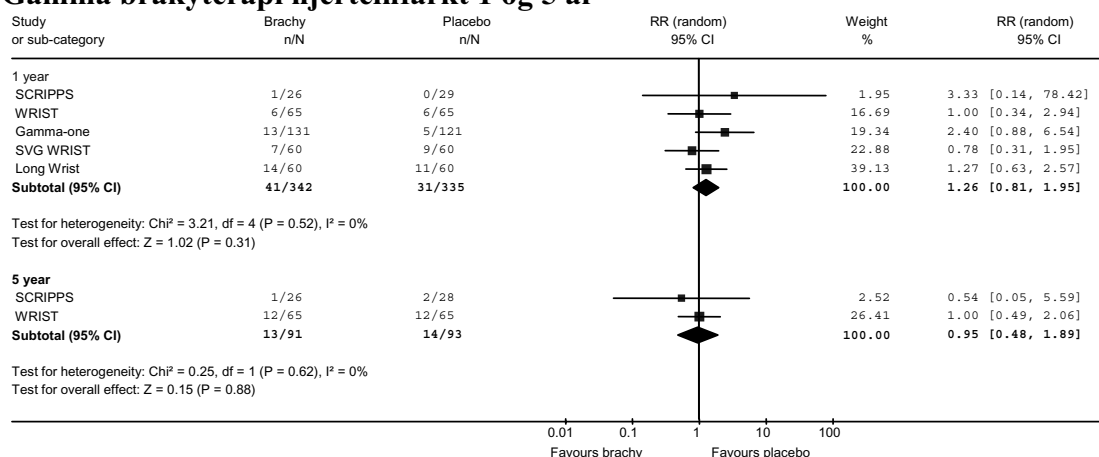
Hjerteinfarkt er rapportert som ST-elevasjonsinfarkt med EKG forandringer eller NSTEMI. Hendelsene er registrert separat i disse studiene, men er her slått sammen til ett endepunkt.

Resultatene fra studiene individuelt viser variasjon, og det var ingen signifikant forskjell mellom brakyterapi og placebobehandling i metaanalysen av disse studiene (fig 3). Det er imidlertid for få pasienter og antall hendelser til å trekke konklusjoner om risiko for hjerteinfarkt etter intrakoronar brakyterapi.

### Beta brakyterapi hjerteinfarkt 8-12 mnd



### Gamma brakyterapi hjerteinfarkt 1 og 5 år



Figur 3: Metaanalyser av beta- og gammastudier for hjerteinfarkt. Resultatene er vist for oppfølging i 8-12 måneder i betastudiene og henholdsvis 1 år og 5 år i gammastudiene. Resultatene er kombinert med "random effect model" som tar hensyn til at det kan være ulikheter (heterogenitet) mellom studiene, selv om det ikke var indikasjon for dette i heterogenitetstestene. Kombinasjon av resultatene viste ingen signifikant effekt på hjerteinfarkt sammenlignet med placebobehandling.

## Reintervensjon

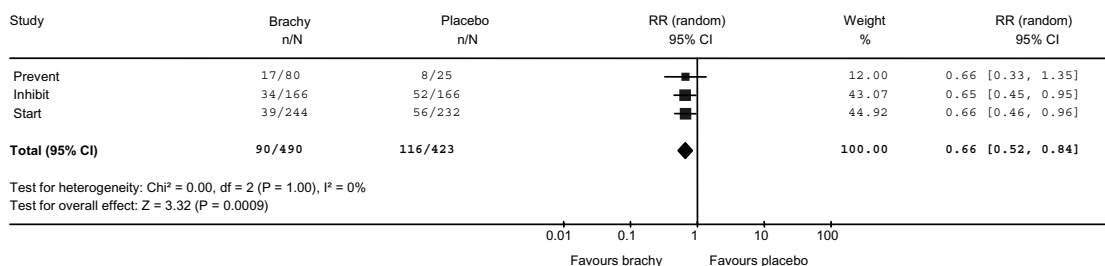
Reintervensjon er en ny PCI eller bypass etter en primær PCI som følge av ny forsnevring i koronarkaret (restenose). Reintervensjoner er rapportert for restenose i stenten, i lesjonen (TLR) eller i hele det behandlede koronarkaret (TVR). Ideelt sett gjøres en reintervensjon pga kliniske symptomer. I studiene gjøres det en angiografisk undersøkelse 6-8 mnd etter brakyterapi, og det har vært kritisert at denne undersøkelsen kan påvirke beslutningen om reintervensjon. Kun én studie har beskrevet om reintervensjon var klinisk begrunnet (33) (se vedlegg 1 for FDA's definisjon av klinisk begrunnet intervensjon). De resterende studier gir ikke informasjon om dette.

Resultatene fra disse studiene viste god effekt av beta brakyterapi på reintervensjon etter 8-12 måneder. I gjennomsnitt hadde 18 % pasienter behandlet med beta brakyterapi og 27 % av pasientene i placebogruppen gjennomgått en reintervensjon. Metaanalyse av disse studiene viste at beta brakyterapi reduserte behovet for reintervensjon med 34 % sammenlignet med placebo: RR 0,66 (95 % KI 0,52-0,84) (fig 4).

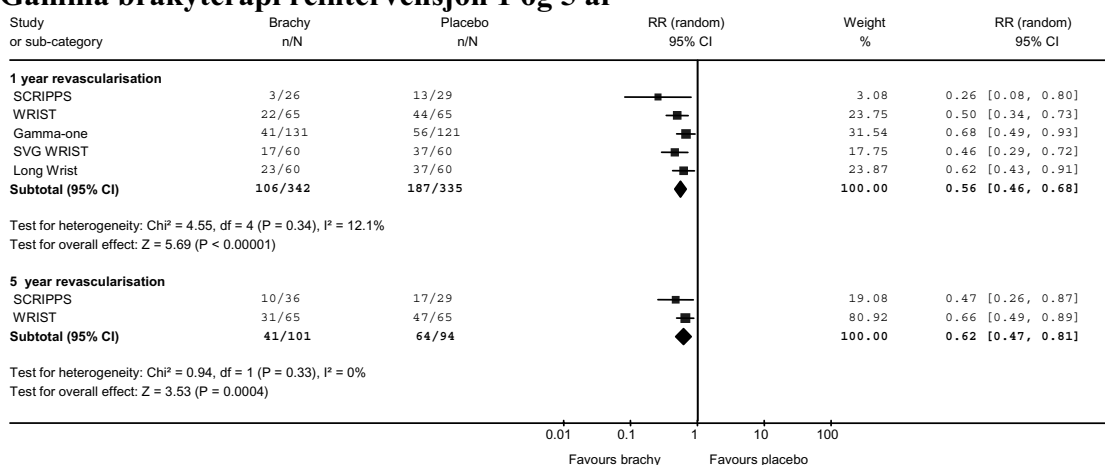
Tilsvarende var også reintervensjonsratene for pasienter behandlet med gamma brakyterapi redusert sammenlignet med placebo etter 9- 12 måneder: 31 % versus 56 %. Samlet sett viste metaanalysen av disse studiene redusert behov for reintervensjon med 44 % ved oppfølging etter 1 år: RR 0,56 (95 % KI 0,46-0,68). Data fra publiserte studier indikerer at effekten vedvarer også etter 5 års oppfølging (fig 4). Det foreligger imidlertid upubliserte data som kan reise tvil om dette (Gamma-one O'Riordan TCT 2004).

Gamma-one studien er imidlertid den største av gamma studiene og resultatene fra denne vil tillegges betydelig vekt i en metaanalyse. Dersom resultatene fra Gamma-one legges inn i metaanalysene har vi data for 447 av til sammen 677 pasienter i de fem gamma-studiene. Gitt disse begrensningene var 5-års ratene for reintervensjon 41 % i gamma-brakyterapi gruppen og 57 % i placebo gruppen, RR 0,70 (95 % KI 0,53-0,91), p 0,008. Vi har ikke søkt etter upubliserte data fra alle brakyterapi – studiene, og har derfor ikke et fullstendig grunnlag for å konkludere om effekter.

## Beta brakyterapi reintervensjon 8-12 mnd



## Gamma brakyterapi reintervensjon 1 og 5 år



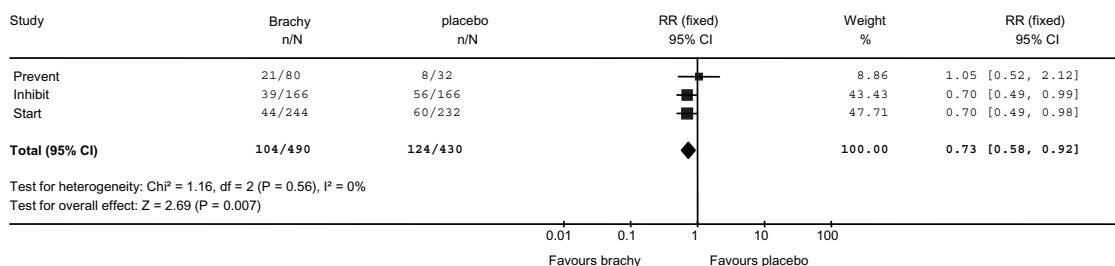
Figur 4: Metaanalyser av beta- og gammastudier for reintervensjon. Resultatene er vist for oppfølging i 8-12 måneder i betastudiene og henholdsvis 1 år og 5 år i gammastudiene. Resultatene er kombinert med "random effect model" som tar hensyn til at det kan være ulikheter (heterogenitet) mellom studiene, selv om det ikke var indikasjon for dette i heterogenitetstestene. Kombinasjon av resultatene viser at beta- og gamma brakyterapi gir færre reintervensjoner sammenlignet med placebobehandling.

## MACE

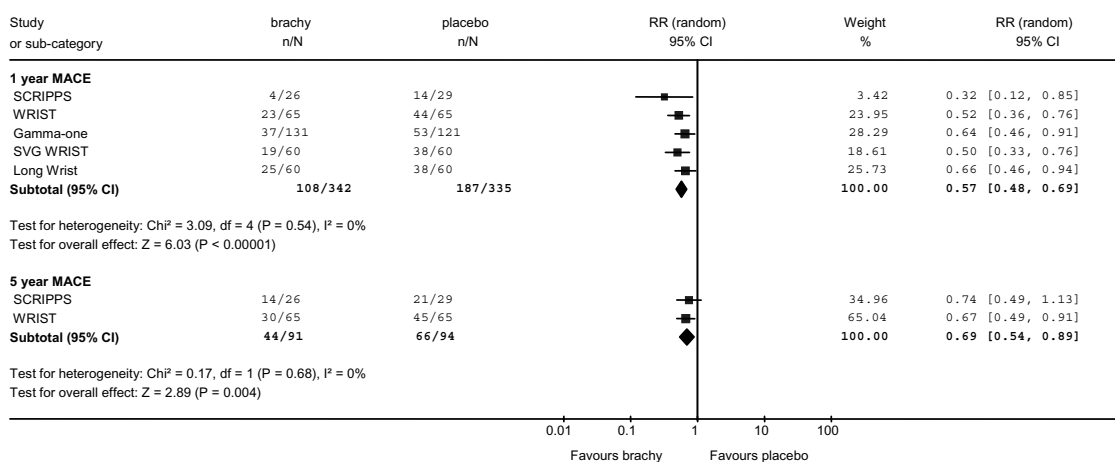
Kombinasjon av de individuelle endepunktene kan gi bedre statistisk styrke til å vise signifikante forskjeller. Samtidig kan bruk av kombinerte endepunkt maskere ulike retninger på effekt og domineres av en stor enkeltfaktor. I disse studiene var MACE kombinasjon av død, hjerteinfarkt og reintervensjon.

Alle gammastudiene og to av tre betastudier viste signifikant reduksjon i MACE. Også metaanalysen av de individuelle studiene viste klar effekt både av beta- og gamma brakyterapi (fig. 5). I alle studiene var MACE sterkt påvirket av reintervensjon. Det er imidlertid verdt å merke seg at effekten er noe modifisert i forhold til effektmålet reintervensjon. Som det diskuteres senere (kapittel 6) er kombinasjon av endepunkt som domineres av en enkeltfaktor og som kan maskere ulike retninger på effekt misvisende fordi det gis inntrykk av effekt på viktige kliniske hendelser.

## Beta brakyterapi MACE 8-12 mnd



## Gamma brakyterapi MACE 1 og 5 år

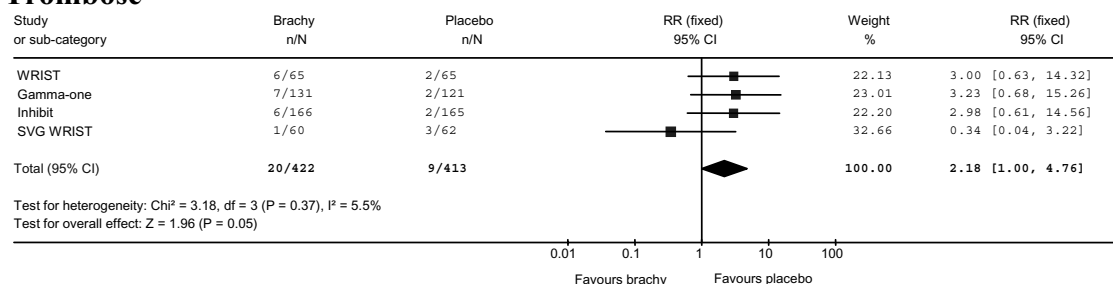


Figur 5: Metaanalyser av studier som har vurdert beta- og gamma brakyterapi for det kombinerte endepunktet MACE (død, hjerteinfarkt og reintervensjon). Resultatene er vist for oppfølging i 8-12 måneder i betastudiene og henholdsvis 1 år og 5 år i gammastudiene. Resultatene er kombinert med "random effect model" som tar hensyn til at det kan være ulikheter (heterogenitet) mellom studiene, selv om det ikke var indikasjon for dette i heterogenitetstestene. Kombinasjon av resultatene viser at beta og gamma brakyterapi gir færre tilfeller av MACE sammenlignet med placebobehandling.

## Komplikasjoner

Tre randomiserte kontrollerte studier som rapporterte data for sentrombose fant en ikke-signifikant økning i risiko for sentrombose i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen (11,13,15,30,32), mens én studie fant redusert risiko i intervensjonsgruppen (9) (fig 6). Samlet var det en doblett risiko for sentrombose i intervensjonsgruppen RR 2,18 (95 % KI 1,00-5,33),  $p = 0,05$  (fig 6). Bruk av tiklopidin eller klopidogrel varierte noe i disse studiene, men de fleste pasientene fikk 1-2 måneders behandling. I SVG-WRIST studien ble regimet endret etter inklusjon av 71 % av pasientene, slik at 29 % av de inkluderte fikk 6 istedenfor 1 måneders behandling med tiklopidin. Risiko for sentrombose ble også analysert i en review av kontrollerte studier og pasientserier, men her er det ikke benyttet komplette pasientpopulasjoner fra de opprinnelige studiene, og det er uklart hva som er grunnlag for seleksjon (38). En større pasientserie gjennomført i Europa og med lengre behandling med platehemmere ser ikke ut til å ha observert de samme problemene med sentrombose som i de tidlige studiene (18).

## Trombose



Figur 6: Metaanalyse av studier som har rapportert sentrombose med oppfølging i 9-12 måneder. Sammenstilling av resultatene fra disse studiene viser økt risiko for sentrombose for pasienter behandlet med brakyterapi

## Resultater fra pasientserier og subgruppeanalyser

Evidensnivået for pasientserier og subgruppeanalyser er lavere enn for RCT'er. Flere pasientserier sammenlignet sine resultater med historiske kontroller fra andre pasientserier. Grunlaget for å inkludere slike studier er at de omhandler problemstillinger som ikke er eller vil bli evaluert i en RCT. Ingen av studiene har hatt statistisk styrke til å analysere effekter i undergrupper.

**Diabetes:** Ingen RCT har studert betydningen av diabetes, men pasienter med diabetes er inkludert i alle studiene. Effekten av brakyterapi ble også analysert i en registerstudie (RENO). Resultatene fra disse studiene tyder på at brakyterapi er en effektiv behandling for restenose hos pasienter med diabetes (18,20,24,33).

**Nyresvikt:** En samleanalyse av pasienter med nyresvikt inkludert i flere gamma og beta studier indikerer at behandling med beta brakyterapi kan ha gunstig effekt ved behandling av denne pasientgruppen (39). Studien er imidlertid mangelfull og sammenligner kun resultater for pasienter med og uten nyresvikt behandlet med brakyterapi, og utelukket placebo-gruppene fra analysene.

**Alder:** En samleanalyse av flere gamma- og betastudier har analysert effekt i forhold til alder (40). Denne analysen fant at brakyterapi reduserte antall reintervensjoner og tilfeller av MACE i alle aldersgrupper. De eldste pasientene (over 75 år) hadde færre tilfeller av MACE sammenholdt med yngre (< 55 år). Restenoseraten var imidlertid den samme i alle aldersgrupper, og det er mulig at forskjellen i reintervensjon kan forklares med at man valgte ikke å behandle de eldste pasientene på nytt.

**Koronararteriens diameter:** Ingen RCT var designet for å analysere denne problemstillingen, men flere subgruppeanalyser er presentert fra inkluderte RCT'er. Grunlaget for analysene er mangelfullt og resultatene fra studiene er ikke entydige (10,15,31).

**Koronarlesjonens lengde:** Ingen RCT var designet for denne problemstillingen, men flere subanalyser er presentert. Grunnlaget for analysene er tynt, og resultatene fra studiene er ikke entydige (18,31).

**In-stent restenose eller primær (de novo) stenose:** Bare én dosestudie (RCT) har undersøkt behandlingen av ikke-stentede kar, men manglet en placebogruppe (14). Grunnlaget er derfor ikke egnet for konklusjoner om behandling av de novo lesjoner.

**Koronare bypassgraft:** En RCT med 120 inkluderte pasienter vurderte brakyterapi i venegraft. Studien viste halvering av MACE og TVR sammenlignet med placebo (9). Ingen har studert arterielle bypassgraft eller IMA. Det er også rapportert subgruppeanalyser for pasienter med venegraft fra to av de inkluderte RCT'er. Grunnlaget for disse analysene er tynt og resultatene usikre (10,13).

### **Prosedyren**

**Stentplassering:** Flere studier rapporterte tidlig at plassering av stent ved samme prosedyre som brakyterapi gav flere trombotiske okklusjoner. Derfor har flere av de inkluderte studiene rapportert dette separat. PREVENT-studien publiserte okklusjon hos 3,3 % versus 14% ved henholdsvis behandling med ballong alene og ny stent (8). INHIBIT-studien viste at ny stent ga økt MACE- risiko til x 1,87 (15). BRIE-studien viste at kantstenosen var hyppigere hvis det var lagt inn stent (36). START-studien rapporterte at atrektomi og laser ikke påvirket faren for restenose, men oppgir ikke hvor utbredt denne intervensjonen var (33).

**Kant-stenose:** Flere subanalyser og pasientserier har vist at dersom ikke hele området som ble behandlet med ballong eller stent ble strålebehandlet, kom det hyppigere ny stenose i ytterkantene av behandlingsområdet (29,34,36,80).

### **Platehemmere**

Behandling med platehemmere varierte i studiene, men ingen studier har analysert betydningen av behandlingstiden direkte. Dokumentasjonen og analysene er basert på pasientserier som har sammenlignet sine resultater med historiske kontroller fra andre studier. Grunnlaget for analysene er tynt, og flere parametere enn de som er analysert kan ha medvirket til gunstig effekt (lavere MACE) (12,13,16,17).

## 3.2 Diskusjon

Studiene som er inkludert i denne rapporten har evaluert brakyterapi for behandling av restenose. Resultatene fra disse studiene viser at brakyterapi med gamma- eller betastråler kan redusere antall reintervensjoner. Dokumentasjonen er god for behandling av in-stent restenose. Utover dette er det mangelfull dokumentasjon for en rekke bruksområder. Forutsetningen er at man behandler in-stent restenose i native kar eller venegraft. Dokumentasjonen for behandling av førstegangs stenoser eller restenoser uten stent er mangelfull.

Det foreligger ingen RCT som har sammenlignet beta- og gamma brakyterapi. Resultatene fra denne gjennomgangen gir ingen indikasjon for effektforskjell. Dette var også konklusjonene i en tilsvarende analyse (41).

Det kan reises spørsmål om metodebruken i mange av disse studiene, og da spesielt bruk av stent i stent. Dette kan ha medvirket til økt risiko for trombose og død. FDA advarer mot bruk av stent i stent fordi dette øker risiko for sentrombose. Metodebruken i studiene fra USA skiller seg vesentlig fra europeisk praksis ved at det i USA på denne tiden ble hyppig brukt "debulking device", dvs. fjerning av plakk med roterende blader, laser og annet aterektomiutstyr. Erfaringene fra amerikanske studier kan derfor ikke uten videre overføres til europeisk praksis, selv om én amerikansk publikasjon har fokusert på dette og konkludert at det ikke hadde noen betydning om debulking ble utført. Kun én randomisert studie er gjennomført ved europeiske sykehus (14), i tillegg foreligger det data fra et større europeisk register basert på beta brakyterapi (18). Den store dominansen av amerikanske studier og samtidig den forskjellige prosedyrepraksis i USA på denne tiden, er et betydelig ankepunkt til fremlagte data.

Brakyterapi studiene ble gjennomført på et tidspunkt (1997-2000) da praksisen var mindre bruk av platehemmere og kortere behandlingstid enn det som er blitt vanlig i senere studier og etter hvert i klinisk praksis. Bruken av acetylsalisylsyre var i samsvar med det som er praktisert senere, men pasientene ble gitt tiklopidin eller klopidogrel for en kortere periode. Dette er en variabel som kan ha betydning for risiko for sentrombose og død. Studiene viste da også at dersom behandlingstiden for klopidogrel økte til 6 eller 12 måneder, ble det færre senokklusjoner.

Det er et vesentlig forbehold ved brakyterapi, og det er om behandlingen medfører økt risiko for død. De foreliggende studiene er små og har ikke statistisk styrke til å vise forskjeller i risiko for død, og det er heller ikke tilstrekkelig styrke til å vise slike forskjeller i metaanalysen. For å kunne analysere mulige forskjeller i dødelighet er det nødvendig med store studier, men det er lite sannsynlig at nye studier vil bli iverksatt. Beta brakyterapi –studiene er kun fulgt i 8-12 måneder, og videre oppfølgingsdata fra disse studiene kan bidra til bedre å belyse eventuelle effekter på dødelighet.



### 3.3 Konklusjon

Litteraturgjennomgangen viser at restenose kan reduseres betydelig med brakyterapi, både med beta- og gammastråling. Forutsetningen for god effekt var tilstrekkelig høy stråledose og at hele området som ble behandlet med ballong også ble behandlet med stråling. Det er dokumentert effekt ved behandling av in-stent restenose både i native koronarkar og i bypass venegraft. Det er publisert flere analyser på undergrupper av pasienter, men disse er beheftet med betydelig svakheter og ikke egnet for å trekke konklusjoner.

Det finnes begrenset og sprikende dokumentasjon for behandling av de novo lesjoner.

Det er bekymring knyttet til forsinket tildekking med endotel og dermed økt fare for okklusjon på et sent tidspunkt. Det er relativt godt dokumentert at man ikke bør utføre brakyterapi dersom det er plassert en ny stent ved samme prosedyre pga. faren for senokklusjon. En kombinert behandling med platehemmerne acetylsalisylsyre og klopidogrel i 6 måneder synes nødvendig, muligens lengre behandlingstid.

Det er et åpent spørsmål om øket risiko for død, og metaanalyse av de studier som er gjennomført gir ikke svar på dette. Det samlede estimat for beta- og gammastudiene viser at dette er en mulig risiko som ikke kan utelukkes.

## 4 Stenter med medikament

Dokumentasjonsgrunnlaget for medikamentavgivende stenter er publikasjoner og konferansepresentasjoner fra 13 placebokontrollerte RCT`er som har sammenlignet kliniske effekter ved medikamentavgivende stenter med metallstenter (tabell 4 og 5), samt ni publikasjoner fra pasientserier. De inkluderte studiene har vurdert nesten 8 000 pasienter. Vel 5 000 av disse pasientene inngår i randomiserte studier. Av de to hovedgruppene medikamenter er ca. 5 000 pasienter behandlet med taxolderivat (paclitaxel, 7-hexanoyltaxol ) og ca. 2 000 med rapamycin (sirolimus, everolimus, tacrolimus). Det er redegjort for studiene og resultatene i evidensstabellene fra hver studie (vedlegg 4).

Seks RCT`er (42-47) samt to pasientserier (48,49) har vurdert stenter med paclitaxel (tabell 3). I TAXUS-studiene er paclitaxel koblet til metallstenten via en polymer, i motsetning til ASPECT, DELIVER og ELUTES studiene der paclitaxel var koblet direkte til metallstenten. En RCT (SCORE) og tre pasientserier (50-52) har vurdert 7-hexanoyltaxol, SCORE-studien ble ikke fullført pga høye MACE-rater (se under) (64).

Fire RCT`er (53-56) og fire pasientserier (57-63) har vurdert stenter med sirolimus (tabell 4). Videre foreligger det upubliserte resultater fra to RCT`er som har vurdert everolimus (66,67), og tre upubliserte pasientserier som har vurdert tacrolimus (tabell 4).

De inkluderte studiene har benyttet flere ulike stenttyper, men stentdesign var ikke vesentlig forskjellig. Alle stentene var ballongekspanderende stålstenter. Det fremgår av tabell 3 og 4 hvilke stenter som ble benyttet i de ulike studiene.

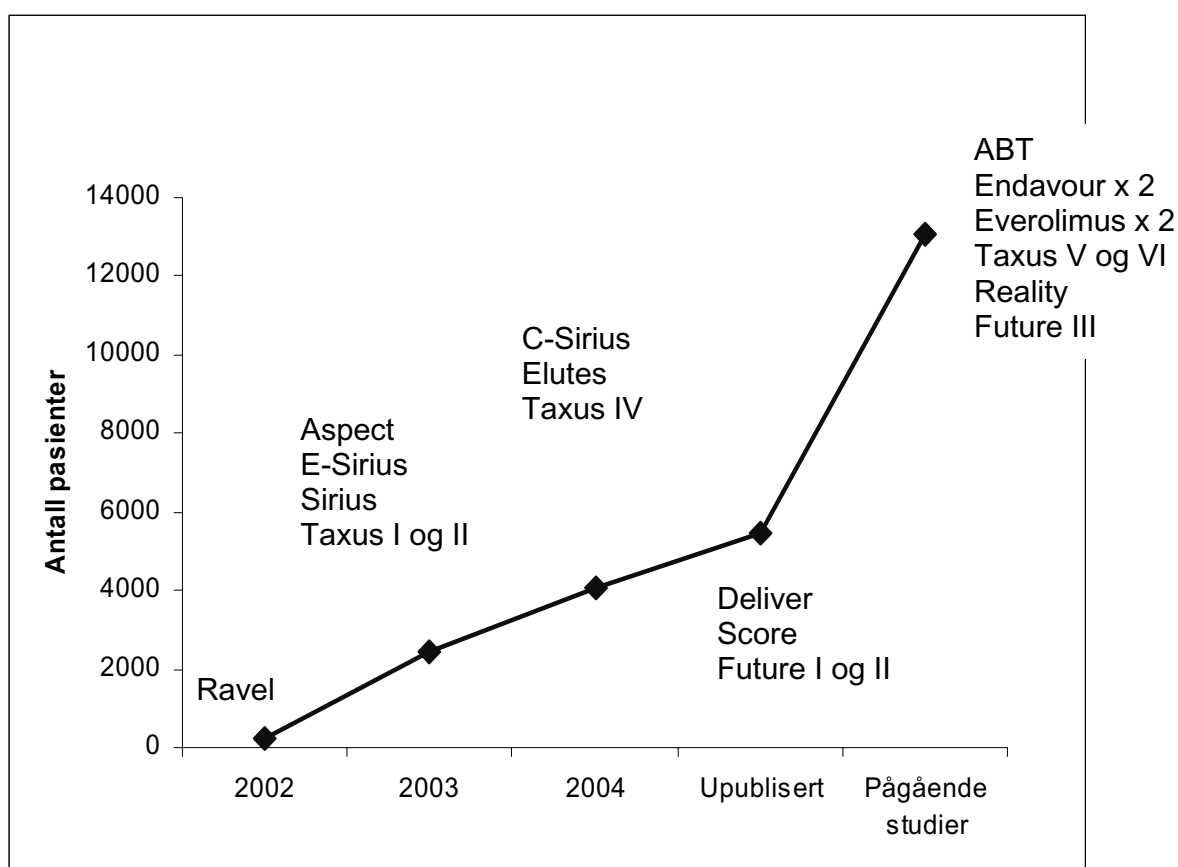
De fleste studiene har sammenlignet bruk av medikamentavgivende stenter i native koronarkar som ikke tidligere har vært behandlet (de novo lesjoner). Man har valgt ut lesjoner som er enkle å behandle, dvs. korte lesjoner (<15 mm) i store koronararterier (>2,8 mm diameter), uten for mye svinger og med lav grad av kalkavleiringer. Synlige tromber har vært eksklusjonsgrunn, likedan nylig gjennomgått hjerteinfarkt. Tre små pasientserier har sett på in-stent restenose (48,58,61). En pasientserie med 186 pasienter har vurdert behandling ved ST-elevasjons hjerteinfarkt med sirolimus stent (59,60). Fire randomiserte studier har fokusert på lengre lesjoner (15-32 mm) og/eller mindre koronararterier (2,5-3,0 mm) (47,53,55,56). Seks studier har publisert eller presentert subgruppeanalyse på diabetes (42,44,47,53,54,55). Stenting over sidegrener har vært analysert i en subgruppe fra en RCT (53). Det er redegjort for detaljer for hver enkelt studie i evidensstabellene (vedlegg 4).

De største studiene har også valgt å dekke stentene med stoffer (polymerer) som kan holde på det aktive medikamentet. Bruk av polymerer som koblingsmedium kan gi bedre kontroll med bundet medikamentdose, frisettingsrate og varighet av

medikamentfrisetting. I tillegg kan valg av polymer også medvirke til at stentene er mer eller mindre biokompatible. Cypher Sirolimus stenten frigir 80 % av medikamentet i løpet av 30 dager. TAXUS har utviklet to typer stenter med hurtig eller langsom frisetting av medikament i løpet av en 10-dagers periode. Det er ikke påvist systemisk (i blod) nivå av paclitaxel (44).

Det er ulik lengde på behandlingen med platehemmere i studiene. Der behandlingen er oppgitt, ble alle behandlet med ASA etter prosedyren. Behandlingen med tiklopidin eller klopidogrel var 6 måneder i alle TAXUS studiene, 2-3 måneder i SIROLIMUS-studiene, og for det meste 1 måned i de andre (tabell 3).

Arbeidet med denne rapporten ble påbegynt høsten 2002, da det kun var publisert én RCT (53). Det var da aktuelt å inkludere pasientserier, etter hvert er det kommet resultater fra 12 RCT som er inkludert i rapporten. Videre pågår det en rekke RCT med ulike medikamentavgivende stenter. Figur 7 viser en oversikt over publiserte, upubliserte og pågående RCT'er som har sammenlignet medikamentavgivende stenter med konvensjonelle metallstenter.



Figur 7: Oversikt over publiserte, pågående og planlagte randomiserte kliniske studier som sammenligner medikamentavgivende stenter med metallstenter. Antall pasienter inkludert i forhold til publikasjoner, upubliserte og pågående studier.

## Pacitaxel, Taxol

Studie	Design	Inklusjonstid	Stent	Platehemmere	Sponsor	Indikasjon	DES N	BMS N	Vurdering	Status
ASPECT Asia (46)	RCT <sup>3,4,5</sup>	2000-01	Supra-G /pacitaxel	ASA T / K: 1-6 mnd Cilostatol: 37 pasienter	Cook	symptomatiske pasienter	118	59	1+	
DELIVER I USA (45)	RCT	Ikke oppgitt	ML Penta /pacitaxel	Ikke oppgitt	Guidant	de novo lesjon	552	519	1+	
ELUTES (43)	RCT <sup>1,2,3,4,5</sup>	2000-01	V-flex Paclitaxel	ASA: 3 mnd C: 3 mnd	Cook	192 pasienter	153	39	1++	CE-godkjent 9/02
TAXUS I Tyskland (44)	RCT <sup>3,4,5</sup>	2000-01	NIR / Paclitaxel	ASA: 12 mnd K: 6 mnd	Boston Scientific	de novo lesjon	31	30	1+	CE-godkjent 03
TAXUS II Flere land (42)	RCT <sup>3,4</sup>	2001	NIR/ Paclitaxel	ASA T / K: 6 mnd	Boston Scientific	de novo lesjon	266	270	1+	Canada 03 FDA anbefalt godkjenn ing 03
TAXUS IV USA (47)	RCT <sup>1,2,3,4,5</sup>	2002	Express Paclitaxel	ASA K: 6 mnd	Boston Scientific	de novo lesjon	662	652	1++	
SCORE (64)	RCT	2000-01	Quanam/ Taxol	ASA K: 12 mnd DES / 1 mnd BMS		de novo lesjon	66	56	1+	stoppet
TAXUS III (48)	Pasientserie	2001	NIR / Paclitaxel	ASA: 6 mnd K: 6 mnd	Boston Scientific	In-stent restenose	28		3+	
DELIVER II (49)	Pasientserie		ML Penta Paclitaxel	Ikke oppgitt	Guidant	de novo eller restenose lesjon	1533		3+	
QP2 (50-52)	Tre pasientserier	1999-01	Quanam /taxol	ASA T / K: 1-6 mnd		de novo lesjon eller in-stent restenose	20 / 15 / 32		3+	stoppet

Tabell 4. Oversikt over inkluderte studier for paclitaxel og taxol baserte stenter. <sup>1</sup> metode for allokering beskrevet, <sup>2</sup> metode for skjult fordeling av pasienter beskrevet, <sup>3</sup> blindet intervensjon, <sup>4</sup> blindet vurdering av utfall, <sup>5</sup> ITT analyse av kliniske data, ASA: acetylsalisylsyre (gitt ubegrenset om ikke periode oppgitt) T: tiklipodin, K: Klopidogrel

## Rapamycin analoger

Studie	Design	Inkl tid	Stent	Platehemmere	Sponsor	Populasjon	DES	BMS	Vurdering	Status
RAVEL Multicenter (53)	RCT <sup>1,2,3,4,5</sup>	2000-01	Bx velocity / sirolimus	ASA K: 3 mnd	Cordis J&J	de novo lesjon	120	118	1++	
SIRIUS Multisenter USA (54)	RCT <sup>1,2,3,4,5</sup>	2001	Bx velocity /sirolimus	ASA K: 3 mnd	Cordis J&J	de novo lesjon	533	525	1++	CE- godkjent 4/02 FDA 03
E-SIRIUS Europa (56)	RCT <sup>1,2,3,4,5</sup>	2001-02	Bx velocity /sirolimus	ASA K: 2 mnd	Cordis J&J	de novo lesjon	175	177	1++	
C-SIRIUS Canada (55)	RCT <sup>1,2,3,4,5</sup>	2001-02	Bx velocity /sirolimus	ASA K: 2 mnd	Cordis J&J	de novo lesjon	50	50	1++	
FUTURE I (66)	RCT	Ikke oppgitt	Champion / Everolimus	Ikke oppgitt	Guidant	de novo lesjon	27	15	1+	
FUTURE II (67)	RCT	Ikke oppgitt	Champion / Everolimus	Ikke oppgitt	Guidant	de novo lesjon	21	43	1+	
FIM (57,62,63)	Pasientserie	2001	Bx velocity /sirolimus	ASA K: 2 mnd	Cordis J&J	de novo lesjon	25		3+	
Sirolimus-AMI (59,60)	Pasientserie	2002	Bx velocity /sirolimus	ASA K: 2-6 mnd	Cordis J&J	AMI	186		2+	
Sirolimus (61)	Pasientserie	2001	Bx velocity /sirolimus	ASA K: 2 mnd	Cordis J&J	in-stent restenose	25		3+	
Sirolimus (58)	Pasientserie	2001	Bx velocity /sirolimus	ASA K: 2 mnd	Cordis J&J	in-stent restenose	16		3+	
PRESENT I og II TCT 03	Pasientserie	Ikke oppgitt	FlexMaster / Tacrolimus	Ikke oppgitt	Abbot	de novo lesjon	22 / 30		3+	Stoppet
EVIDENT TCT 03	Pasientserie	Ikke oppgitt	FlexMaster / Tacrolimus	Ikke oppgitt	Jomed	de novo lesjon	20		3+	Stoppet

Tabell 5: oversikt over de inkluderte studier for medikamentavgivende stenter. <sup>1</sup> metode for allokering beskrevet, <sup>2</sup> metode for skjult fordeling av pasienter beskrevet, <sup>3</sup> blindet intervensjon, <sup>4</sup> blindet vurdering av utfall, <sup>5</sup> ITT analyse av kliniske data, ASA: acetylsalisylsyre (gitt ubegrenset om ikke periode oppgitt) T: tiklipodin, K: Klopidoget

## 4.1 Kliniske effekter

### Mortalitet

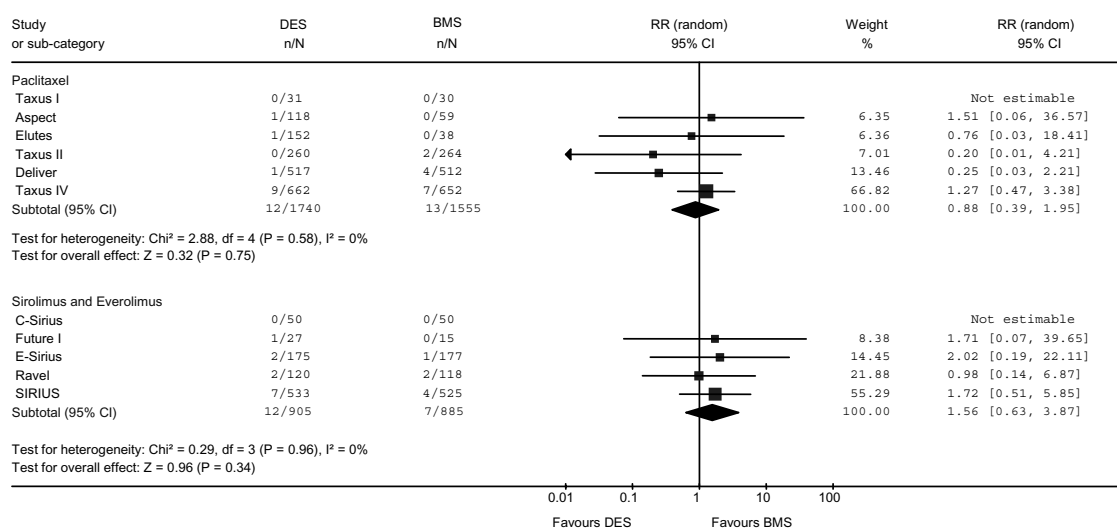
Det er lav dødelighet ved PCI og ingen av studiene har hatt statistisk styrke til å vise eventuelle forskjeller i død. Det er også ulik rapportering av død i disse studiene. Rapamycinstudiene har rapportert total dødelighet, mens de tre store paclitaxelstudiene kun har rapportert hjertedød (42,45,47).

Ved sammenstilling av resultatene var det ingen signifikant forskjell i risiko for død verken for studiene individuelt eller det kombinerte estimat (fig 8). Sammenstilling av resultater for paclitaxel-studiene viste ingen signifikant forskjell i hjertedød for pasienter behandlet med medikamentavgivende stenter (1.4%) versus metallstenter (1.7%) etter 2 års oppfølging RR 0,83 (0,41-1,63). I rapamycinstudiene var alle dødsfall registrert uavhengig av årsak. Det var ingen signifikant effekt på død etter 1 og 2 års oppfølging. Etter 2-3 års oppfølging var 3,1 % døde blant pasienter behandlet med medikamentavgivende stenter og 2,2 % blant pasienter som fikk vanlig metallstent, relativ risiko 1,39 (0,75-2,58). Figur 8 viser metaanalyser med de individuelle resultater og det kombinerte effektestimater for paclitaxel og rapamycin studier, både ved oppfølging etter 9-12 måneder og etter 2 år.

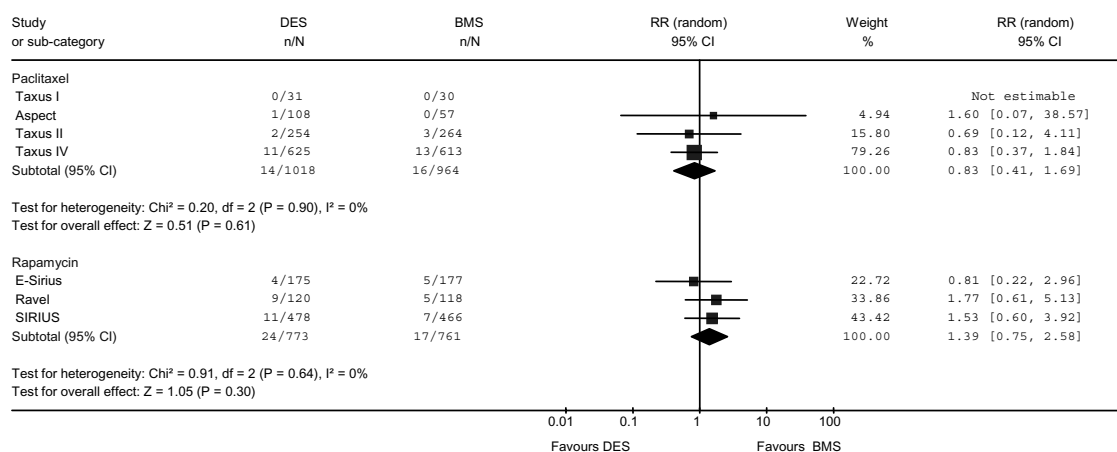
I overkant av 5 000 pasienter er fulgt i ett år og noe over 3 000 pasienter har vært fulgt i 2 år. Til tross for dette tilsynelatende store antall pasienter er manglende rapportering av total død i de store paclitaxel studiene til hinder for en overordnet sammenstilling av resultatene fra disse studiene. Som nevnt tidligere (kap 3.1) vil det være nødvendig med nærmere 1 400 pasienter i hver gruppe i en enkelt studie for å kunne vise en forskjell i dødelighet på 50 % eller mer. Det er derfor ikke tilstrekkelig antall pasienter for å konkludere om effekter på dødelighet i denne metaanalysen, og usikkert hvordan medikamentavgivende stenter påvirker total død.

Fastsettelse av dødsårsak innebærer analyse av de underliggende årsaksforhold og vil være gjenstand for subjektive vurderinger. I studier som er dårlig blindet eller har mangelfull oppfølging vil slike forhold kunne bidra til skjevhet i vurderingene. I TAXUS-II og IV er den kliniske komiteen blindet for gruppetilhørighet (42,47), mens vi ikke har informasjon om fastsettelse av dødsårsak i DELIVER- studien var blindet (45).

## Mortalitet 9-12 mnd



## Mortalitet 2-3 år



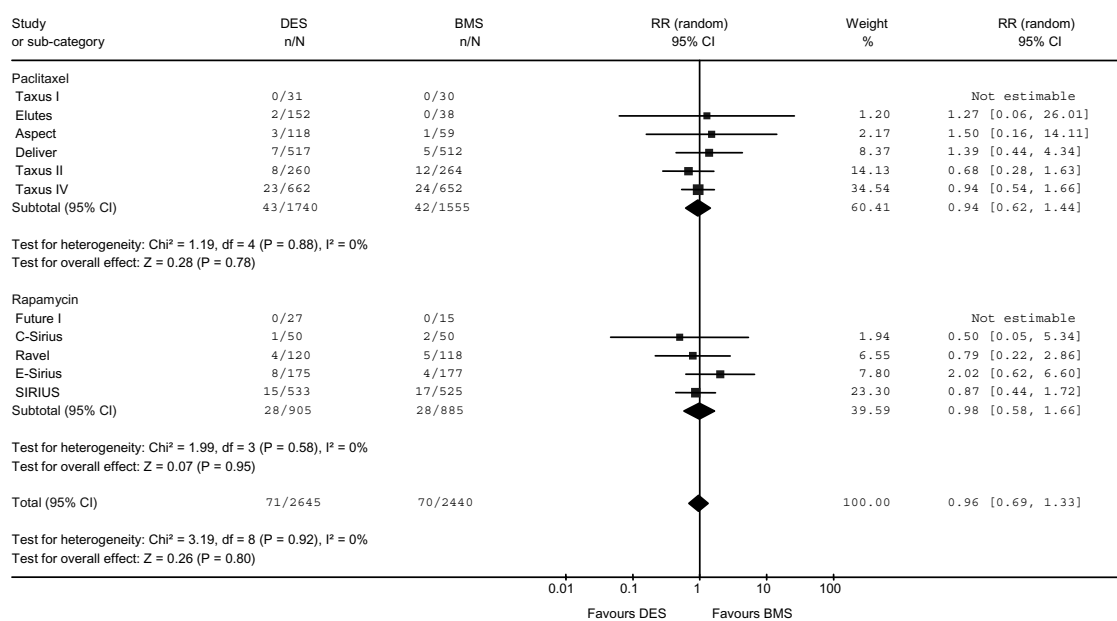
Figur 8: Metaanalyser av henholdsvis paclitaxel- og rapamycinstudier for endepunktet død. I studiene er dette rapportert som total død (Sirius, E- og C-Sirius, Ravel, Taxus I, Aspect, Elutes) eller hjertedød (Taxus II, IV og Deliver). Resultatene er vist for oppfølging etter 9-12 mnd og 2-3 år. Resultatene er kombinert med "random effect model" som tar hensyn til at det kan være ulikheter (heterogenitet) mellom studiene, selv om det ikke var indikasjon for dette i heterogenitetstestene. DES: medikamentavgivende stenter, BMS metallstenter. Kombinasjon av resultatene fra disse studiene ga ikke grunnlag for konklusjoner om dødelighet.

## Hjerteinfarkt

Hjerteinfarkt er rapportert som ST-elevasjonsinfarkt med EKG forandringer eller NSTEMI. Begge hendelser er registrert i disse studiene, og her slått sammen til ett endepunkt.

Resultatene fra metaanalysen viser ingen signifikante forskjeller i hjerteinfarkt for pasienter behandlet med medikamentavgivende stenter, verken for paclitaxel eller rapamycinavgivende stenter. Ved oppfølging etter 9-12 måneder var RR 0,96 (0,69-1,33) kombinert for paclitaxel- og rapamycinstudiene (fig 9). Det var registrert 71 hjerteinfarkt blant de 2 645 pasienter som fikk medikamentavgivende stent sammenlignet med 70 hjerteinfarkt blant 2440 pasienter som fikk metallstent. Grunnet for å konkludere om effekt på hjerteinfarkt er godt både fordi studiene rapporterer dette på en sammenlignbar måte slik at resultatene fra alle studiene kan legges til grunn i analysen, og fordi det totalt sett er tilstrekkelige hendelser. Det var ingen indikasjon for at risiko for hjerteinfarkt var endret i de studiene som har publisert 2-3 års oppfølgingsdata (RR 0,94, 95 % KI 0,68-1,29).

### Hjerteinfarkt 9-12 mnd



Figur 9: Metaanalyser av henholdsvis paclitaxel- og rapamycinstudier for hjerteinfarkt. Resultatene er kombinert for oppfølging etter 9-12 mnd. Resultatene er kombinert med "random effect model" som tar hensyn til at det kan være ulikheter (heterogenitet) mellom studiene, selv om det ikke var indikasjon for dette i heterogenitetstestene. DES: medikamentavgivende stenter, BMS metallstenter. Kombinasjon av resultatene fra de individuelle studiene viste ingen effekt av medikamentavgivende stenter på hjerteinfarkt sammenlignet med BMS.

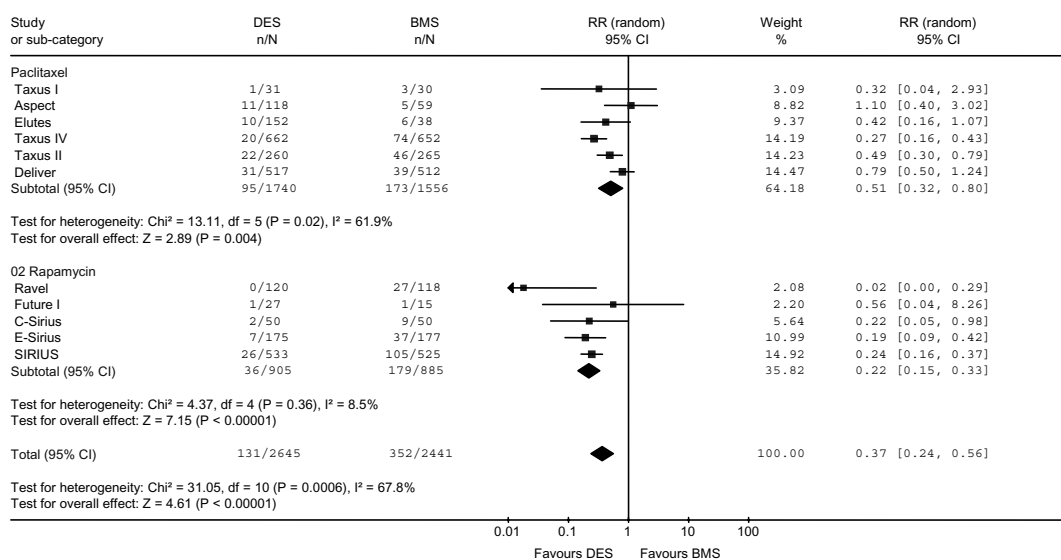


## Reintervensjon

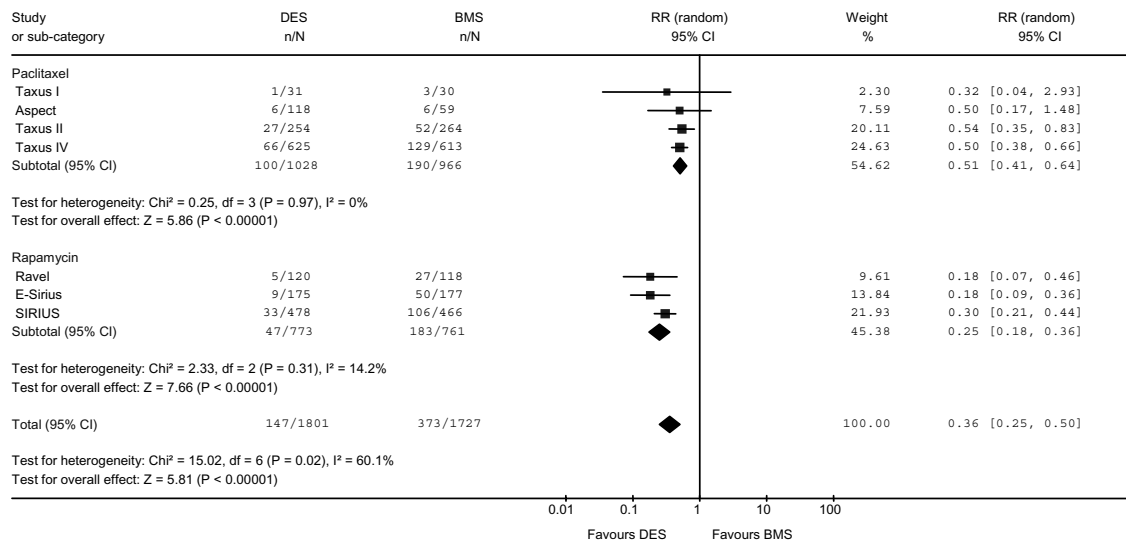
Reintervensjon er en ny PCI eller bypass etter en primær PCI som følge av ny forsnævring i koronarkaret (restenose). Reintervensjoner er rapportert for restenose i stenten, i lesjonen (TLR) eller i hele det behandlede koronarkaret (TVR). Ideelt sett gjøres en reintervensjon pga kliniske symptomer. I studiene gjøres det en angiografisk undersøkelse 6-8 mnd etter brakyterapi-behandlingen, og det har vært kritisert at denne undersøkelsen kan påvirke beslutningen om reintervensjon. Det er utformet en definisjon for å klassifisere hva som er en klinisk begrunnet reintervensjon (vedlegg 1 endepunkter).

Både paclitaxel- og rapamycinstudiene viste god effekt på reintervensjon for pasienter behandlet med medikamentavgivende stenter (fig 10). Det er imidlertid betydelig variasjon mellom studiene og da spesielt for reintervensjonsratene i kontrollgruppen. I paclitaxelstudiene var reintervensjonsratene 5,9 % etter ett år for pasienter behandlet med medikamentavgivende stenter og 12 % for pasienter i kontrollgruppen (42,43,44,45,46,47). I rapamycinstudiene var reintervensjonsratene etter ett år for medikamentavgivende stenter 4 % sammenlignet med 20 % i kontrollgruppen (53-56,69). Pasientene i paclitaxelstudiene hadde kortere lesjoner og lesjoner i større kar sammenlignet med pasientene i rapamycinstudiene. Metaanalyse av disse studiene viste en risikoreduksjon RR 0,49 (95 % KI 0,345-0,72) for paclitaxelstenter og RR 0,22 (95 % KI 0,15-0,33) for rapamycinstenter etter 1 års oppfølging. Oppfølging etter to og tre år viser at medikamentavgivende stenter har god og vedvarende effekt for å forbygge restenose og redusere antall reintervensjoner. Reintervensjonsratene for pasienter behandlet med medikamentavgivende stenter var etter minst 2 års oppfølging 8,2 % sammenlignet med 22 % for pasienter behandlet med metallstenter RR 0,36 (95 % KI 0,25-0,50) (fig 10).

## Reintervensjon 9-12 mnd



## Reintervensjon 2-3 år



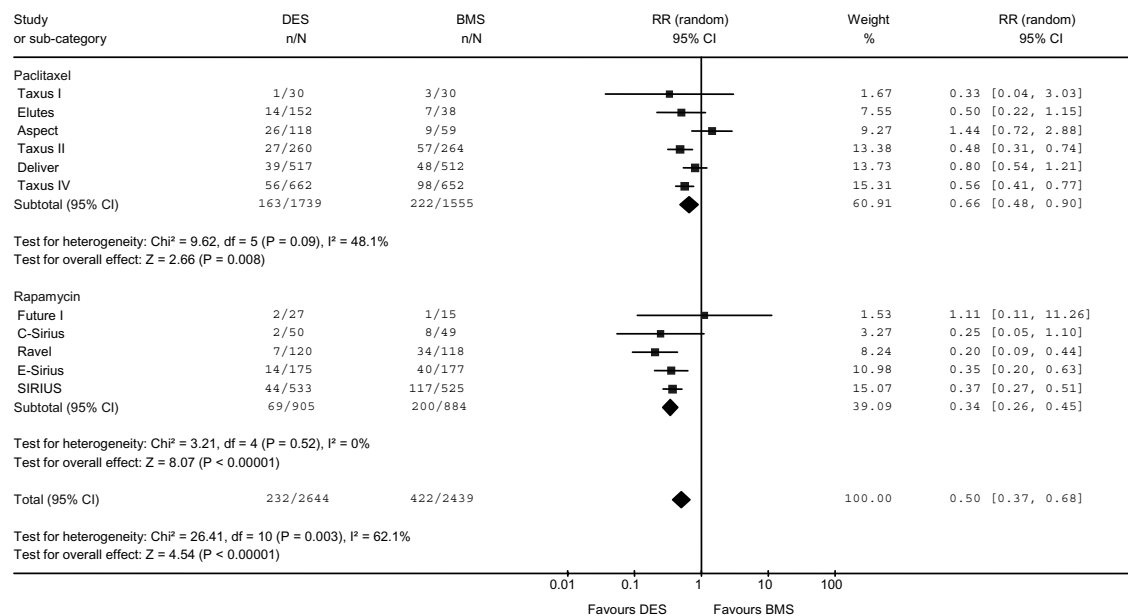
Figur 10: Metaanalyser av henholdsvis paclitaxel- og rapamycinstudier for reintervensjon. Reintervensjon er angitt som TVR eller TLR. Resultatene er kombinert for oppfølging etter 9-12 mnd og 2-3 år. Resultatene er kombinert med "random effect model" som tar hensyn til at det kan være ulikheter (heterogenitet) mellom studiene, bortsett fra i paclitaxelstudiene ved 9-12 mnd oppfølging var det ingen indikasjon for dette i heterogenitetstestene. DES: medikamentavgivende stenter, BMS: metallstenter. Kombinasjon av resultater fra disse studiene viste at medikamentavgivende stenter reduserte antall reintervensjoner sammenlignet med metallstenter.

### Kombinert endepunkt MACE

Kombinasjon av de individuelle endepunktene kan gi bedre statistisk styrke til å vise signifikante forskjeller. Samtidig kan bruk av kombinerte endepunkt maskere ulike retninger på effekt og domineres av en stor enkeltfaktor. I disse studiene var MACE kombinasjon av død, hjerteinfarkt og reintervensjon.

Resultatene fra studiene individuelt og kombinert viser reduksjon i MACE ved oppfølging etter 6 måneder og 1 år (fig 11). I alle studiene var MACE sterkt påvirket av reintervensjon. Metaanalyse av paclitaxelstudiene viste en reduksjon i MACE på over 40 % ved oppfølging etter 6 og 12 måneder: RR etter 1 år 0,59 (95 % KI 0,48-0,72). Tilsvarende viste rapamycinstudiene reduksjon i MACE på rundt 60 % både etter 9-12 måneder og 2 års oppfølging: RR etter 1 år 0,34 (95 % KI 0,26-0,45) (fig 11). Som det diskuteres senere er kombinasjon av endepunkt som domineres av en enkeltfaktor og som kan maskere ulike retninger på effekt misvisende fordi det gis inntrykk av effekt på viktige kliniske hendelser.

## MACE 9-12 mnd

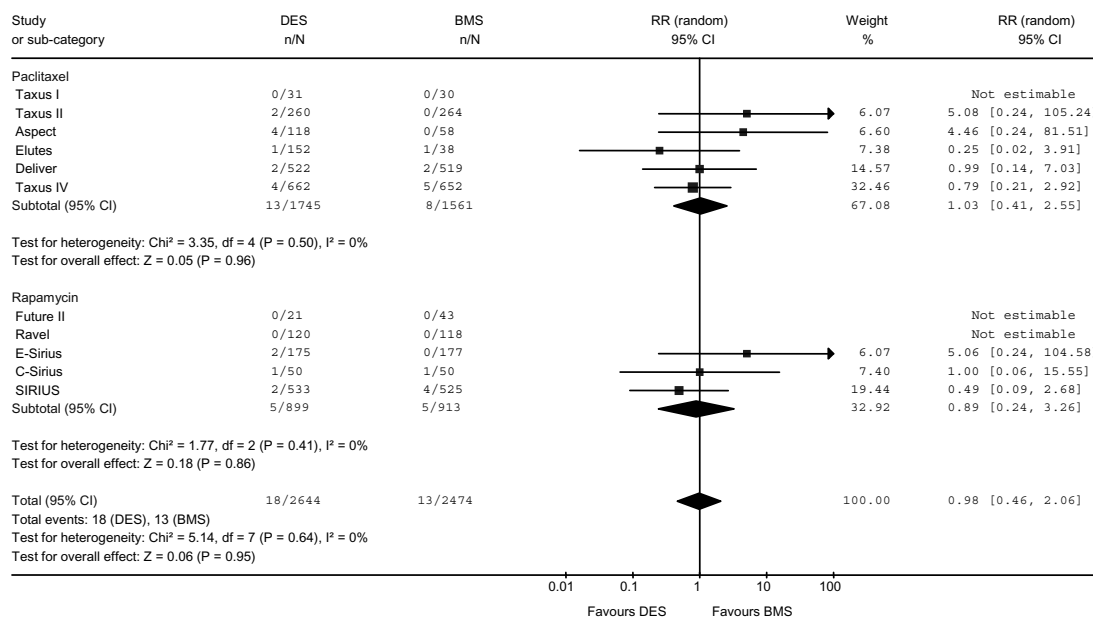


Figur 11: Metaanalyser av henholdsvis paclitaxel- og rapamycinstudier for det kombinerte endepunktet MACE (kombinert endepunkt for død, hjerteinfarkt og reintervensjon). Resultatene er vist for oppfølging etter 9-12 mnd og 2-3 år. Resultatene er kombinert med "random effect model" som tar hensyn til at det kan være ulikheter (heterogenitet) mellom studiene, noe som ble observert i 2-3 års oppfølgingsdata for rapamycinsstudiene. DES: medikamentavgivende stenter, BMS metallstenter. Kombinasjon av resultater fra disse studiene viser at medikamentavgivende stenter reduserer MACE sammenlignet med metallstenter.

## Trombose

Trombose kan rapporteres som akutt, subakutt (innen 30 dager) og sentrombose (utover 30 dager). Det var viktig å avklare risiko for sentrombose for medikamentavgivende stenter på bakgrunn av erfaringene fra intrakoronar brakyterapi der det ble vist økt risiko (Kapittel 3 fig 6). 12 av de randomiserte studiene har rapportert sentrombose etter 6 til 12 måneders oppfølging. Resultatene fra disse studiene viste at det var få tilfeller av trombose i begge grupper og ingen forskjell mellom gruppene (fig 12). For pasienter som fikk medikamentavgivende stenter fikk 0,6 % trombose sammenlignet med 0,5 % i gruppen som fikk metallstent.

## Trombose 6-12 mnd



Figur 12: Metaanalyse av paclitaxel- og rapamycinstudier for trombose. Resultatene er kombinert for oppfølging etter 6 - 12 mnd. Resultatene er kombinert med "random effect model" som tar hensyn til at det kan være ulikheter (heterogenitet) mellom studiene, selv om det ikke var indikasjon for dette i heterogenitetstestene. DES: medikamentavgivende stenter, BMS metallstenter. Kombinasjon av resultater fra disse studiene viste ingen økt risiko for trombose for medikamentavgivende stenter sammenlignet med metallstenter.

## Resultater fra subgruppeanalyser og pasientserier

Evidensnivået for pasientserier og subgruppeanalyser er lavere enn for RCT'er. Subgruppeanalyser var spesifisert på forhånd i SIRIUS (54) og TAXUS IV (47), men ble gjort ved retrospektiv analyse av eksisterende data i øvrige studier (42,55,56). Det er også mangelfullt at rapportering av antall pasienter som utgjør grunnlaget for analysene kun er gitt som et totalt antall og ikke separat for gruppen som medikamentavgivende stenter eller metallstenter. Det er heller ikke presentert demografiske eller kliniske data for pasientene som inngår i subgruppeanalysene.

## Pasienter med diabetes

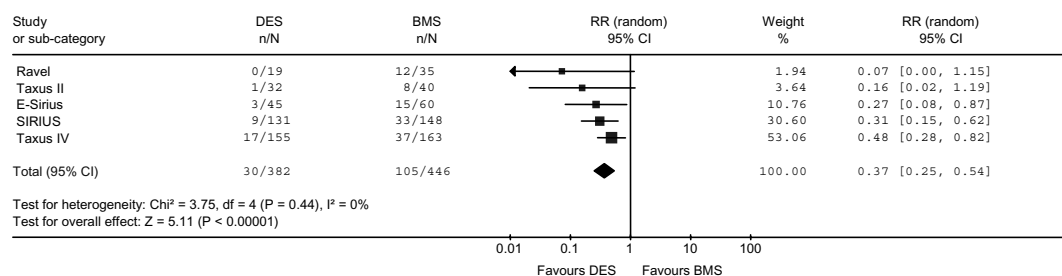
Alle studier, med et unntak (69), har inkludert pasienter med diabetes. Disse utgjorde fra 11-33 % av populasjonen. Seks studier har publisert subgruppeanalyser av pasienter med diabetes (42,44,47,53,54,55,56). Bare to av studiene hadde spesifisert analysene på forhånd (47,54), og hadde et antall inkluderte som kan forsvare analyse av undergrupper.

Resultatene fra disse studiene viste signifikant færre reintervensjoner for pasienter som fikk medikamentavgivende stent sammenlignet med metallstent (fig 13). I

SIRIUS var reintervensjonsratene på 23 % for diabetikere i kontrollgruppen og 6,9 % hos de som fikk sirolimusstent (54). Tilsvarende er det rapportert fra TAXUS IV 70 % reduksjon i reintervensjon for diabetikere som fikk paclitaxelstent (5,2 %) sammenlignet med metallstent (16 %) (47). Tilsvarende resultater er også rapportert for ”post hoc” analyser av diabetikerpopulasjonen i andre studier (53) og TAXUS II (42).

Sammenstilling av resultatene fra disse studiene viser at diabetikere som fikk medikamentavgivende stenter hadde redusert risiko for reintervensjon sammenlignet med diabetikere som fikk metallstent RR 0.38 (95 % KI 0.25-0.56) etter 9-12 måneders oppfølging.

### Reintervensjon pasienter med diabetes



Figur 13 Metaanalyser av studier som har rapportert effekt av medikamentavgivende stenter for pasienter med diabetes. Resultatene er kombinert for oppfølging etter 9 -12 mnd. Resultatene er kombinert med ”random effect model” som tar hensyn til at det kan være ulikheter (heterogenitet) mellom studiene, selv om det ikke var indikasjon for dette i heterogenitetstestene. DES: medikamentavgivende stenter, BMS metallstenter. Sammenstillingen viser at medikamentavgivende stenter har god effekt hos pasienter med diabetes.

### Størrelse på koronarkar

TAXUS IV rapporterte restenoserate for 42 % av de inkluderte pasientene i henhold til diameter på koronarkaret. Forskjellen i restenoserate for paclitaxel- versus metallstent var signifikant for pasienter med restenose i små kar  $<3,0$  mm RR 0,29 (0,16 – 0,52), men ikke for kar  $\geq 3,0$ mm RR 0,43 (0,16-1,16) (47).

SIRIUS-studien stratifiserte på koronarkar med  $<2,75$  mm i diameter, og i denne studien ble det rapportert god effekt både i små og store kar for pasienter som fikk sirolimusstent sammenlignet med metallstent (54). Tilsvarende funn ble også rapportert i RAVEL studien (53), men grunnlaget for subgruppeanalyser i denne studien er svært tynt.

### Lesjonslengde

SIRIUS og TAXUS IV stratifiserte på lesjonslengde, og rapporterte god effekt for korte og lange lesjoner (47,54).

### **Akutt hjerteinfarkt**

En pasientserie med 186 pasienter har rapportert resultater for pasienter behandlet med medikamentavgivende stenter og sammenlignet med en historisk konstruert kontrollgruppe (59, 60). Studien konkluderer med at medikamentavgivende stenter kan gis til pasienter med akutt hjerteinfarkt

### **Studier som er stoppet**

Resultatene fremgår av de vedlagte tabeller for hver enkelt studie (vedlegg 4). SCORE-studien ble stoppet etter inklusjon av 266 av opprinnelig 400 planlagte pasienter, pga økt funn av trombose og dødelighet (3,9 % versus 0 %), samt hjerteinfarkt (21 % versus 2,9 %) for pasienter i taxolstent gruppen sammenlignet med metallstent etter 1 år. Studien benyttet Quanam-taxol stent. Studien er ikke publisert, men presentert på konferanser. I tillegg er det publisert resultater fra tre pasientserier med til sammen 67 pasienter som fikk Quanam-taxol stenten (50-52). Tacrolimus tilsetning hadde ikke den antatte effekt å redusere restenoser (PRESENT I/II, EVIDENT). To pasientserier med til sammen 52 pasienter (EVIDENT I og II) som fikk Jomedstent med tacrolimus ble stoppet pga høy MACE rate (14-32 %). Studiene er ikke publisert, men resultatene er presentert på konferanser.

Det vites ikke hvorvidt negative resultater skyldes manglende effekt av medikamentet, pasientutvalg, stentvalg, redusert tilheling i stentområdet, dose eller supplerende medikamenter. Man kan derfor ikke på grunnlag av fremlagte data avskrive en mulig effekt.

## **4.2 Diskusjon**

Studiene ekspertgruppen har gjennomgått viser at medikamentavgivende stenter kan redusere restenose og reintervensjoner etter en primær PCI. Det er tidligere reist spørsmål om medikamentavgivende stenter utsetter restenoseproblemer mer enn de faktisk løser dem (5). Resultatene fra kontrollerte studier som har oppfølging i 2-3 år viser at effekten ser ut til å vedvare (42,44,46, 47,53,54,56).

Reintervensjon er i flere studier påvirket av det tekniske endepunktet angiografisk restenose, og reflekterer derfor ikke nødvendigvis et klinisk behov for ny intervensjon. Forskjellene mellom studiene kan representere forskjeller i indikasjon for ny intervensjon.

Alle presenterte studier med sirolimus har vist betydelig reduksjon av restenose sammenholdt med tilsvarende stent uten medikament. Dette gjelder også lange lesjoner og små arterier, hos diabetikere og ikke-diabetikere. Pasientseriene viste også gode resultater ved STEMI, ved in-stent restenose og for å holde sidegrener åpne. Et tilsvarende medikament, everolimus, har vist tilsvarende gode resultater i

små serier, men disse data er enda ikke publisert. Derimot oppnådde man ikke positive resultater med tacrolimus. Dette kan bety at medikamenter innen samme gruppe ikke nødvendigvis har samsvarende effekter. En annen mulig tolkning er betydningen av hvordan medikamentet er festet til stenten, idet tacrolimus studiene ikke benyttet tildekking av metallet for å feste medikamentet.

Resultatene spriker når det gjelder taxol-derivatene. Den store paclitaxelstudien (DELIVER I) viste ikke sikker effekt på restenose på relativt enkle, de novo lesjoner i native koronarkar (45). 7-hexanoyltaxol studiene viste også varierende resultater: En studie ble stoppet pga. høy rate med MACE, og én viste gode resultater etter 6 mnd., men restenosen kom etter 12 måneder. Alle TAXUS-studiene viste meget gode resultater på restenose og få komplikasjoner. Det er også lovende resultater på in-stent restenose i en liten serie. Det er uklart hvorfor det er sprik i dataene med taxol, men gode resultater i nyere studier kan muligens tilskrives strenge inklusjonskriterier, høy bruk av GpIIb/IIIa platehemmere under prosedyren, lang behandlingstid (6 mnd) med platehemmeren klopidogrel, dose og medikament frisetting.

Risiko for restenose og ny intervensjon er knyttet til enkelte kliniske og fysiologiske faktorer. Flere studier har fokusert på undergrupper av pasienter for å vurdere nytteforholdet for ulike risikogrupper. Det foreligger data fra subgruppeanalyser av pasienter med diabetes, lange lesjoner og stenose i små kar. Det knytter seg usikkerhet til slike analyser og resultatene fra disse må ikke overvurderes. Ett unntak er metaanalysen som viser at medikamentavgivende stenter reduserer restenose og /eller reintervensjon for pasienter med diabetes. Det mangler imidlertid analyse av data for kliniske endepunkter som død og hjerteinfarkt for disse pasientene.

Medikamentene påvirker ikke bare de glatte muskelcellene, men forsinker også tildekkingen av stenten med endotelceller. Dette førte til økt risiko for hjerteinfarkt og død i de tidligste studiene med taxol (64). Analysene av effekt på dødelighet gir ingen sikre svar på om og eventuelt hvordan medikamentavgivende stenter påvirker død. Man kunne forvente at en teknologi som reduserer behovet for nye intervensjoner også reduserer risiko for alvorlige hendelser.

Det er flere forhold som kan diskuteres. Først av alt er effektmålet død rapportert som total antall dødsfall i rapamycinstudiene og hjertedød i de store paclitaxel studiene (Boston Scientific). Ved sammenstilling av studiene har vi derfor et svakere grunnlag for analysene av effekt på total dødelighet, enn det som kunne vært mulig om paclitaxel-studiene og så hadde rapportert total død. Metodisk kan det påpekes at hjertedød forutsetter fastsettelse av dødsårsak og derfor er gjenstand for en vurdering. I studier som er dårlig blindet eller har mangelfull oppfølging vil slike forhold kunne bidra til skjevhet i vurderingene. For en av studiene som har rapportert hjertedød har vi ingen informasjon om fastsettelse av årsak til død har vært blindet.

Behandling med platehemmere er sentralt ved innsetting av medikamentavgivende stenter, og kan ha medvirket til å redusere problemet med sentrombose (som var et problem i brakyterapi-studiene). FDA gikk høsten 2003 ut med advarsel mot en mulig fare for senokklusjoner forbundet med medikamentavgivende stenter. Etter gjennomgang av rapporterte hendelser ble det konkludert med at det ikke er grunnlag for at medikamentavgivende stenter medfører økt risiko for sentrombose sammenlignet med metallstenter. Dette er i samsvar med metaanalysen i denne rapporten som ikke fant forskjell i risiko for pasienter behandlet med medikamentavgivende stenter og metallstenter. En foreløpig konklusjon er at man behandler alle pasientene med både acetylsalisylsyre og klopidogrel i minimum 6 måneder for å redusere risiko for sentrombose og ASA livslangt.

De medikamentavgivende stenter som er vurdert i disse studiene har brukt et begrenset utvalg metallstenter til sammenligning. Både denne gjennomgangen og andre analyser tyder på at ulike typer stenter i ulik grad trigger prosesser som fører til restenose. Reintervensjonsraten varierte betydelig mellom studiene, og to av paclitaxelstudiene rapporterte særdeles gode resultater for sine metallstenter og ingen eller liten effekt ved kobling av medikament på stenten (45,46). Det finnes et stort utvalg av ulike stenter, men det har vært utenfor mandatet til denne utredningen å vurdere betydningen av ulike stent-design for kliniske effektmål.

Alle de nye studiene med positive resultater er gjennomført av to store selskaper, Cordis og Boston Scientific. Vi har enda ingen resultater fra uavhengige grupper.

### **4.3 Konklusjon**

Litteraturgjennomgangen for medikamentavgivende stenter viser at restenose kan reduseres betydelig med sirolimus festet til BX-velocity stenten og paclitaxel festet til NIR stent og Express stent. Dette gjelder de novo lesjoner i native koronarkar. Effekten er god hos diabetikere, ved lange lesjoner ( $\geq 15$  mm) og ved behandling av små kar ( $\leq 3,0$  mm)

Det er begrenset, men positiv dokumentasjon for effekter ved in-stent restenose, ved stenting over sidegrener og ved STEMI.

Det finnes ikke data for stenoser i bypassgraft. Lesjoner der det var påvist tromber har blitt ekskludert og data mangler.

Dokumentasjonen er ikke tilstrekkelig til å konkludere om effekt på død. Ingen av studiene har vært utformet for å vise effekter på død, og i tillegg har ikke alle studiene rapportert total død. Det er ingen signifikant effekt på død, men lite sannsynlig at på bakgrunn av disse studiene at medikamentavgivende stenter har gunstig effekt på dødelighet. Kombinert behandling med platehemmerne acetylsalisylsyre og klopidogrel i 6 måneder synes nødvendig, muligens lengre behandlingstid.



## 5 Økonomisk evaluering

Økonomisk evaluering har til hensikt å informere beslutningstagere om hvilke valg og prioriteringer som gir størst nytte i forhold til en gitt målsetting som f.eks. å maksimere antall leveår i befolkningen. Hensikten med en økonomisk analyse er således ikke å bidra til reduksjon av helsetjenestens budsjetter.

Det finnes flere hovedtyper økonomisk evaluering. En viktig forskjell mellom dem ligger i måten man måler nytten (effekten) av de aktuelle helsetiltak. Ved *cost-effectiveness-analysen* (CEA) beregner man kostnad per effektenehet (f.eks. kostnad per vunnet leveår eller per unngått reintervensjon) og rangerer de konkurrerende tiltak etter stigende kostnad-effektforhold. Jo lavere kostnaden er per leveår, jo flere leveår oppnås innenfor et gitt budsjett. Man prioriterer – alt annet likt – de tiltak som har den laveste kostnad per nytte-enhet.

Når det gjelder PCI, stenter og brakyterapi, vil behandlingen kunne påvirke så vel dødelighet (d.v.s. livslengde) som sykkelighet i form av symptomer (f.eks. angina pectoris) som sykdomshendelser (for eksempel hjerteinfarkt). I økonomiske analyser av stenter, ville det derfor være ønskelig å ha et mer omfattende effektmål enn leveår. I 1970-årene ble det utviklet et nyttemål – såkalte kvalitetsjusterte leveår – som kan fange opp effekter på så vel livskvalitet som leveår. I engelsk språkbruk kalles nyttemålet Quality Adjusted Life Years - QALYs. I prinsippet er enhver helsegevinst ved medisinske metoder knyttet til livslengde og/eller livskvalitet. Smerte, kvalme, angst eller depresjon kan alle betraktes som aspekter av redusert livskvalitet. QALY-metoden kan således ta hensyn til multiple helseeffekter. Fordi metoden i prinsippet fanger opp pasientenes subjektive vurdering av nytte (engelsk utility), kalles metoden på engelsk for *cost-utility* analyse (CUA).

Fordi de kliniske studiene av stenter og brakyterapi ble designet uten hensyn til verken dødelighet (leveår) eller livskvalitet (QALYs) som effektmål, er det ikke mulig å gjennomføre en fullverdig økonomisk evaluering av disse medisinske metoder. Metodene er likevel tatt i rutinebruk, og det er derfor aktuelt å gjøre analyser av metodenes kostnader og helsegevinster for å kunne gjøre mer informerte beslutninger om bruk av metodene i Norge. I det følgende presenteres to ulike analytiske tilnærminger. Hensikten er å kvantifisere merkostnader og mereffekt av brakyterapi eller medikamentavgivende stenter i forhold til bruk av metallstenter. Analysen gjøres fra helsevesenets perspektiv; dvs. at bare kostnader som faller på helsevesenet er inkludert. Det betyr bl.a. at tapt produksjon (sykefravær) pga. sykdom eller behandling ikke er inkludert. Alderssammensetningen tilsier at mange i den aktuelle pasientgruppen ikke lenger er yrkesaktive.

## 5.0 Metode – økonomisk evaluering

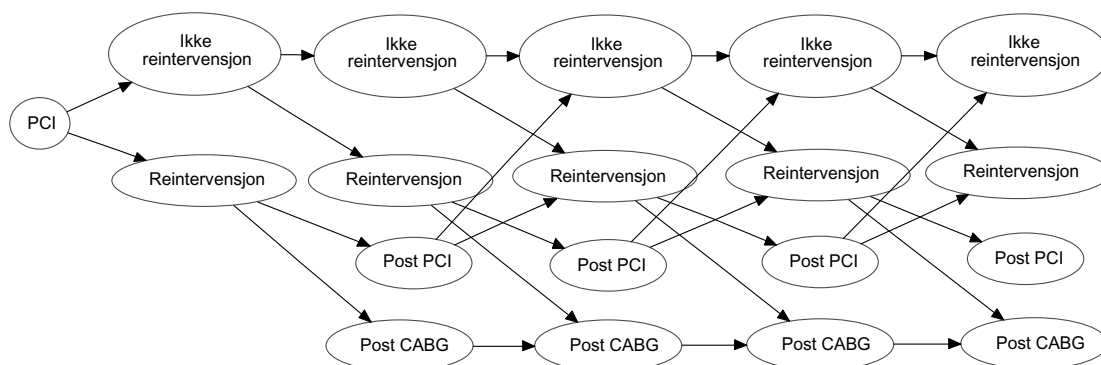
### 5.1 Utforming av økonomisk modell

Vi utviklet en økonomisk simuleringsmodell der kostnader og helseeffekter ved både medikamentavgivende stenter (DES) og brakyterapi kan sammenlignes med vanlig metallstent (BMS). Modellen er et beslutningstre som simulerer forløpet for anginpasienter som får førstegangs PCI med stent. Vi har lagt inn følgende tre behandlingsstrategier i modellen

- PCI med vanlig metallstent som primærbehandling og PCI med utblokking ved restenose
- PCI med medikamentavgivende stent som primærbehandling og PCI med utblokking ved restenose
- PCI med vanlig metallstent som primærbehandling og PCI med brakyterapi ved restenose. Brakyterapi gis maksimalt én gang.

Medikamentavgivende stent ved første PCI kombinert med PCI med brakyterapi ved restenose er også en mulig strategi, men denne er i liten grad utprøvd eller dokumentert, og ble ikke vurdert i modellen. Hvis det publiseres data for en slik strategi, kan det være aktuelt å legge den inn i modellen senere.

For hver strategi har vi modellert (simulert) hva som skjer med pasientene basert på metaanalyser fra kapittel 3 og 4. På bakgrunn av kort oppfølgingstid i studiene, har vi kun simulert de første to årene etter den primære PCI. De to årene som simuleres, er delt inn i fem tidsintervaller; 0-30 dager, 1-6 måneder, 7-12, 13-18 og 19-24 måneder.



Figur 14: Prinsippet for modellens oppbygning med aktuelle hendelser for hvert tidsintervall. Her vist som eksempel grenen som modellerer (simulerer) forløpet etter PCI med vanlig metallstent. Tilsvarende har modellen grener for PCI med medikamentavgivende stent og PCI etterfulgt av brakyterapi ved eventuell restenose.

I figur 14 sees den delen av modellen som omhandler strategien BMS ved første PCI og kun PCI med ballong-dilatasjon eller koronar bypass (CABG) ved eventuell restenose. Basert på tall fra de kliniske studiene (se kapittel 3 og 4), er pasientene

utsatt for å få reintervensjon (PCI eller koronar bypass (CABG)) den første måneden etter den primære PCI og vil følgelig befinne seg i én av tilstandene ”reintervensjon” eller ”ikke reintervensjon”. I hver av de påfølgende 6-månedersperioder er pasientene igjen utsatt for en viss risiko for reintervensjoner i form av PCI med ballongdilatasjon eller CABG. Pasientene vil altså i hver enkelt tidsperiode være i én av følgende tilstander:

- ”Ikke reintervensjon” (har ikke hatt ny PCI eller CABG i den aktuelle perioden),
- ”Reintervensjon” (har hatt ny PCI eller CABG i den aktuelle perioden)
- ”Post-PCI” ( har hatt PCI i forrige periode)
- ”Post-CABG” (har hatt CABG i en tidligere periode)

Det knyttes behandlingskostnader til hver enkelt hendelse (den initiale PCI og reintervensjoner med PCI eller CABG). Det knyttes også kontrollkostnader til de tidsperioder (tilstander) der det ikke skjer spesielle hendelser.

Intervensjonskostnadene varieres alt etter som det gjelder BMS, DES, brakyterapi eller CABG. Det er antatt at pasienter som får symptomer pga restenose, først søker fastlege og deretter blir henvist til medisinsk poliklinikk for nærmere vurdering. Kostnader for dette er tillagt ved hver reintervensjon. Det er dessuten antatt at det gjøres angiografi ved separat innleggelse før CABG.

Modellen uttrykker nytten (effekten) av behandlingen enten som unngåtte reintervensjoner eller som vunne leveår (lavere dødelighet). Hovedvekten av analysene er lagt på unngåtte reintervensjoner fordi det ikke finnes studier som har påvist noen leveårsgevinst ved én PCI-metode fremfor en annen. Imidlertid er det påvist en viss liten prosedyrereelatert dødelighet i tilknytning til så vel PCI som CABG. Man må kunne anta at strategier som medfører færre reintervensjoner også medfører en lavere dødelighet. De kliniske studiene er imidlertid for små til å ha statistisk styrke til å påvise dette.

Denne modellen er en forenkling av virkeligheten der hendelser som antas å ha liten betydning for resultatet, er utelatt. Man har for eksempel utelatt muligheten for reintervensjon etter CABG fordi sannsynligheten for dette er liten innen den gitte tidsperioden på 2 år.

### **5.1.1 Antagelser i modellen**

Vi har valgt å bruke unngått reintervensjon som hovedmål på effekt (nytte) i kostnad-effekt-analysen. Med reintervensjon, menes ny PCI (med eventuell brakyterapi) eller CABG. Årsaken til at vi har valgt dette nyttemålet i stedet for unngåtte restenose er at reintervensjon bedre reflekterer konsekvenser for så vel pasient som helsetjenesten. En betydelig andel av restenosene er asymptomatiske og har ingen kliniske eller kostnadmessige implikasjoner.

Når samfunnet skal bruke økonomisk evaluering som hjelpemiddel ved prioritering, er kostnad per unngått reintervensjon et lite egnet mål fordi de fleste alternative

ressursanvendelser ikke har med reintervensjon å gjøre. For samfunnets prioriteringer er leveår og kvalitetsjusterte leveår (quality adjusted life year - QALY) de mest relevante effektmål. Imidlertid har ingen av de kliniske studiene registrert livskvalitet eller symptomer. Studiene er heller ikke designet store nok til å påvise eventuelle effekter i dødelighet og levetid. For å kunne gi et visst bilde av behandlingsmetodenes kostnadseffektivitet har vi derfor valgt å bruke leveår som alternativt nyttemål basert på antagelsen at de metoder som gir færre reintervensjoner også gir lavere prosedyrerelatert dødelighet og derved flere leveår. Simuleringsmodellen følger pasientene bare i to år. Restlevetid og kostnader i gjenstående levetid er hentet fra en publisert økonomisk analyse (68).

I kliniske studier finner man ofte effekter som ikke er statistisk signifikante. Verken medikamentavgivende stenter eller intrakoronar brakyterapi har en toårs-dødelighet som er signifikant forskjellig fra dødeligheten ved BMS. I slike tilfeller kan man velge å legge til grunn de små og ikke-signifikante dødelighetsforskjeller man observerer, eller man kan anta at forskjellene kun skyldes tilfeldigheter og dermed se bort fra dem. I analysen av kostnad per vunnet leveår, har vi brukt begge tilnærmingene i to ulike scenarier. I scenario 1, har vi på bakgrunn av metaanalysene i kapittel 3 og 4, antatt at totaldødeligheten er høyere ved henholdsvis brakyterapi og DES enn ved bare stenter (basert på kombinert metaanalyse). I Scenario 2 har vi derimot lagt til grunn at disse sannsynlighetene er like. I begge scenarier har vi lagt til grunn en viss liten prosedyrerelatert dødelighet.

### **Effektestimater**

Kliniske hendelser er beregnet på grunnlag av metaanalyse av data fra de inkluderte studiene. Data fra paclitaxel- og rapamycinstudiene er kombinert for å gi et samlet estimat av effektdata for de to medikamentavgivende stentene som brukes i helsetjenesten. For brakyterapi er det kun benyttet data fra studiene med betastråling, fordi brakyterapi med gammastråling ikke benyttes i Norge.

### **Reintervensjonsrater**

For beregning av reintervensjonsrater er studiene som inngår i metaanalysene i kapittel 3 og 4 lagt til grunn. Resultatene er kombinert for paclitaxel- og rapamycinstudier både fordi begge stent-medikament kombinasjoner benyttes i det norske markedet, og fordi det vil være for omfattende å gjøre separate kost-nytte-analyser for hver stenttype (tabell 5).

Reintervensjon kan gjøres som PCI eller bypass, og andelen som får PCI eller bypass er beregnet fra de studier som har gitt opplysning om reintervensjonsprosedyre. Andelen som får CABG var 15 % av totalt antall reintervensjoner, og det er ikke lagt inn forskjeller mellom gruppene metallstent eller medikamentavgivende stent. For brakyterapi-studiene var det ikke tilstrekkelig informasjon for å beregne andeler, og de samme andeler er derfor benyttet i denne strategien.

Oppfølging	DES	BMS
1 mnd	0,06 %	0,11 %
6 mnd	3,8 %	7,9 %
12 mnd	5,3 %	14,8 %
24 mnd	8,2 %	21,6 %

Oppfølging	Brakyterapi	Placebo
12 mnd	18 %	27 %

Tabell 5: Estimer for død basert på metaanalyse av medikamentavgivende stenter (data for paclitaxel- og rapamycinstudier er kombinert) og beta brakyterapi.

### Død

For beregning av estimat for død er resultater fra studiene som har rapportert total død kombinert i et samlet estimat. Studier som da inngår i analysen er TAXUS I, IV (upublisererte data), Sirius, Ravel, E-sirius og C-sirius, Future I og II (tab 6). Resultatene er lagt inn som relativ risiko sammenlignet med gruppen som fikk metallstent.

For videre beregning av dødelighet er det lagt inn at individene i modellen er 65 år gamle ved starten av modellen. Man antar at standardisert mortalitetsrate for personer som har gjennomgått PCI er 2 (72). Dødelighetstall for de aktuelle aldergrupper er hentet fra Statistisk sentralbyrå). Data for prosedyrerelatert dødelighet er hentet fra NICE-rapporten for PCI: 0,34 % og CABG: 1,82 % (5).

Oppfølging	DES	BMS	RR (DES)
1 mnd	0,2	0	1,2
6 mnd	1,0	0	1,3
12 mnd	1,5	1,1	1,4
24 mnd	3,2	2,0	1,4

Oppfølging	Braky	Placebo	RR (braky)
12 mnd	1,8	0,9	1,8

Tabell 6: Estimer for død basert på metaanalyse av medikamentavgivende stenter (data for paclitaxel- og rapamycinstudier er kombinert) og beta brakyterapi.

### **Kostnadsberegning**

Alle enhetskostnader er oppgitt i 2003-kroner og er inklusive merverdiavgift der dette er aktuelt. Så vidt mulig er kostnadsberegningen basert på de kliniske studiene for å få samsvar mellom kostnader og effekter. Det betyr bl.a. at pasientene antas å få Plavix i 6 måneder etter intervensjon enten de får innsatt metallstenter eller medikamentavgivende stenter. Der klinisk praksis i Norge avviker fra de kliniske studiene, bl.a. med hensyn til varighet av Plavix-behandling, er dette belyst i sensitivitetsanalysene.

### **PCI**

Kostnadene for PCI er basert på DRG-112 for 2003. Kostnadsvektene for DRG-systemet var i 2003 basert på ressursbruk i 2000. Dette året ble majoriteten av PCI-behandlingene gjennomført med innsetting av vanlig metallstent. DRG112 antas derfor å reflektere kostnadene for PCI med bar metallstent. For kostnadene ved PCI med DES er det lagt til grunn at kostnadene for metallstent er byttet ut med antatte kostnader for medikamentavgivende stenter. Basert på en pågående registerstudie (European Society of Cardiology, Euroheart survey) var gjennomsnittlig antall stenter per PCI ca. 1,3. Kostnaden for PCI med bar metallstent ble således antatt å være gjennomsnittskostnaden for DRG 112 (kr 40 706).

Det ble antatt at én medikamentavgivende stent koster kr 14 000. Kostnaden for PCI med innsetting av medikamentavgivende stent ble beregnet ved å trekke BMS-kostnadene fra DRG112 og legge til kostnadene for 1,3 DES á kr 14 000:  $40\,706 - 1,3 \cdot 4000 + 1,3 \cdot 14\,000 = 53\,706$ .

Basert på DRG-prisene ble kostnaden ved CABG antatt å være 112 840 kroner. For hver CABG ble det tillagt kostnader for angiografi. Det ble antatt at 1/3 av pasientene faller i DRG 124 (kr 13 469) og 2/3 i DRG 125 (kr 25 142).

Ytterligere beskrivelse av sannsynligheter og kostnadskomponenter er å finne i vedlegg 3.

## Brakyterapi

Kostnadene ved brakyterapi (tab 7) er basert på praksis ved Ullevål sykehus og inkluderer både utstyr og personell. Oppstartsutgiftene er det samme som ved vanlig PCI (DRG 112) men det settes ikke inn ny stent. Ekstrakostnadene er knyttet til ekstra utstyr og personell for gjennomføring av prosedyren.

	<b>Nkr.</b>
DRG 112 minus 1,3 BMS	35 506,-
Strålekilde	34 100,-
Koronarballong	3 630,-
IVUS kateter	6 950,-
IVUS pullback	765,-
2 fysikere 2.5 timer	1 500,-
1 ekstra time med radiograf	500,-
1 ekstra time med intervensjonslege	1 000,-
<b>Totalt</b>	<b>83 951,-</b>

Tabell 7: Kostnader for intrakoronar brakyterapi

Brakyterapi krever en del kostbart utstyr. Dette utstyret stilles til disposisjon av leverandørene av forbruksmateriellet for behandlingen. Prisene for forbruksmaterieil i tabellen ovenfor reflekterer således kapitalkostnader knyttet til behandling. I tillegg til de ovennevnte kostnadene for brakyterapi, kommer kostnader for angiografi som for CABG (se over).

## Medikamentell behandling

Kostnadene ved medikamentell behandling etter PCI antas å være uavhengig av antall intervensjoner pasientene har hatt. Når det gjelder blodplatehemmer etter PCI (behandling med medikamentet Plavix®), er det antatt at pasientene får slik behandling i seks måneder etter hver PCI. Varigheten av Plavix-behandling etter brakyterapi og DES er basert på varigheten i de kliniske studier. Plavix-kostnadene er således antatt å være følgende kr 3 347. Praksis er imidlertid at Plavix gis i mindre grad for BMS og i større grad for brakyterapi, dette har vi utforsket i sensitivitetsanalysene.

## 5.2 Resultater – økonomisk evaluering

### 5.2.1 Kostnad per unngått reintervensjon

På bakgrunn av usikre estimater for død og mangelen på studier av livskvalitet, har vi i utgangspunktet beregnet kostnad og antall reintervensjoner blant 1 000 pasienter som får behandling. Det er også beregnet kostnad per unngått reintervensjon (tab 8).

	Effekt som unngåtte reintervensjoner		
	Totale kostnader (i 1000 NOK)	Reintervensjoner i perioden	Kostnad per unngåtte reintervensjon
BMS	77 600	251	Referansealternativ
DES	83 500	85	<b>36 400</b>
BMS+braky	86 300	237	<b>626 500</b>

Tabell 8: Kostnader og reintervensjoner i løpet av en 2-årsperiode med tre ulike behandlingstrategier for angina pectoris : PCI med vanlig metallstent (BMS), PCI og vanlig metallstent etterfulgt av PCI og brakyterapi ved restenose (BMS + braky) og PCI med innsetting av medikamentavgivende stent (DES).

De totale kostnadene ved å gi alle medikamentavgivende stent ved første PCI er omtrent de samme som ved å gi brakyterapi ved alle restenoser. Det er imidlertid en betydelig forskjell i antall reintervensjoner, og kostnadene per unngåtte reintervensjon er betydelig høyere for intrakoronar brakyterapi enn for medikamentavgivende stenter. Årsaken til den store forskjell i antall reintervensjoner mellom DES og brakyterapi er at alle individene i modellen antas å ha fått medikamentavgivende stent i DES-strategien. Tilsvarende er det kun en andel i braky-strategien som får reintervensjon og dermed er aktuell for brakyterapi.

Som man ser av tabell 8, er gjennomsnittlig antall reintervensjoner per person noe høyere enn antall reintervensjoner etter to år i de kliniske studiene selv om modellen er basert på tall fra de samme studiene. Forklaringen er at de kliniske studiene rapporterer antall *personer* med reintervensjon (flere reintervensjoner i samme pasient teller som 1), mens vår analyse er basert på det totale antall reintervensjoner i løpet av to år når 1 000 pasienter får behandling.

#### *Sensitivitetsanalyser*

Resultatene ovenfor er basert på de forutsetninger som er angitt i metodebeskrivelsen. I sensitivitetsanalysene har man tallfestet de konsekvenser endringer i forutsetningene får for totale kostnader og/eller unngåtte reintervensjoner. Det presenteres ikke sensitivitetsanalyser for brakyterapi da denne har fått så liten utbredelse.

Det er sannsynlig at prisen på medikamentavgivende stenter vil falle i fremtiden fra de 14 000 kroner per stent som antatt i denne analysen. Vi varierte derfor denne kostnaden fra kr 4 000 (prisen per bar metallstent i dag) til kr 15 000, som vi antar

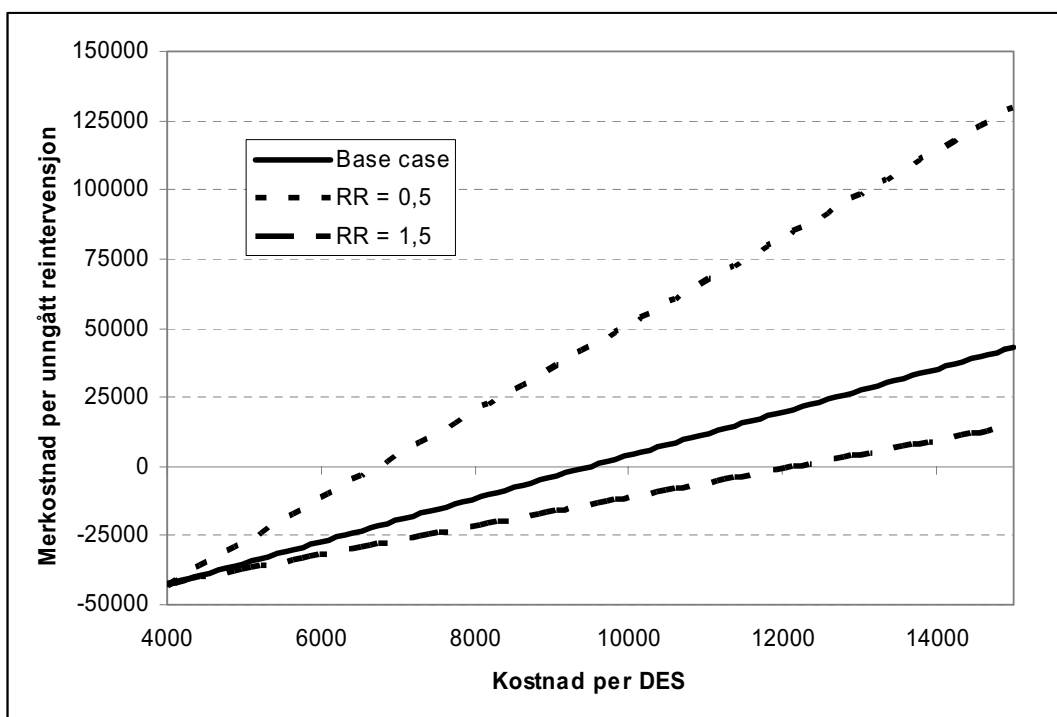


er maksimalpris i dag. Analysene viste at kostnad per unngått reintervensjon er meget sensitive for prisendringer. Om prisen på DES er 9 500 NOK per stent, vil de totale to-årskostnader være de samme med BMS og DES, mens DES vil være en kostnadsbesparende strategi om stentprisen blir lavere enn 9 500. Om den faller til 4 000 kroner, vil man spare om lag 43 000 kroner per pasient i en toårsperiode ved å erstatte BMS med DES.

I modellen er det antatt at det legges inn 1,3 stenter per PCI. I de kliniske studiene har antallet variert mellom 1,0 og 1,6. Kostnaden per unngått reintervensjon varierer mellom kr 16 400 og 54 100 for henholdsvis 1,0 og 1,6 medikamentavgivende stent per PCI når prisen per stent er kr 14 000.

Reintervensjonsratene kan påvirkes av ulike forhold som stenttype og pasientenes risiko for restenose. For å analysere hvordan ulike antagelser om effekt på reintervensjon påvirket kostnad-nytte-forholdet, la vi inn ulike forutsetninger om effekter. I metaanalysene er det forskjell i de faktiske reintervensjonsratene med bar metallstent fra gjennomsnittlig 11% i Taxus-studiene til 20% for Cypher-studiene for 2 års dødelighet. Fordi disse analysene kun er basert på utvalgte stenttyper, er det av interesse å vurdere ulike antagelser om reintervensjonsrater for ulike metallstenter. Erfaringene fra norsk PCI-virksomhet tyder på at reintervensjonsratene med BMS ligger nærmere den man observerte i Taxus-studiene enn i Cypher-studiene. Ved å halvere reintervensjonsratene i BMS-strategien (i alle tidsperioder), fant vi at kostnaden per unngått reintervensjon vil være ca kr 113 900 per unngåtte reintervensjon med DES fordi gevinsten med DES da blir mye mindre.

Ved lange lesjoner, små kar og hos personer med diabetes er risikoen for restenose og reintervensjon større enn for andre pasientgrupper. Vi har derfor analysert effekten av 50% høyere risiko for reintervensjon med BMS enn hva vi antok i utgangspunktet. Vi antok likevel, etter råd fra norske eksperter, at reintervensjonsratene ikke vil være høyere blant høyrisikopasienter dersom de får DES. Under denne forutsetningen blir kostnaden per unngått reintervensjon kr 1 400 når man velger DES i stedet for BMS. Dersom man antar at reintervensjonsraten er forhøyet både med DES og BMS hos høyrisikopasienter, vil kostnaden per unngått reintervensjon være kr 9 200 med DES.



Figur 14: Merkostnaden per unngåtte reintervensjon for ulike kostnadsanslag for medikamentavgivende stenter (DES). Merkostnaden er vist for base case estimatet og for ulike antagelser om risiko for reintervensjon:  $RR = 1.5$  (50% økt risiko for reintervensjon) og  $RR = 0,5$  (halvert risiko i BMS-strategien).

I vanlig klinisk praksis er den anbefalte bruken av Plavix noe annerledes enn i studiene. Dette kan påvirke kostnad-nytte forholdet, spesielt dersom denne behandlingen er en forutsetning for vellykket resultat etter DES, men i mindre grad ved BMS. I modellen er det tatt utgangspunkt i 6 måneders plavixbehandling for alle tre strategier, men i praksis gis plavixbehandling i forhold til behandlingsstrategi og pasientenes risiko. Vi har derfor analysert ulike strategier for gjennomsnittlig plavixbehandling, men har ikke modellert noen betydning for kliniske effekter fordi vi ikke har datagrunnlag for dette. Forutsetningene er variert både for plavixbehandling ved den første PCI og ved reintervensjoner (tab 9).

Plavix DES	Plavix BMS	Plavix v/ re-PCI	Merkostnad per unngått reintervensjon for DES
6 mnd	6 mnd	6 mnd	35 200
6 mnd	6 mnd	2 mnd	36 200
6 mnd	2 mnd	2 mnd	47 100
12 mnd	6 mnd	6 mnd	54 200
12 mnd	2 mnd	2 mnd	66 100

Tabell 9: Merkostnader per unngåtte reintervensjon for ulike strategier for behandling med Plavix. Tabellen viser kostnader som funksjon av antall mnd Plavix behandling for DES, BMS og ved reintervensjon.

## 5.2.2 Kostnad per vunnet leveår

### *Scenario 1*

Når totaldødeligheten er noe høyere med DES eller brakyterapi enn med BMS, innebærer det at DES og brakyterapi har både høyere kostnader og mindre nytte/effekt enn BMS. Disse teknologier vil således ikke være aktuelle i det hele tatt dersom man skulle velge å legge økt dødelighet til grunn.

### *Scenario 2*

I dette scenario er den prosedyrerelaterte dødelighet basert på data fra metaanalyser i NICE-rapporten om koronare stenter (5). Her fant man at 28 dagers dødelighet var 1,82 ved CABG og 0,24 ved PCI. Fordi disse dødelighetstallene også omfatter dødsfall i ukene etter prosedyrer, vil de overestimere den prosedyrerelaterte dødelighet og således overvurdere leveårsgevinstene ved å unngå prosedyrer. Kostnad per vunnet leveår blir 858 000 når man erstatter BMS med DES og 123 millioner når man erstatter BMS alene med BMS i kombinasjon med brakyterapi.

Sensitivitetsanalysene viser at kostnad per vunnet leveår er meget sensitive for antagelsene om dødelighet og prisen på DES eller brakyterapi. Om prisen på medikamentavgivende stent går under ca 9 400 kroner, vil DES være en kostnadsbesparende strategi. Om kostnaden per stent er ca 11 300 vil kostnaden per vunnet leveår være ca 350 000 kroner. Om man antar 50 % økt risiko for reintervensjon, vil kostnad per vunnet leveår komme ned i 46 300 hvis man antar at reintervensjonsratene ikke er høyere blant høyrisikopasienter dersom de får DES. Dersom man antar at reintervensjonsraten er forhøyet både med DES og BMS hos høyrisikopasienter, vil kostnaden per vunnet leveår være 233 400 med DES (vedlegg 3).

## 5.3 Diskusjon

Den økonomiske analysen viser at verken brakyterapi eller medikamentavgivende stenter er kostnadsbesparende med dagens materiellpriser nesten uansett hvilke forutsetninger man legger til grunn. Hvorvidt metodene kan ansees å være kostnadseffektive vil avhenge av hvor mye samfunnet er villig til å betale for helseforbedringer, hvilket diskuteres senere. Det er imidlertid viktig å være klar over de metodebegrensninger som ligger i modellen og dens parametere. For det første er det ikke gjort kliniske studier med overlevelse, livskvalitet eller symptomer som endepunkt. De kliniske studiene er derfor mindre egnet som grunnlag for samfunnets prioriteringer. For det andre er de kliniske studier ”åpne” i den forstand at både pasienter og leger vet at de er under særlig observasjon, og at behandlingen derfor kan være annerledes enn i vanlig ”ukontrollert” praksis. I denne forbindelse er det av særlig interesse at reintervensjonsratene med BMS til dels er vesentlig høyere i de kliniske studier enn i rutinepraksis. I USA er det beregnet at reintervensjonsraten er 14 % i vanlig praksis (69), sannsynligvis ikke vesentlig forskjellig fra Norge. For det tredje er enhetskostnadene for PCI, CABG og andre behandlinger basert på DRG-systemet som ikke nødvendigvis reflekterer

de samfunnsøkonomiske kostnader. Det finnes imidlertid ikke bedre kostnadsdata tilgjengelig i Norge, og sensitivitetsanalysene viser at enhetskostnadene, med unntak av prisen på DES, har liten betydning for resultatet.

Generelt viser analysen at kostnadseffektiviteten av DES og brakyterapi er meget påvirkelig av prisene på de to teknologier, men også av reintervensjonsrater og varighet av Plavix-behandling. Resultatet er også meget følsomt for endringer i risiko for død dersom man velger å uttrykke resultatet som kostnad per vunnet leveår.

Analysen tyder på at to-årskostnadene er omtrent 6 000 kroner høyere med DES og 11 000 høyere med brakyterapi, enn metallstenter. Våre resultater avviker fra upubliserte økonomiske beregninger fra stentprodusentene. Disse har konkludert med at de medikamentavgivende stentene har lavere kostnader over tid enn bare stenter pga lavere reintervensjonsrater. Når vår analyse ikke bekrefter dette, har det muligens sammenheng med at reintervensjonsratene, som er basert på metaanalysene presentert i kapittel 4, er høyere enn hva firmaene har lagt til grunn. Våre resultater synes imidlertid å være sammenfallende med amerikanske erfaringer der det heter at *"it is evident that uniform conversion of all current BMS procedures to DES will not result in net cost savings to the U.S. health care system (69)*. I en amerikansk modellstudie fant man at kostnaden per unngått reintervensjon var omtrent \$7 000 med 14% reintervensjonsrate i BMS-gruppen og 80% reduksjon fra dette med DES (70,71).

Dersom man ser bort fra den ikke-signifikante overdødelighet ved medikamentavgivende stenter, synes disse å gi et bedre helseresultat (større pasientnytte), men til større kostnader. Spørsmålet blir da om metodens mer-kostnader står i et rimelig forhold til dens mer-effekt – med andre ord om behandlingsmetoden kan ansees å være kostnadseffektiv. Dersom man antar at samfunnets maksimale betalingsvilje for et leveår er 350 000 kroner (72), tyder analysen på at DES ikke er en kostnadseffektiv metode. Den er i alle tilfelle ikke kostnadseffektiv dersom DES virkelig medfører en økt dødelighet slik metaanalysene i kapittel 4 kunne antyde. Fordi vi mangler gode data om dødelighet, vil man kunne reservere seg mot i det hele tatt å bruke kostnad per vunnet leveår som prioriteringskriterium i dette tilfelle. Mange mennesker, kanskje de fleste, er risikosky, og unngår å ta risiko. Informasjon om mulig dødsrisiko ved ulike behandlingsvalg kan derfor være avgjørende for at pasienten skal kunne treffe optimale beslutninger på egne vegne.

Dersom man velger å ta utgangspunkt i kostnad per unngått reintervensjon når man prioriterer kostnadseffektiviteten ved DES (og brakyterapi), vil man stå overfor det problem at det er vanskelig å sammenligne nytten av en unngått reintervensjon med nytten av for eksempel et vunnet leveår eller et unngått hoftebrudd. Kostnad per unngått reintervensjon er derfor mindre egnet som utgangspunkt for prioritering av DES i forhold til annen medisinsk behandling. Man kunne imidlertid få et grovt bilde av kostnadseffektiviteten ved å uttrykke pasientens nytte av en unngått reintervensjon i termer av kvalitetsjusterte leveår. Skjønnsmessig kan man anta at angina pectoris og reintervensjon reduserer livskvaliteten fra 0,9 til 0,7 på en skala fra 0 (tilsvarende død) til 1,0 (tilsvarende perfekt helse) (73). Dersom man antar at

varigheten av det livskvalitetstapet som oppstår når pasienten får ny angina er 3 måneder, vil tapet i kvalitetsjusterte leveår være  $(0,9-0,7)*0,25=0,05$  kvalitetsjustert leveår. Når kostnaden per unngått reintervensjon er ca 35 000 kroner (74,75), blir altså kostnaden per vunnet QALY  $35\ 000/0,05=700\ 000$  kroner. Dersom man antar at pasientene i praksis må vente i et halvt år på reintervensjon, vil gevinsten ved å unngå en være dobbelt så høy (0,1 QALY) og kostnaden per QALY bare halvparten så høy. Til sammenligning kan nevnes at en studie som foreløpig bare er publisert som abstrakt, har beregnet kostnad per QALY til \$27 500 (74)

Selv om det bare er dokumentert i subgruppeanalyser i de randomiserte studier, er det rimelig å tro at behovet for reintervensjon er særlig stort når pasienten har diabetes, har stenoser i kar med liten diameter eller lange lesjoner. Sensitivitetsanalysen viste altså at kostnaden per unngått reintervensjon kunne komme ned mot kr 1 400. Da vil kostnaden per QALY være 28 000 kroner når man antar at gevinsten er 0,05 QALY per unngått reintervensjon.

I alle disse beregninger av kostnad per QALY er det tatt utgangspunkt i de aktuelle kliniske studiene der reintervensjonsratene muligens er noe høyere enn i vanlig klinisk praksis. Kostnadseffektiviteten vil derfor kunne være mindre gunstig enn tallene kunne indikere. Når norske DES-pasienter i praksis får mer langvarig Plavix behandling enn hva som var tilfelle i de kliniske studiene, tenderer også dette til å øke den faktiske kostnad per unngått reintervensjon. Det finnes ingen offentlige retningslinjer for samfunnets maksimale betalingsvilje for et godt leveår (en QALY) i Norge, men et veiledende anslag har vært 350 000 kroner. Tross disse reservasjoner og tross den usikkerhet som de økonomiske analysene (og klinisk praksis!) er bygget på, gir denne økonomiske evalueringen ikke grunnlag for å konkludere at bruk av medikamentavgivende stenter eller brakyterapi generelt er kostnadseffektive metoder. Det kan tenkes at metodene er kostnadseffektive i undergrupper av pasienter som har særlig høy risiko for reintervensjon, men for disse subgruppene mangler man gode kliniske data.

For beslutningstagerne i helsevesenet blir det derfor et spørsmål hvor høyt man skal verdsette en unngått reintervensjon og hvilken helsenytt ressursene alternativt kunne generere. Det dreier seg om viktige valg fordi det utføres i størrelsesorden 10 000 PCI per år i Norge. Dersom man antar at man gikk over fra å utføre alle PCI i Norge med BMS til DES, ville det ifølge våre beregninger medføre en merkostnad på 5.900 kroner per PCI (85.500-77.600) tilsvarende ca 59 millioner kroner for 10000 PCI. I praksis vil merkostnaden bli enda høyere fordi bruk av medikamentavgivende stenter vil gi mindre behov for reintervensjon. Den frigjorte kapasiteten vil trolig bli brukt til å behandle nye pasientgrupper med koronarsykdom. Dersom man tenkte seg at det ble brukt medikamentavgivende stenter ved all PCI i Norge, ville man, basert på metaanalysene, teoretisk sett 1340 reintervensjoner (1138 PCI og 202 CABG). I praksis vil nok tallet ligge nærmere 500 reintervensjoner per år fordi det gjøres flere reintervensjoner i kliniske studier enn i rutinepraksis. Dersom denne kapasiteten blir tilbudt nye pasientgrupper, ville dette utgjøre en merkostnad på 31 millioner kroner dersom man antar den samme fordelingen mellom PCI og CABG som tidligere. Alle disse anslagene er meget påvirkelige av i hvilken grad medikamentavgivende stenter fortrenger bruk av bare

stenter, og hvilket prisnivå de førstnevnte har. Med en kraftig prisreduksjon vil slike stenter redusere de totale kostnader i norsk helsetjeneste.

Dersom sykehusene går over til bruk av medikamentavgivende stenter, vil de påføres en merkostnad som ikke primært fanges opp i sykehusenes DRG-refusjon fra staten. Når SINTEF utfører sine årlige kostnadsberegninger i et utvalg av norske sykehus, vil denne imidlertid fange opp de økte kostnader ved PCI og, alt annet likt, øke DRG-refusjonen. Det vil altså være en forsinkelse i økningen av DRG-refusjoner. På den annen side er det rimelig å tro at konkurranse i stentmarkedet etter hvert vil presse prisene. Dersom stentprisene synker, vil det tilsvarende være en forsinkelse i reduksjonen av DRG-refusjonen.

## 6 Generell diskusjon

Denne metodevurderingen viser at intrakoronar brakyterapi og medikamentavgivende stenter reduserer risiko for reintervensjon. Det er ikke vist signifikante effekter på død, og ingen av studiene har vært utformet for å kunne vise effekt på kliniske endepunkt. Metaanalysen gir ingen indikasjon for effekt på død. Det er imidlertid et problem at de store paclitacel studiene ikke har rapportert total død, men kun hjertedød.

Samtidig medisinerer med platemmere (acetylsalisylsyre og klopidogrel) er sentralt for å redusere risiko for sentrombose. Bruk av plathemmere er trolig viktigere for pasienter behandlet med intrakoronar brakyterapi eller medikamentavgivende stenter enn for pasienter i kontrollegruppene. Dersom pasientene i praksis ikke følger anbefalt behandling med platehemmere, vil dette kunne medføre økt risiko for sentrombose. Klopidogrel er nå innlemmet i blåreseptordningen for pasienter som har gjennomgått PCI begrenset til 9 måneders behandling.

Konklusjonene i dette arbeidet vil ha tidsbegrenset gyldighet. Denne begrensningen gjelder særlig for medikamentavgivende stenter som er en teknologi i utvikling. Denne systematiske gjennomgangen omfatter rapamycin og paclitxel-stenter med oppfølgingsdata i 2-3 år, og er basert på resultater fra studier med til sammen 5 000 pasienter. De kliniske effekter ved medikamentavgivende stenter vil bli evaluert i ytterligere 8 000 pasienter i pågående eller planlagte studier. Det er orientert om pågående og planlagte studier senere i dette kapittelet (6.3). Data fra noen av disse studiene har vært presentert på konferanser etter at inklusjon av nye studier ble avsluttet i dette prosjektet.

Selv med disse begrensningene vil dette arbeidet gi et grunnlag for klinikere og beslutningstagere i helsetjenesten. Medikamentavgivende stenter er en aktuell ny metode for helsetjenesten, og denne rapporten er et forsøk på å bidra forholdsvis raskt, men grundig med en gjennomgang av kliniske effekter og kost-nytte. Vurdering av dokumentasjonen er basert på generelle prinsipper for metodevurdering, en arbeidsmåte som skiller seg fra fremheving av enkeltdata og enkeltstudier som ofte benyttes som grunnlag for konklusjoner om kliniske effekter og kost-nytte. ” *It is not a question of expense, it is a question of cost-effectiveness, and this stent is extremely cost-effective*”. – dr. Patric Serruys, Thorax center Rotterdam, Nederland, TCT 2003. Det er således stor avstand mellom denne entusiasmen og konklusjonene fra vår gjennomgang. Det er grunn til å problematisere rundt usikre resultater og manglende dokumentasjon av effekt på kliniske endepunkt, og det er nyttig å problematisere omkring det mangelfulle grunnlag for modellering av kostnad-nytte med standard effektmål som leveår og livskvalitet.

Hvordan helsetjenesten forholder seg til medikamentavgivende stenter, vil ha relativ stor betydning, fordi antallet PCI-prosedyrer er økende. Av nær 9 000 PCI - prosedyrer i året 2002 ble i overkant av 8 000 utført med innsetting av stent. Til sammenligning har antall koronare bypass ligget stabilt på rundt 3 000 inngrep i året. Antall PCI ved akutt koronarsyndrom er økende, og det er sannsynlig at antall PCI vil øke også i årene fremover med inklusjon av nye pasientpopulasjoner. Dette gjelder både pasienter med akutt hjerteinfarkt og elektive pasienter som er lite egnet for kirurgi.

Medikamentavgivende stenter har potensial for rask spredning i helsetjenesten fordi det ikke forutsettes innføring av ny infrastruktur. Bruk av medikamentavgivende stenter har allerede økt i de fleste vestlige land. Foreløpige data fra norske sykehus tyder på at bruk av medikamentavgivende stenter har økt betydelig fra 2003 til 2004. Det er trolig stor variasjon mellom sykehus, og noen sykehus benytter nå medikamentavgivende stenter i 50 % av aktuelle PCI-prosedyrer (Kardiologisk vårmøte 2004), mens andre sykehus er mer avventende til denne teknologien.

Det er liten grunn til å anta at bruken av intrakoronar brakyterapi vil øke. Metoden er imidlertid et behandlingstilbud for noen pasienter med in-stent restenose, og dette er en pasientgruppe som fortsatt vil eksistere. Intrakoronar brakyterapi forutsetter innføring av ny infrastruktur, med investering i utstyr, utforming av nye rutiner og involvering av spesialisert personell. Kateteriseringslaboratorier benytter røntgenstråler ved gjennomlysning og billedtaking. Det er innarbeidede rutiner for å beskytte pasient og personale mot unødig stråling. Introduksjon av radioaktive stoffer har nødvendiggjort nye prosedyrer for strålebeskyttelse av personalet og håndtering av radioaktivt avfall for isotoper med halveringstid fra 14 dager til 28 år. Det kreves også doseplanlegging for hvor lenge vevet skal eksponeres for isotopen. Av disse grunner må andre fagområder som onkologi og strålefysikk delta aktivt for doseberegning og strålebeskyttelse. Intrakoronar brakyterapi utføres i svært beskjeden grad i Norge, rundt 40 prosedyrer ved Ullevål og Haukeland sykehus i 2003.

PCI utføres nå både ved elektive og akutte tilstander. For de elektive prosedyrene er det en ventetid på 4-6 uker ([www.sykehusvalg.net](http://www.sykehusvalg.net)). For å imøtekomme et økende behov for PCI-prosedyrer er det enten behov for mer personell, eller frigjøring av eksisterende ressurser. Antall PCI-operatører er en avgjørende faktor for kapasiteten ved kateteriseringslaboratoriene, fra 2000 til 2001 økte antall operatører fra 28 til 37 (Hjerteforum 1-2004). Det er et åpent spørsmål om medikamentavgivende stenter kan bidra til å frigjøre ressurser, ved å redusere antall pasienter som trenger behandling for restenose. Det er anslått (kapittel 5.3) at besparelsene for helsetjenesten ved å ta i bruk medikamentavgivende stenter vil være rundt 500 unngåtte reintervensjoner per år, dvs rundt 5 % av det totale antall PCI-prosedyrer.



## 6.1 Metodebetraktninger

Det ligger utenfor rammen til denne utredningen å vurdere betydningen av ulike typer stenter. Dette er likevel en variabel som kan ha betydning for de resultatene som er presentert i rapporten. De inkluderte studiene har sammenlignet medikamentavgivende stenter med tilsvarende metallstenter uten medikament, og kun et fåtall metallstenter er vurdert. Effektforskjellen mellom medikamentavgivende og metallstenter vil relativt sett være større i situasjoner der metallstenten i utgangspunktet har høy reintervensjonsrate. Reintervensjonsratene for de ulike metallstentene som er vurdert i denne rapporten varierte fra 3-22 %.

### Hvordan forholde seg til usikre effektestimater?

Dokumentasjonen for intrakoronar brakyterapi og medikamentavgivende stenter svarer på noen spørsmål, men mer interessant og relevant er kanskje de spørsmål som må stilles til disse metodene. Som det har vært diskutert i rapporten er dokumentasjonen utilstrekkelig for å konkludere om dødelighet. Det skyldes delvis at flere av studiene ikke har rapportert totalt antall dødsfall, men kun pasienter som er død pga hjertesykdom. Det er imidlertid liten sannsynlighet for at medikamentavgivende stenter har gunstig effekt på dødeligheten etter PCI på bakgrunn av disse studiene. For metoder som er aktuelle for et stort antall pasienter vil selv små forskjeller i effekt kunne få stor betydning. Videre er det flere alternative behandlingsmetoder til medikamentavgivende stenter. Dette gjør at man bør stille strenge krav til vurdering av nytte-risiko forholdet.

Intrakoronar brakyterapi benyttes for selekterte pasienter og i liten utstrekning. Derimot har medikamentavgivende stenter potensiale for en rask og omfattende spredning i helsetjenesten. Spørsmål om metodens kliniske effekter er derfor særdeles viktig å avklare. Dersom tendensen i metaanalysen bekreftes i rapportering av oppfølgingsdata fra pågående studier vil dette få betydning for de pasienter man behandler, og spesielt ved vurdering av hvilke pasienter som bør tilbys medikamentavgivende stenter.

### Total død versus hjertedød

Det reises spørsmål i denne utredningen om det er forskjell i studier som rapporterer total død og hjertedød. Metodisk vil en kunne innvende at rapportering av total død utelukker problemer knyttet til vurdering og fastsettelse av dødsårsak. Pålitelig rapportering av hjertedød forutsetter både at dødsårsaken fastsettes og at dette gjøres like omfattende og blindet i begge grupper. Ethvert endepunkt som forutsetter vurdering av årsak vil derfor kunne påvirkes både av mangel på blinding og av eventuelle forskjeller i oppfølging mellom aktiv og placebogruppe. Dette er et problem som man må være spesielt oppmerksom på dersom studien åpnes etter en viss tid og oppfølging utover den første perioden ikke er blindet. Rapportering av total død vil da være det mest pålitelige endepunkt.

### **Kombinasjon av endepunkter**

Tilsynelatende kan resultatene fra disse studiene se overbevisende ut, med reduksjon i MACE (Major Adverse Cardiac Events) og reintervensjon. Problemet med rapporteringen i alle studiene er at effekten i all hovedsak skyldes redusert behov for reintervensjon for intervensjonsgruppene sammenlignet med placebo (dette gjelder både for brakyterapi og medikamentavgivende stenter). Når reintervensjon kombineres med død og hjerteinfarkt i et kombinert endepunkt som MACE, kan resultatene virke svært positive. Dette kan tolkes som at behandlingen har god effekt på kardiovaskulære hendelser inklusiv død og hjerteinfarkt, mens effekten i hovedsak er på restenose og antall reintervensjoner som er mindre alvorlige hendelser sammenlignet med død og hjerteinfarkt. Bruk av kombinerte endepunkter kan imidlertid rettferdiggjøres dersom de individuelle endepunktene viser effekter i samme retning. I slike tilfeller kan kombinasjon av endepunkter gi studiene bedre statistisk styrke til å vise effekter. Både for intrakoronar brakyterapi og medikamentavgivende stenter blir kombinasjon av endepunktene misvisende fordi det er mistanke om at effektene peker i ulike retninger. I slike tilfeller vil kombinasjon av endepunkt maskere effekter for de individuelle endepunktene.

### **Publikasjonsbias**

Selektiv publisering av positive resultater, og manglende publisering av negative i kliniske studier kan bidra til at vurderingene baseres på feil eller ufullstendig grunnlag. Dette er et velkjent problem innen klinisk forskning. I denne gjennomgangen er både publiserte og upubliserte studier inkludert, noe som har vært nødvendig for å utforme en rapport som er så aktuell som mulig i forhold til datagrunnlaget. I tillegg er det klart at begge problemene med publikasjonsbias er identifisert. Studier som har rapportert ingen eller negative effekt ved medikamentavgivende stenter er ikke publisert (45), mens studier som har positive effekter er publisert. Videre er det eksempler med publisering av positive funn, f.eks fra angiografisk undersøkelse, mens negative effekter på kliniske endepunkter som død og trombose ikke er publisert (64). Det bør likevel kommenteres at de upubliserte studiene er identifisert fra konferansepresentasjoner, og at de negative funnene har vært presentert og diskutert i fagmiljøene. Det var heller ingen indikasjon for publikasjonsbias i Funnel plot fra de inkluderte studier.

## **6.2 Informasjon til pasienter**

Ifølge helsepersonelloven har legen plikt til å gi informasjon om nytte, risiko og bivirkninger forbundet med metoder (§ 3-2), slik at pasientene skal ha mulighet for å velge mellom forsvarlige og tilgjengelige behandlingsmetoder (§ 3-1). Legens informasjon om metodens kliniske effekter og eventuelle risiko er derfor en forutsetning for at pasienten skal kunne benytte seg av sin lovbestemte rett til å velge behandling.

Usikkerheten knyttet til de kliniske effekter på lengre sikt er en utfordring for legenes informasjonsplikt i møte med pasientene. Spørsmålet er hva pasientene skal ha informasjon om, og hvordan informasjonen skal gis. For pasienten vil

informasjon om effekt på død, hjerteinfarkt og reintervensjon være viktig for å kunne medvirke ved valg av behandling. Og her har pasientene et reelt valg mellom alternative behandlingsmetoder.

Det skal også understrekes at en her har to populasjoner av pasienter, en elektiv og en akutt, og at legens informasjonsplikt først og fremst er knyttet til elektiv behandling.

Når medikamentavgivende stenter nå tas i bruk i stor utstrekning ved flere norske sykehus er det viktig å avklare hvordan pasientenes rettigheter og sikkerhet ivaretas i en situasjon der dokumentasjonen om metoden fortsatt er ufullstendig.

### **6.3 Godkjenning og overvåking**

Fem medikamentavgivende stenter er CE-godkjent i Europa: Cordis Cypher™, Cook ACHIEVE™ og V-flex Plus PTX™; Boston scientific TAXUS™ og Abbot laboratories Dexamet™.

Medisinsk utstyr kan kun markedsføres i Norge etter at det foreligger en CE-godkjenning, og følger dermed krav til dokumentasjon av effekt og bivirkninger i følge Lov om medisinsk utstyr. Det er Sosial- og helsedirektoratet som er tillagt myndighetsansvar for overvåking av bruk av medisinsk utstyr i Norge. Tilsvarende er Statens legemiddelverk tillagt ansvar for godkjenning av legemidler og overvåking av legemiddelbruk. Intrakoronar brakyterapi og medikamentavgivende stenter er underlagt CE-godkjenning, og er godkjent etter de kriterier som er fastsatt i lov om medisinsk utstyr. Tilsvarende har FDA i USA ansvar for godkjenning av intrakoronar brakyterapi og medikamentavgivende stenter for det amerikanske markedet.

Høsten 2003 ble det sendt ut en bekymringsmelding fra FDA om mulig risiko for sentrombose ved medikamentavgivende stenter, med anbefaling om å følge produsentens retningslinjer og å melde inn alle hendelser til FDA. Tilsvarende ble det fra SHDir sendt ut en melding til de Regionale helseforetak om å registrere og melde inn dødsfall grunnet trombose for pasienter som har fått satt inn medikamentavgivende stenter. Per februar 2004 er det registrert ett slikt dødsfall i Norge. Etter gjennomgang av rapporterte hendelser har FDA konkludert med at det ikke er grunnlag for at medikamentavgivende stenter medfører økt risiko for trombose sammenlignet med metallstenter.

Medikamentavgivende stenter er eksempel på kombinasjonteknologi, der komponentene er både utstyr og legemiddel. Ved godkjenning ble det lagt vekt på den dokumenterte sikkerhet og effekt for de separate komponenter, samt tekniske spesifikasjoner for kombinasjonsproduktet. Medikamentene som benyttes på stenter er godkjent for behandling av pasienter med kreft eller etter transplantasjon. Dette er pasientpopulasjoner med livstruende tilstander og med få alternative behandlingsmetoder. Hvilke bivirkninger og komplikasjoner som følger ved disse tilstandene kan ikke nødvendigvis overføres til pasienter som er aktuelle for

medikamentavgivende stenter. Selv om dosene som anvendes på medikamentavgivende stenter er svært lave i forhold til kreft eller transplantasjonsbehandling, kan ikke bivirkningproblematikken utelukkes.

Den videre utviklingen innen biomedisin og teknologi, vil trolig bringe flere slike kombinasjonsprodukter til markedet. Kombinasjonsproduktene reiser spørsmål om hvordan pasientenes sikkerhet best kan ivaretas både for godkjenning av produktene og for overvåking av bruk og analyse av mulige bivirkninger.

## **6.4 Pågående studier**

Medikamentavgivende stenter er en relativt ny teknologi, og er allerede i sin andre fase. Det pågår en utvikling der det utvikles nye stenter som plattform for eksisterende medikamenter og nye stenter med nye medikamenter. Det pågår også en utvikling av ulike typer stentmateriale, og spesielt kan nevnes stenter som etter hvert løser seg opp (biodegraderende stenter). I det følgende er det forsøkt redegjort for ulike program for utvikling og utprøving av medikamentavgivende stenter.

Det pågår eller er planlagt randomiserte kliniske studier som vil sammenligne medikamentavgivende stenter med metallstenter som til sammen vil inkludere rundt 5 000 pasienter. Videre er det studier som sammenligner medikamentavgivende stenter med intrakoronar brakyterapi, og studier som sammenligner ulike medikamentavgivende stenter med hverandre (Reality, Endavour III).

### **CORDIS**

CORDIS har flere mindre studier på gang for å analysere ulike aspekter ved teknologien.

- redusert dose (45 og 70 %) sammenlignet med standard dose (REDOX-studien).
- Cypher sirolimus versus bar stent for pasienter med type I og II diabetes (US DECODE)
- Dobbel dose sirolimus for pasienter med type I og II diabetes (3D double dose diabetic)
- Behandling av in-stent restenose (TROPICAL)
- Behandling av total okklusjon (SICTO)
- Cypher sirolimus stent versus bypasskirurgi (ARTS II)
- Behandling av akutt hjerteinfarkt (TYPHON)
- Cypher versus Taxus stent (REALITY og PARIS)

## **TAXUS**

Boston scientific har 3 pågående studier. Taxus V er egentlig to randomiserte kontrollerte studier: i) 448 pasienter med in-stent restenose randomisert til enten paclitaxelstent eller intrakoronar brakyterapi, ii) 1108 pasienter med de-novo lesjon 10-46 mm randomisert til enten paclitaxelstent eller metallstent. Resultater fra Taxus V studiene forventes presentert på ACC/ TCT i 2005. Taxus VI er en multisenter RCT som inkluderer 448 pasienter med lange de-novo lesjoner (18-40 mm). 9 mnd resultater fra denne studien ble presentert på ACC, mai 2004. Denne studien har kun rapportert hjertedød og ikke totalt antall dødsfall. Studien er ikke inkludert i denne rapporten, men kan lastes ned fra [www.tct.com](http://www.tct.com).

## **Everolimus**

Det foreligger ikke markedsføringstillatelse for CHAMPION™ everolimus medikamentavgivende stent i Europa eller Nord-Amerika. Det er presentert resultater fra to små RCT (Future I og II, TCT 2003) som indikerer redusert MACE og reintervensjon for pasienter som fikk everolimus stent. Det er planlagt en Europeisk klinisk studie som starter tidlig i 2004, og som vil inkludere rundt 800 pasienter (Future III), og en studie i USA med 975 pasienter (Future IV) med start andre halvdel av 2004. Future III og IV skal danne grunnlag for søknad om markedsføringstillatelse for CHAMPION™ stenten i Europa første kvartal 2005, og USA første kvartal 2006. CHAMPION-stenten er utviklet av Guidant Corp.

## **Endavour**

Endavour medikamentavgivende stent er basert på "Driver coronary stent". Stenten er laget av kobolt og er tynnere, men er likevel sterkere og tettere en tidligere stålstenter. Driver stenten er dekket med en polymer (phosphorylcholin) som binder medikamentet ABT-578 som er en rapamycin analog. ABT-578 er foreløpig ikke godkjent av FDA.

Det er presentert (TCT-2003) resultater fra Endavour I en serie med 100 pasienter som fikk Endavour ABT-578 stent. Foreløpige resultater viser 1.0 % MACE rate etter 30 dager og 2.0 % etter 4 mnd, reintervensjon (TLR) etter 4 mnd var 1.0 %. Studien vil rapportere TLR og TVF etter 9 mnd og late loss etter 12 mnd.

Endavour II er en dobbeltblindet multisenter randomisert klinisk studie som vil sammenligne Endavour ABT-avgivende stent med Driver metallstent. Studien omfatter rundt 1 200 pasienter fra 96 sykehus i 21 land, og regnet med å ferdigstille inklusjon av pasienter innen utgangen av 2003. Primært endepunkt er target vessel failure (TVF) etter 9 mnd.

Endavour III er en randomisert klinisk studie som vil sammenligne Endavour ABT-stent med Cypher sirolimus-stent. Studien startet inklusjon av pasienter ved utgangen av 2003, og er estimert for rundt 480 pasienter. Primært endepunkt er late loss etter 8 mnd.

Endavour utvikles av Medtronic, som har som mål å få CE-godkjenning for sin Endavour stent i løpet av 2004, og godkjenning av FDA i løpet av 2005.

# 7 English summary

## Background

Restenosis is one of the most important problems limiting the long-term success of coronary angioplasty. Use of stents has successfully reduced the problem of restenosis, on average from 22 % to 32 %, although with higher values for patients in high risk groups. The use of stents however, has led to the challenge of handling in-stent restenosis.

In-stent restenosis is the result of a process called intima hyperplasia whereby local cell activation and inflammation stimulates growth of smooth muscle cells and deposition of extracellular matrix within the vessel lumen. Approaches to combat the problem of restenosis such as systemic or local drug administration or intracoronar brachytherapy have had modest success. A recent approach is the use of drug eluting stents (DES) that may interfere with the proliferative response leading to in-stent restenosis. Drug-eluting stents provide a local drug reservoir that is released within a time period of 10-30 days, with no detectable systemic drug levels. Several antiproliferative agents added to different stents are under clinical investigation. Rapamycin, which includes the drugs Sirolimus, Everolimus and Tacrolimus, are immunosuppressive agents that inhibit proliferation of smooth muscle cells. Taxol-based drugs, such as 7-hexaonyltaxol or paclitaxel are cytotoxic drugs that interfere with cell proliferation, and are currently used in cancer chemotherapy.

Following the recent approval of two types of drug eluting stents in Europe and North America, drug eluting stents are rapidly disseminating throughout the health care systems in several countries. The uptake is advocated by great enthusiasm following positive results from randomised controlled trials.

## Objectives

- To assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of intracoronar brachytherapy and drug eluting stents
- To discuss possible implications of these findings for the Norwegian health care setting

## Search strategy

Eligible studies were identified by searches in Medline for the period from 1966 until March 1<sup>st</sup> 2004 with the search profile: (intracoronar\* or vascular or coronar\*) and (radiotherapy or radiation or brachytherapy or coat\* or eluting or tacrolimus or paclitaxel or sirolimus or taxol or everolimus) and stent\*. Additional searches for unpublished studies and presentations from ongoing trials were undertaken at the following web-sides: TCTmd (<http://www.tctmd.com/>), American college of cardiology <http://www.acc.org/> and Euro PCR (<http://www.europcr.com/>). In addition information and results from ongoing trials were kindly provided by Johnson and Johnson and Boston Scientific.

The systematic search yielded 641 references and 57 conference presentations. 24 publications and nine conference presentations were included for drug eluting stents and 29 publications for intracoronar brachytherapy.

### **Inclusion criteria**

*Population:* patients with angina, ischemia, stenosis, restenosis, in-stent restenosis or graftstenosis

*Intervention:* intracoronary brachytherapy or drug eluting stents

*Outcomes:* mortality, myocardial infarction, revascularisation

*Angiographic measures:* restenosis, diameter stenosis and late loss

*Study design:* RCT, controlled trial, case series

### **Exclusions:**

Stents with heparin, radioactive stents, liquid-balloon based brachytherapy

### **Data collection**

All articles were independently reviewed by at least two authors. The final set was agreed by consensus. Methodological quality was assessed according criteria used by the Norwegian Centre for Health Technology Assessment (based on Cochrane reviews handbook and CRD guidelines) supplemented with clinical criteria defined by the review group.

### **Results**

Evidenstables with data from included studies and results of assessment are shown in attachment 4 (in English).

### **Intracoronar brachytherapy**

We identified nine RCTs comparing intracoronar brachytherapy with placebo treatment for patients with in-stent restenosis.

- Intracoronar brachytherapy (beta- or gamma radiation) reduced the risk for revascularisation by 34-44 % compared with placebo after 1 year follow up. The effect was maintained also after 5 years follow up in two gamma brachytherapy studies.
- The evidence regarding effect on death or myocardial infarction was insufficient for conclusions. No study or the metaanalysis of these studies had sufficient statistical power to analyse effect on clinical outcomes.
- Brachytherapy was associated with an increased risk of late thrombosis RR 2.18 (1.00-5.33) after 9-12 months follow up.

### **Drug eluting stents**

We identified 13 RCTs that compared drug eluting stents with bare metal stents with over 5 000 patients included. All studies were randomised placebo controlled clinical trials. Six trials evaluated paclitaxel-eluting stents (42-47), and six trials evaluated rapamycin-eluting stents (53-56,66,67).

Most studies included patients with short lesions (< 15 mm) in large vessels (> 2.8 mm) in native coronary arteries, although three RCTs included patients with long lesions and / or small coronary arteries. Except for one small study (66) all studies included patients with diabetes. Patients with thrombus, acute myocardial infarction were excluded in these studies.

Seven non-controlled trials were identified that evaluated drug eluting stents for indications not included in RCTs.

- Mortality is a rare event following PCI, and none of the included studies had statistical power to assess effect on mortality.
- The combined estimate for all-cause mortality after 9-12 months follow up was 1.1 % in DES group and 0.7 % in the BMS group, with a combined RR of 1.56 (95 % CI 0.63-3.87). After two years follow up the RR for all cause mortality was 1.39 (0.75-2.58) (Fig 8).
- The combined rates for cardiac mortality was 0.8 % in DES group and 0.9 % in BMS group after 9-12 months follow up, RR 0.88 (95 % CI 0.39-1.95), with similar rates also after 2 years follow up. The relative risk for cardiac mortality was 0.83 (0.41-1.69) after 2 years follow up based on data from almost 2 000 patients.
- While all sirolimus trials reported all cause mortality, most paclitaxel trials reported cardiac mortality only. We do not know how paclitaxel eluting stents impact on all-cause mortality, or whether the direction of effect is confirmative or opposite to what has been reported in sirolimus trials. Thus we do not have sufficient data for conclusions regarding the long term safety of drug eluting stents with respect to mortality.
- There was no effect on rates of myocardial infarction. The combined risk estimate for paclitaxel studies after 1 year follow up was RR 0.94 (95 % CI 0.62-1.44) and for rapamycin studies RR 0.98 (95 % CI 0.58-1.66) after 1 year follow up, with similar figures for 2-3 years follow up in rapamycin studies.
- Thrombosis has been a concern because of the increased risk of thrombosis following intrakoronar brachytherapy. Thrombosis was a rare event and the metaanalysis of these studies showed apparently no difference between groups: late thrombosis was reported for 0.6 % of patients treated with DES and 0.8 % of patients given BMS, RR 0.98 (95 % CI 0.46-2.06).
- Drug eluting stents, whether rapamycin or paclitaxel, reduced rates of revascularisation for a follow up of 6 to 36 months. The combined results



from all studies showed an absolute reduction in reintervention of 9.4 %, RR 0.37 (0.24-0.56). Importantly, this effect was shown to be maintained also after 2 years follow up. There were 147 reintervention in the DES group (n=1801) compared with 373 reinterventions in the BMS group (n=1727), (RR 0.36 (0.25-0.50)  $p < 0.0001$ ). Reintervention was reported for restenosis in the stent, lesion or target vessel, and were clinically driven according to FDAs criteria in five trials but not stated in seven trials.

- Several studies report subgroup analysis, with stratification of patients with diabetes, lesions in small vessel or long lesions. No study had power to analyse effect in subgroups. All studies showed reduced rates of revascularisation for patients with diabetes given DES compared with BMS with combined RR 0.37 (95 % CI 0.25-0.54) for 9-12 months follow up.
- Two studies stratified on lesion length and vessel diameter. Taxus IV found significantly reduced rates of restenosis for patients with lesions in vessel  $< 3.0$  mm RR 0.29 (95 % CI 0.19-0.52) but not for vessel  $\geq 3.0$  mm RR 0.43 (95 % CI 0.16-1.16) (48). Sirius reported comparable results for small and large vessels with stratification on 2.75 mm (54). Similarly good results were reported for patients with long lesions in Taxus IV and Sirius (47,54).
- MACE was reported as a composite outcome of death (cardiac or all cause), myocardial infarction and revascularisation. Most studies reported significant reduction in MACE with combined RR estimated for paclitaxel studies of 0.58 (95 % CI 0.47-0.72) and rapamycin studies RR 0.34 (95 % CI 0.27-0.45) after 1 year follow up.
- Several ongoing or planned trials are expected to make important contributions that may influence the findings in this review. At present results from studies with approximately 5 000 patients have been included in this review, in the next few years results from additional 8 000 patients is expected.

### **Comments**

Two main findings emerged from the systematic review and metaanalysis of these trials. Drug eluting stents and intracoronar brachytherapy reduced rates of revascularisation. However, possible effect on clinical outcomes such as mortality is at present insufficiently addressed.

When new technologies are introduced into clinical practice, the question of clinical effectiveness and the safety of the technology need to be adressed, to ensure that patients are given efficient and safe treatment. This is especially challenging when considering fast evolving technologies such as drug eluting stents. The past history of abandoned studies calls for caution regarding the potential offset between benefit and harm.

The life-span of a systematic review in a fast evolving field such as drug eluting stents is short. Several ongoing trials accounting for over 8 000 patients will make important contributions regarding clinical effectiveness of this technology.

The results from this systematic review may also have implications for the future reporting of outcomes from ongoing and planned clinical trials, especially the use of composite endpoints. Use of MACE as the hierarchical combination of death, myocardial infarction and revascularisation is misleading, both due the possibility of divergent effects of individual outcomes, and due to the fact that revascularisation counts equally with mortality.

## 8 Referanser

- (1) Myhre KI, Gundersen T, Halvorsen S, Nordrehaug JE, Steigen T, Wiseth R. PCI ved akutt hjerteinfarkt. SMM-rapport 5/2002 2002; 5:1-66.  
<http://www.kunnskapssenteret.no/smm/Publikasjoner/FramesetPublikasjoner.htm>
- (2) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- (3) Harjai KJ, Stone GW, Boura J, Mattos L, Chandra H, Cox D et al. Comparison of outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1041-1045.
- (4) Smith SC, Jr., Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 2001; 103: 3019-3041.
- (5) Hill R, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dundar Y, Haycox A et al. Coronary artery stents: rapid systematic review & economic evaluation. *Health Technology Assess* 2003; [http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/ProjectData/3\\_project\\_record\\_published.asp?PjtId=1332](http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/ProjectData/3_project_record_published.asp?PjtId=1332) (November 13, 2004)
- (6) Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:166-181.
- (7) Fredheim D, Håheim L, Kristensen IS, Linnestad K, Lyngstadaas A, Myhre KI et al. Medisinsk metodevurdering - en innføring. Senter for medisinsk metodevurdering 2003;1-91.  
[http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/Undervisningsmaterieill/metodebok\\_metodevurderinger](http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/Undervisningsmaterieill/metodebok_metodevurderinger) (November 13, 2004)
- (8) Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL et al. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000; 102: 951-958.
- (9) Waksman R, Ajani AE, White RL, Chan RC, Satler LF, Kent KM et al. Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts. *N Engl J Med* 2002; 346: 1194-1199.
- (10) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1697-1703.
- (11) Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001; 344: 250-256.

- (12) Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Torguson R et al. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. *Circulation* 2003; 107: 1744-1749.
- (13) Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 2165-2171.
- (14) Verin V, Popowski Y, de Bruyne B, Baumgart D, Sauerwein W, Lins M et al. Endoluminal beta-radiation therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty. The Dose-Finding Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 243-249.
- (15) Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 551-557.
- (16) Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Dieble R, Bui AB et al. Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary gamma-radiation in patients with in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial plus 6 months of clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 2001; 103: 2332-2335.
- (17) Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, Cheneau E, Leborgne L, Dieble R et al. Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation* 2002; 106: 776-778.
- (18) Urban P, Serruys P, Baumgart D, Colombo A, Silber S, Eeckhout E et al. A multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy. *Eur Heart J* 2003; 24: 604-612.
- (19) Mintz GS, Weissman NJ, Teirstein PS, Ellis SG, Waksman R, Russo RJ et al. Effect of intracoronary gamma-radiation therapy on in-stent restenosis: An intravascular ultrasound analysis from the gamma-1 study. *Circulation* 2000; 102: 2915-2918.
- (20) Moses JW, Moussa I, Leon MB, Teirstein PS, Fish RD, Ellis SG et al. Effect of catheter-based iridium-192 gamma brachytherapy on the added risk of restenosis from diabetes mellitus after intervention for in-stent restenosis (subanalysis of the GAMMA I Randomized Trial). *Am J Cardiol* 2002; 90: 243-247.
- (21) Grise MA, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA et al. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2002; 105: 2737-2740.
- (22) Lansky AJ, Popma JJ, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Schatz RA et al. Quantitative angiographic analysis of stent restenosis in the Scripps Coronary Radiation to Inhibit Intimal Proliferation Post Stenting (SCRIPPS) Trial. *Am J Cardiol* 1999; 84: 410-414.
- (23) Malhotra S, Teirstein PS. The SCRIPPS trial--catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *J Invasive Cardiol* 2000; 12: 330-332.
- (24) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ et al. A subgroup analysis of the Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Poststenting Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1097-1104.
- (25) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Tripuraneni P. Initial studies with gamma radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Cardiovasc Radiat Med* 1999; 1: 3-7.

- (26) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Tripuraneni P. Radiation therapy to inhibit restenosis: early clinical results. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 192-196.
- (27) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation : results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000; 101: 360-365.
- (28) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Cloutier DA, Schatz RA et al. Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation* 1999; 99: 243-247.
- (29) Kim HS, Waksman R, Cottin Y, Kollum M, Bhargava B, Mehran R et al. Edge stenosis and geographical miss following intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1026-1030.
- (30) Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Mehran R, Bui AB et al. Two-year follow-up after beta and gamma intracoronary radiation therapy for patients with diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2001; 88: 425-428.
- (31) Ajani AE, Waksman R, Cha DH, Gruberg L, Satler LF, Pichard AD et al. The impact of lesion length and reference vessel diameter on angiographic restenosis and target vessel revascularization in treating in-stent restenosis with radiation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1290-1296.
- (32) Ajani AE, Waksman R, Sharma AK, Cha DH, Cheneau E, White RL et al. Three-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. Original WRIST. Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial. *Cardiovasc Radiat Med* 2001; 2: 200-204.
- (33) Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS et al. Randomized trial of <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002; 106: 1090-1096.
- (34) Suntharalingam M, Laskey WK, Tantibhedhyangkul W, Lansky A, Teirstein P, Bass T et al. Vascular brachytherapy using a beta emitter source in diabetic patients with in-stent restenosis: angiographic and clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 536-542.
- (35) Serruys PW, Sianos G, van der Giessen W, Bonnier HJRM, Urban R, Wijns W et al. Intracoronary beta-radiation to reduce restenosis after balloon angioplasty and stenting - The Beta Radiation in Europe (BRIE) study. *European Heart Journal* 2002; 23: 1351-1359.
- (36) Sianos G, Kay IP, Costa MA, Regar E, Kozuma K, de Feyter PJ et al. Geographical miss during catheter-based intracoronary beta-radiation: incidence and implications in the BRIE study. *Beta-Radiation In Europe. J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 415-420.
- (37) Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 1895-1898.
- (38) Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 65-68.
- (39) Gruberg L, Waksman R, Ajani AE, Kim HS, White RL, Pinnow E et al. The effect of intracoronary radiation for the treatment of recurrent in-stent restenosis in patients with chronic renal failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1049-1053.

- (40) Ajani AE, Waksman R, Cheneau E, Cha DH, Pinnow E, Pichard AD et al. Elderly patients have a favorable outcome after intracoronary radiation for in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56: 466-471.
- (41) Shirai K, Lansky AJ, Mintz GS, Costantini CO, Fahy M, Mehran R et al. Comparison of the angiographic outcomes after beta versus gamma vascular brachytherapy for treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1409-1413.
- (42) Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108: 788-794.
- Colombo A, Subgroup analysis from Taxus II. TCT September 2003  
[http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product\\_id=5450&large\\_image\\_p=0&start\\_idx=17](http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product_id=5450&large_image_p=0&start_idx=17) (August 11, 2004)
- Colombo A, Taxus II international trial, TCT september 2004,  
[http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product\\_id=7789](http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product_id=7789) (November 13, 2004)
- (43) Gershlick A, De S, I, Chevalier B, Stephens-Lloyd A, Camenzind E, Vrints C et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation* 2004; 109:487-493.
- (44) Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107: 38-42.
- Grube E. Taxus I: 24 month clinical follow up. Paris Course on Revascularization (EURO-PCR) 2003 [http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product\\_id=4604](http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product_id=4604) (August 11, 2004)
- (45) Knoph. A US multicenter, randomised, single blinded study of the ACHIEVE drug coated coronary stent system: Final results and afterthought. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Annual Meeting, September 2003: [http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product\\_id=5302](http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product_id=5302) (August 11, 2004)
- (46) Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1537-1545.
- Park SJ. Asian paclitaxel-eluting stent clinical trial, TCT September 2003  
[http://www.tctmd.com/abstracts/1572/81498/03\\_132.pdf](http://www.tctmd.com/abstracts/1572/81498/03_132.pdf) (August 11, 2004)
- (47) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-231.
- Stone G. Taxus IV. The pivotal prospective randomised trial of the slow release polymer based paclitaxel eluting Taxus stent. TCT September 2003 [http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product\\_id=5145&title=TAXUS%2dIV%20Results](http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product_id=5145&title=TAXUS%2dIV%20Results) (August 11, 2004)
- Stone GW. 2-year clinical results of the Taxus-IV trial. [http://www.tctmd.com/meeting-news/one.html?news\\_item\\_id=3924](http://www.tctmd.com/meeting-news/one.html?news_item_id=3924) (November 13, 2004)
- (48) Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, van der Giessen WJ et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107:559-564.

- (49) Grube, Deliver II Prospective non-randomised multicenter evaluation of the Achieve drug eluting stent system in the treatment of lesions at high risk of revascularisation due to restenosis. TCT 2003 [http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product\\_id=5303](http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product_id=5303) (August 11, 2004)
- (50) de La Fuente LM, Miano J, Mrad J, Penaloza E, Yeung AC, Eury R et al. Initial results of the Quanam drug eluting stent (QuaDS-QP-2) Registry (BARDDS) in human subjects. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 480-488.
- (51) Honda Y, Grube E, de La Fuente LM, Yock PG, Stertz SH, Fitzgerald PJ. Novel drug-delivery stent: intravascular ultrasound observations from the first human experience with the QP2-eluting polymer stent system. *Circulation* 2001; 104:380-383.
- (52) Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Takagi T, Chieffo A, Moshiri S et al. First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation* 2002; 105:1883-1886.
- (53) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, Perin M et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
- Morice. Three year follow up of Ravel: American College of Cardiology (ACC) 2004: [http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product\\_id=6594](http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product_id=6594) ( August 11, 2004)
- Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G et al. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial. *Eur Heart J* 2004; 25:107-112.
- (54) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.
- Keriakes DJ. Durable clinical benefit following Cypher coronary stent deployment. Sirius 2-year results. American heart Association 2003, [http://www.tctmd.com/expert-presentations/table-2.html?product\\_id=5923&](http://www.tctmd.com/expert-presentations/table-2.html?product_id=5923&) (August 9, 2004)
- Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, Guermontprez JL, Wijns W et al. 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* 2002; 106: 1949-1956.
- Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RAnimized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation* 2002; 106: 798-803.
- (55) Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 17: 1116-1117.
- (56) Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093-1099.

Gershlick AH. E-Sirius Twelve month subgroup analysis- diabetic versus non-diabetic patients. American Heart Association 2003 (accessed August 11, 2004)  
[http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product\\_id=5653](http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product_id=5653)

- (57) Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, Tanabe K, Regar E, Vos J et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002; 106: 1610-1613.
- (58) Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Smits PC, van der Giessen WJ, Carlier SG et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis. The first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 184-189.
- (59) Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong ATL, Arampatzis CA et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting Stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43: 704-708.
- (60) Saia F, Lemos PA, Lee CH, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M et al. Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *Circulation* 2003; 108:1927-1929.
- (61) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AG, Feres F, Mattos LA et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003; 107: 24-27.
- (62) Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007-2011.
- (63) Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation* 2003; 107: 381-383.
- (64) Kataoka T, Grube E, Honda Y, Morino Y, Hur SH, Bonneau HN et al. 7-hexanoyltaxol-eluting stent for prevention of neointimal growth: an intravascular ultrasound analysis from the Study to COmpare REstenosis rate between QueST and QuaDS-QP2 (SCORE). *Circulation* 2002; 106: 1788-1793.
- Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, Di Mario C, Di Sciascio G, Colombo A, Silber S, Stumpf J, Reifart N, Fajadet J, Marzocchi A, Schofer J, Dumas P, Hoffmann R, Guagliumi G, Pitney M, Russell ME; SCORE randomized trial. High dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularisation. One year result from the SCORE randomised trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1368-72
- (65) Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, Regar E, van Domburg RT, Sousa JE et al. Fate of side branches after coronary arterial sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2002; 90:937-941.
- (66) Grube E. Future I: Assessment of safety and performance of an everolimus-eluting stent. *Transcatheter cardiovascular therapeutics* 2003. [http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product\\_id=6367](http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product_id=6367) (August 11, 2004)
- (67) Grube E. Future II: assessment of the safety and efficacy of an everolimus-eluting stent when compared to a metallic stent. *Transcatheter cardiovascular therapeutics* 2003.



[http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product\\_id=6367](http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html?product_id=6367) (August 11, 2004)

- (68) Selmer R, Kristensen IS, Halvorsen S, Linnestad K, Myhre KI, Wisløff T. Kostnader og nytte ved å erstatte trombolyse med PCI ved akutt hjerteinfarkt. SMM-rapport 3/2004 2004;1-36.  
[http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/Kunnskapssenterets\\_apportserie/Rapport3\\_04](http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/Kunnskapssenterets_apportserie/Rapport3_04) (November 13, 2004)
- (69) Greenberg D, Bakhai A, Cohen DJ. Can we afford to eliminate restenosis? Can we afford not to? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:513-518.
- (70) Goldman L, Gordon DJ, Rifkind BM, Hulley SB, Detsky AS, Goodman DW et al. Cost and health implications of cholesterol lowering. *Circulation* 1992; 85: 1960-1968.
- (71) Greenberg D, Cohen DJ. Examining the economic impact of restenosis: implications for the cost-effectiveness of an antiproliferative stent. *Z Kardiol* 2002; 91 Suppl 3: 137-143.
- (72) Kristiansen IS. Hvor mye bør samfunnet være villig til å betale for helseforbedringer? B.Bringedal TI&ISK, editor. 2003;6, 55-68. 2003. Universitetet i Oslo. Verdien av liv og helse. HERO Skriftserie.  
<http://www.kunnskapssenteret.no/smm/Publikasjoner/FramesetPublikasjoner.htm> (November 13, 2004)
- (73) Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 2000; 38: 583-637.
- (74) Cohen DJ, Bakhai A, Shi C. Cost-effectiveness of sirolimus drug-eluting stents for the treatment of complex coronary stenoses: results from the SIRIUS trial (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(Suppl 32A).
- (75) Ahmed JM, Mintz GS, Waksman R, Weissman NJ, Mehran R, Pichard AD et al. Safety of intracoronary gamma-radiation on uninjured reference segments during the first 6 months after treatment of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 10: 2227-2230.
- (76) Sabate M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Giessen WJ, Coen VL et al. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation* 2000; 101: 2467-2471.
- (77) Ahmed JM, Mintz GS, Waksman R, Mehran R, Leiboff B, Pichard AD et al. Serial intravascular ultrasound assessment of the efficacy of intracoronary gamma-radiation therapy for preventing recurrence in very long, diffuse, in-stent restenosis lesions. *Circulation* 2001; 104: 856-859.
- (78) Liu X, Huang Y, Hanet C, Vandormael M, Legrand V, Dens J et al. Study of antirestenosis with the BiodivYsio dexamethasone-eluting stent (STRIDE): a first-in-human multicenter pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 172-178.

# 9 Vedlegg

## Vedlegg 1: Endepunkt

### Kliniske endepunkt

I multisenterstudiene er de kliniske endepunktene rapportert av en lokal ansvarlig til en uavhengig klinisk komité. Komiteene har vært blindet for pasientens fordeling til intervensjon eller placebo, og har vurdert de kliniske hendelsene og fastsatt endepunkt: død, MACE, hjerteinfarkt, reintervensjon og stenttrombose.

**Mortalitet** er det enkleste og mest valide endepunkt. Det er imidlertid lav dødelighet ved PCI, og ingen av de inkluderte studier har statistisk styrke til å vise eventuelle forskjeller i dødelighet. Noen studier angir total dødelighet, mens andre kun angir dødsfall på grunn av hjertesykdommen. Dette er det redegjort for i evidensstabellene.

Fastsettelse av dødsårsak innebærer analyse av de underliggende årsaksforhold og vil være gjenstand for subjektive vurderinger. I studier som er dårlig blindet eller har mangelfull oppfølging vil slike forhold kunne bidra til skjevhet i vurderingene.

**MACE** er det kombinerte endepunkt av "Major Adverse Cardiac Events" som i de fleste av de inkluderte studiene omfatter død, hjerteinfarkt og reintervensjon. Kombinerte endepunkt kan gi bedre statistisk styrke, men må samtidig tolkes med varsomhet. Spesielt må det vurderes om det kombinerte endepunkt kan maskere ulike retninger på effekter for de individuelle endepunkt, og må derfor tolkes sammen med disse. Det er ikke skilt mellom studier som rapporterer total død og død grunnet hjertesykdom for det kombinerte endepunkt MACE.

**Akutt hjerteinfarkt** er rapportert som Q-bølge og ikke-Q-bølge. Ved oppsummering av effekter på hjerteinfarkt er Q-bølge og ikke-Q-bølge infarkter slått sammen til ett endepunkt: akutt hjerteinfarkt. Q-bølge infarkter er definert som ny postprosedyre Q-bølge på EKG større en 0.04 sekunder i kontinuerlige bølger med stigning i kreatinin kinase MB fraksjon. Ikke-Q bølge infarkt er definert som stigning i kreatinin kinase 2-3 ganger øvre normalverdi og stigning i kreatinin kinase MB-fraksjon.

**Stenttrombose** defineres som akutt koronar syndrom og angiografiske verifisert stent trombose, hjerteinfarkt relatert til den behandlede åren eller plutselig død innen 30 dager. Stenttrombose kan rapporteres som akutt ( $\leq 24$  timer etter PCI), subakutt ( $> 24$  timer til  $\leq 30$ dager) eller sentrombose ( $> 30$  dager).

**Reintervensjon** er en ny PCI eller bypassoperasjon etter en forutgående PCI som følge av at stenosen utvikles på nytt (restenose). Reintervensjon kan rapporteres for restenose i stenten, i lesjonen (target lesion revascularisation –TLR) eller i koronarkaret (target vessel revascularisation – TVR). I denne rapporten er TVR benyttet der begge endepunktene er oppgitt. Reintervensjon kan være klinisk drevet

ved at pasienter rapporterer symptomer, eller initiert som følge av en angiografisk undersøkelse. Fordi reintervensjonsrater som følge av planlagt angiografisk undersøkelse kan være drevet av angiografiske funn og ikke kliniske symptomer, har FDA utformet en definisjon av klinisk drevet TVR eller TLR, som særlig er anvendt i studiene med medikamentavgivende stenter.

*” A TVR/TLR will be considered as clinically driven if: a) the patient had a positive functional study; b) ischemic ECG changes at rest in a distribution consistent with the target vessel; or c) ischemic symptoms and an in-lesion diameter stenosis  $\geq 50\%$  by QCA. Revascularisation of the target vessel with an in-lesion (target or non-target) diameter stenosis  $\geq 70\%$  (by QCA) in the absence of the above mentioned criteria will also be considered clinically driven. In the absence of QCA data for relevant follow-up angiograms, the clinical need for revascularisation will be adjudicated using the presence or absence of ischemic signs or symptoms.*

*Non-clinically driven repeat TVR/TLR are those in which the patient undergoes a non-emergent revascularisation of the target vessel with an in-lesion (target or non-target) diameter stenosis  $< 50\%$  (by QCA) . Non-emergent repeat TVR/TLR for an in-lesion (target or non-target) diameter stenosis  $< 70\%$  in patients without either a positive functional study or angina is also considered non-clinically driven.*

Betydningen for tolkningen av resultatene kan være at reintervensjonsrater som er påvirket av angiografiske funn kan tenkes å overestimere forskjeller mellom intervensjon og placebo gruppen, og derfor favoriserer intervensjonsgruppen.

Metoder for reintervensjon kan være PCI eller CABG, og mange studier rapporterer hvilke metoder som er benyttet. Det er imidlertid ikke mulig ut fra studienes design å vurdere om det foreligger en klinisk begrunnelse for valg av reintervensjonsmetode, eller om dette reflekterer ulikheter mellom prosedyrevalg ved de institusjonene som inngår i studiene.

### **Angiografiske endepunkt**

Angiogrammer er i mange studier vurdert av et uavhengig laboratorium, med personell som er blindet i forhold til fordeling.

### **Late loss**

Late loss beregnes etter en kvantitativ angiografisk undersøkelse umiddelbart etter PCI og ved oppfølging som ofte er planlagt etter 6 mnd. Late loss er differansen mellom luminal diameter åpning fra start til oppfølging, og angis på noe ulike måter ”in stent” eller ”in-lesion”. Late loss er et mål på tilhelingsprosessen etter en PCI.

### **Binær restenose**

Beregnes etter kvantitativ angiografisk undersøkelse og angis som andel pasienter som har stenose  $> 50\%$  av kardiameter.

**Diameter stenose**

Beregnes etter kvantitativ angiografisk undersøkelse.

**IVUS**

Intravaskulær ultralyd ble benyttet i en rekke av studiene både for å optimalisere stentplasseringen og dens endelige diameter, og for å studere restenoseprosessen. I denne rapporten er imidlertid data fra restenose i hovedsak hentet fra angiogrammene.

## Vedlegg 2: Skjema for vurdering av artikler

### *Intrakoronar brakyterapi/medikamentavgivende stenter skjema for registrering av fakta fra artiklene*

<b>Forfatter ID-nummer</b>	
--------------------------------	--

#### Studiedesign

Randomisert studie	Randomiseringsprosedyre beskrevet Blindet fordeling (allokering) Blindet intervensjon Blindet registrering av utfall
Klinisk kontrollert studie	Blindet fordeling av pasienter: Blindet intervensjon: Blindet registrering av utfall:
Pasientserie	

#### Resultat (Oppsummeres etter at skjema er fylt ut)

Gradering av studiekvalitet		Validitet
		++ eller +: meget god eller god studie med liten risiko for påvirkning av feilkilder (i henhold til kontrollspørsmålene) - -: studie med stor risiko for påvirkning fra feilkilder (nei på de fleste kontrollspørsmål)
1	Resultater fra randomiserte kontrollerte studier	
2	Resultater fra kontrollerte studier uten randomisering, kohortstudier og kasus-kontroll studier	
3	Pasientserie	

#### Konklusjon

--

**Populasjon:**

	Intervensjonsgruppe	Kontrollgruppe:
Lesjonstype: <ul style="list-style-type: none"><li>- de novo</li><li>- restenose</li><li>- graft stenose</li><li>- in stent resenose</li></ul>		
Kar lengde Kardiameter		
Tilleggssykdommer <ul style="list-style-type: none"><li>- diabetes</li><li>- hypertensjon</li><li>- tidligere MI</li><li>- ustabil angina</li></ul>		
Alder % kvinner		
Antall inkludert og ekskludert (begrunnelse)		
Sted og tidsperiode for studien		
<b>Er det vesentlige forskjeller eller vesentlige mangler ved beskrivelsen av populasjonene som kan ha betydning for resultatene? Ja                      Nei</b> (kryss av )		
Er gruppene klart definert og sammenlignbare på viktige bakgrunnsfaktorer? Er pasientene fordelt tilfeldig (randomisert) til intervensjon og kontroll? Er randomiseringen skjult (consealed random allocation)?		
Kommentar		

## Intervensjon

<b>Brakyterapi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- strålekvalitet</li><li>- dose</li><li>- lengde</li><li>- margin for stråling</li></ul> <b>Medikament-stent</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- stenttype</li><li>- medikament</li><li>- dose</li><li>- halveringstid</li></ul> Bruk av platehemmere før og etter intervensjon ASA bruk GPIIb/IIIa  Er intervensjon blindet?	Intervensjonsgruppe	Kontrollgruppe
<p><b><i>Er behandlingen gjennomført pålitelig og tilstrekkelig dokumentert ?</i></b> <i>Er behandlingen tilstrekkelig dokumentert for begge grupper?</i> Er informasjon om bruk av andre medikamenter før, under og etter intervensjonen tilstrekkelig dokumentert for begge grupper? Blinding av pasient? Blinding av lege?</p> <p>Kommentar</p>		

<b>Resultater</b>	Intervensjonsgruppe	Kontrollgruppe
Oppfølgingstid  % klinisk oppfølging  % angiografisk oppfølgn.  Klinisk - MACE - Mortalitet - MI (Q eller nonQ) - Slag - Ustabil angina - AP klasse  Angiografisk (% $\geq$ 50% diameter stenose og snitt diameter stenose) - TVR - TLR - MLD  IVUS		
<b>Er resultatene troverdige?</b> Er utfall målt blindet? Er utfall målt likt i begge grupper? Inngår alle de inkluderte i analysen (også de som falt fra underveis)? Er relevant statistisk metode benyttet? Er styrkeberegning eller antall inkludert rimelig i forhold til vurdering av utfall?  Kommentar		





### Vedlegg 3: Kost-nytte komponenter

Name	Description	Value	Low	High	Comment	Umgåtte revaskulariseringer			Vunne leveår		
						CE	low	high	CE	low	high
AntStent	Mean number of stents per PCI	1,3	1	1,6	Tall fra registerstudie, konfirmert av gruppa	36 355	16 834	55 877	1 102 113	518 660	1 685 567
eBms	Cost of PCI with bare metal stent	5200	4160	6240	Expert opinion (gruppa)	36 355	30 614	42 096	1 102 113	930 524	1 273 703
eBrachy	Cost of Brachytherapy	51792	44110	66166	Expert opinion (Ullevål sykehus)	36 355	36 355	36 355	1 102 113	1 102 113	1 102 113
eDes	Cost of drug eluting stent	18200	5200	19500	Expert opinion (gruppa)	36 355	Dominant	44 448	1 102 113	Dominant	1 343 988
eDRG	Cost of one DRG-point	29931	23945	35917	Prisliste ISF 2003	36 355	27 351	45 360	1 102 113	833 036	1 371 191
eInt	Cost of being symptomatic for half a year	5823	4658	6988	Utreninger fra Ivar og Kristin	36 355	35 390	37 321	1 102 113	1 073 295	1 130 932
eNonint	Cost of being asymptomatic for half a year	5823	4658	6988	Utreninger fra Ivar og Kristin	36 355	35 243	37 468	1 102 113	1 068 815	1 135 412
ePlavix1	Cost of treatment with plavix for one month	579	463	580	Maks AUP fra legemiddelverket	36 355	36 355	36 355	1 102 113	1 102 113	1 102 113
ePlavix6	Cost of Plavix for half a year	3347	2677	4016	Maks AUP fra legemiddelverket	36 355	36 003	36 709	1 102 113	1 091 602	1 112 641
ePostCabg	Cost of treatment after CABG	5823	4658	6988	Er denne noe høyere enn eInt og eNonint?	36 355	36 204	36 507	1 102 113	1 097 662	1 106 565
eResAng	Cost of residiv angina	1717	1374	2060	Fastlegebesøk, henvisning til spesialist, medikamenter og evt sykehusinnleggelse	36 355	36 071	36 640	1 102 113	1 093 610	1 110 616
disk	Diskonteringsrate	0	0	7	Kan settes lik 0, 5 og 7 (ref ISK)	36 355	36 355	37 482	1 102 113	1 102 113	1 221 106
GjenstCost	Gjenstående kostnader etter de to første årene	0 / 122599	0 / 91076	0 / 146628	Basert på Selmer et.al. 2004	36 355	36 355	36 355	1 102 113	1 098 446	1 104 909
GjenstLevet	Gjenstående levetid to år etter første PCI	0 / 8,49	0 / 6,24	0 / 10,15	Basert på Selmer et.al. 2004	36 355	36 355	36 355	1 102 113	923 727	1 492 882
pBallInt12	Probability of having another intervention after PCI	0,274	0,232	0,317	Resultat fra meta-analyse (8-12mnd)	36 355	35 107	37 630	1 102 113	1 077 219	1 126 933
pBmsCabg	Proportion of interventions being CABG after BMS	0,151	0,114	0,187	Resultat fra meta-analyse (lik pDesCabg)	36 355	32 756	40 014	1 102 113	825 610	1 531 924
pBmsDie	Probability of dying when receiving a BMS	0,0013	0	0,003	Resultat fra meta-analyse (30 dager) (samme som pDesDie)	36 355	36 355	36 356	1 102 113	1 102 112	1 102 115
pBmsInt	Probability of having another intervention after BMS	0,0009	0	0,0018	Resultat fra meta-analyse (30 days)	36 355	36 268	36 443	1 102 113	1 099 454	1 104 771
pBmsInt6	Probability of having another intervention after PCI	0,274	0,232	0,317	Resultat av meta-analyse (6 og 9 mnd)	36 355	36 354	36 357	1 102 113	1 102 064	1 102 161

Name	Description	Value	Low	High	Comment	Unngåtte revaskulariseringer				Vunne leveår		
						CE	low	high	CE	low	high	
pCabgOpMort	Procedure mortality related to CABG	0	0	0,03636	Result from metaanalysis in NICE-report	36 355	36 355	36 397	1 102 113	684 435	2 901 334	
pDesCabg	Proportion of CABG interventions after PCI with DES	0,151	0,114	0,187	Resultat av meta-analyse (lik pBmsCabg)	36 355	35 125	37 528	1 102 113	993 609	1 221 674	
pPeiOpMort	Procedure mortality related to PCI	0	0	0,00473	Taken from metaanalysis inNice-report	36 355	36 355	36 425	1 102 113	768 310	1 967 678	
pRevasc06	Probability of revasc.after 6 months	0,079	0,057	0,101	Result from meta-analysis	36 355	35 476	37 238	1 102 113	1 054 566	1 151 822	
pRevasc12	Probability of revasc. after 1 year	0,16	0,141	0,165	Result from meta-analysis	36 355	36 137	37 203	1 102 113	1 099 441	1 112 317	
pRevasc18	Probability of revasc.after 18 months	0,185	0,179	0,203	Interpolation of results from other points in time	36 355	32 759	37 543	1 102 113	908 985	1 174 144	
pRevasc24	Probability of revasc.after 2 years	0,203	0,185	0,245	Result from meta-analysis	36 355	30 425	39 669	1 102 113	1 102 113	1 102 113	
rrBrakyInt	RR of Brachytherapy compared to only PCI	0,582	0,423	0,8	Resultat av meta-analyse (8-12mnd)	36 355	36 355	36 355	1 102 113	1 102 113	1 102 113	
rrDesInt	RR of intervention with DES compared to BMS	0,857	0,178	4,128	Resultat av meta-analyse (30 days)	36 355	36 087	37 654	1 102 113	1 093 862	1 142 116	
rrLesion	RR for patients with different lesion length	1	0,5	1,5	Asumed to vary with up to 50%	36 355	9 357	117 590	1 102 113	296 380	3 518 390	
rrLesion (kun BMS og braky)	RR for patients with different lesion length	1	0,5	1,5	Asumed to vary with up to 50%	36 355	1 338	283 164	1 102 113	55 308	9 012 257	
rrReal	Assumed RR of revasc.in real life	1	0,5	1	Asumed to vary between 0,5 and 1	36 355	36 355	117 590	1 102 113	1 102 113	3 518 390	
rrRevasc06	RR of revasc. after DES compared to BMS, after 6 mo	0,491	0,337	0,716	Resultat av meta-analyse	36 355	35 453	37 675	1 102 113	1 050 513	1 182 126	
rrRevasc12	RR of revasc. after DES compared to BMS, after 12 mo	0,369	0,254	0,381 (0,537)	Resultat av meta-analyse	36 355	35 110	36 489	1 102 113	1 086 595	1 103 743	
rrRevasc18	RR of revasc. after DES compared to BMS, after 18 mo	0,33	0,32 (0,22)	0,53	Resultat av meta-analyse	36 355	35 354	62 686	1 102 113	1 070 343	1 978 911	
rrRevasc24	RR of revasc after DES compared to BMS, after 24 mo	0,305	0,217	0,429	Resultat av meta-analyse	36 355	35 992	36 880	1 102 113	1 102 113	1 102 113	
Smr	Standardisert mortalitetsrate etter PCI	2	1	3	Based on Selmer et.al.	36 355	36 300	36 412	1 102 113	1 058 927	1 148 873	
wDRG107	DRG weight for CABG (bypass)	3,77	3,02	4,52	Prislister ISF 2003	36 355	33 541	39 170	1 102 113	1 018 000	1 186 227	
wDRG112	DRG weight 112	1,36	1,09	1,63	Prislister ISF 2003	36 355	30 658	42 053	1 102 113	931 859	1 272 368	
wDRG123	DRG weight for death after MI	0,34	0,27	0,41	Prislister ISF 2003	36 355	36 355	36 355	1 102 113	1 102 113	1 102 113	
wDRG124	Weight for additional angio	0,84	0,67	1	Based on ISF 2003	36 355	36 155	36 568	1 102 113	1 096 132	1 108 469	
wDRG125	Weight for additional angio	0,45	0,36	0,54	Based on ISF 2003	36 355	36 130	36 581	1 102 113	1 095 384	1 108 843	

## Vedlegg 4: Evidenstabeller

Gamma-one trial: Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting (11)																																					
Study design:	Intervention:																																				
<p><b>Study design:</b> Multicenter randomised placebo-controlled trial. December 1997-July 1998</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients with angina or signs of myocardial ischemia due to in-stent restenosis (&gt;60% of luminal diameter), lesion &lt;45 mm in native coronary artery 2.75-4.0 mm in diameter</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> MI &lt;72 hrs., total vessel occlusion</p> <p><b>Population:</b> 252 patients Gamma vs placebo: Diabetes: 31 - 31% Previous MI: 53 - 47% Unstable angina: 55 - 52% Vessel diameter: 2.7 - 2.7 mm</p> <p><b>Endpoints:</b> MACE, death, MI, TVR, thrombosis, binary stenosis, MDS</p> <p><b>Follow up:</b> 6 months for angiography, 9 months for clinical events</p> <p><b>Conclusions:</b> The brachytherapy with gamma radiation reduced restenosis rate and TVR. The increased rate of MI, late thrombus and death may be related to use of new stents and the short treatment with ticlopidine/clopidogrel</p>	<p><b>Intervention:</b> PCI with balloon dilation (&gt; 12 atm), rotational atherectomy, excimer laser, or additional stenting</p> <p><b>Gamma (n=131):</b> Ir-192 (Best Industries), ribbon length 23-55 mm (&gt;4 mm outside lesion). Dose: 8-30Gy</p> <p><b>Placebo (n=121):</b> identical non-radioactive seeds</p> <p>Ribbon location verified by angiography</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: 325 mg/day indefinitely Ticlopidine or clopidogrel: 8 weeks</p> <p><b>Statistical methods:</b> 90% power at 5% significance level to find a difference in primary endpoint with 250 patients included.</p>																																				
Results:	Comments:																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gamma n= 131 (%)</th> <th>Placebo n= 121 (%)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE 30d</td> <td>2.3</td> <td>3.3</td> <td>0.26</td> </tr> <tr> <td>MACE 9 months</td> <td>28</td> <td>44</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>Death 9 months</td> <td>3.1</td> <td>0.8</td> <td>0.17</td> </tr> <tr> <td>MI 9 months</td> <td>9.9</td> <td>4.1</td> <td>0.09</td> </tr> <tr> <td>TVR* 9 months</td> <td>31</td> <td>46</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>Late thrombosis</td> <td>5.3</td> <td>0.8</td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>Binary restenosis</td> <td>36</td> <td>57</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean diameter stenosis</td> <td>46</td> <td>53</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* not specified if TVR was angiographic or clinically driven</p>		Gamma n= 131 (%)	Placebo n= 121 (%)	p	MACE 30d	2.3	3.3	0.26	MACE 9 months	28	44	0.02	Death 9 months	3.1	0.8	0.17	MI 9 months	9.9	4.1	0.09	TVR* 9 months	31	46	0.01	Late thrombosis	5.3	0.8	0.07	Binary restenosis	36	57		Mean diameter stenosis	46	53		<p>Allocation: procedure not given Blinding: Intervention and assessment was blinded (except for radiation physicist) Analysis: ITT</p> <p>Randomisation stratified according to clinical center and length of target lesion (&gt; or ≤ 30mm)</p> <p><b>Level of evidence:</b> I+(+)</p>
	Gamma n= 131 (%)	Placebo n= 121 (%)	p																																		
MACE 30d	2.3	3.3	0.26																																		
MACE 9 months	28	44	0.02																																		
Death 9 months	3.1	0.8	0.17																																		
MI 9 months	9.9	4.1	0.09																																		
TVR* 9 months	31	46	0.01																																		
Late thrombosis	5.3	0.8	0.07																																		
Binary restenosis	36	57																																			
Mean diameter stenosis	46	53																																			

<b>Gamma-one substudy:</b> Effect of intracoronary $\gamma$ -radiation therapy on in-stent restenosis (19)				
<b>Study design:</b> Substudy of the gamma-one trial, IVUS findings	<b>Intervention:</b> As described by Leon et al  Gamma radiation with Ir-192  Gamma: n=37 Placebo: n=33  <b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: 325 mg/day indefinitely Ticlopidine or clopidogrel: 8 weeks	<b>Results:</b> IVUS findings after 8 months		<b>Comments:</b> Well described IVUS study  Criteria for patient selection not given, but patients comparable to the whole cohort for baseline patient and lesion characteristics, including diabetes and diffuse or proliferative in-stent restenosis  <b>Level of evidence:</b> 2+(+)
		Gamma n=37	Placebo n=33	
<b>Population:</b> 70 of 139 patients enrolled at 4 of the 12 centers in the Gamma 1 study.  <b>Endpoint:</b> Intravascular ultrasound after 8 months  <b>Follow up:</b> 8 months		Minimum luminal area (mm <sup>2</sup> )	2.0	<0.004
		Volume of intima hyperplasia of stent (mm <sup>3</sup> )	81	<0.03
		Volume of stent lumen (mm <sup>3</sup> )	128	0.12
<b>Conclusions:</b> Study showed less intima hyperplasia, larger luminal volume of stent and larger minimum luminal area in patients treated with brachytherapy using gamma irradiation.				

<p><b>Gamma-one substudy:</b> Effect of catheter-based iridium-192 gamma brachytherapy on the added risk of restenosis from diabetes mellitus after intervention for in-stent restenosis (20)</p>																																									
<p><b>Study design:</b> Substudy of the gamma-one trial comparing results for diabetic with non-diabetic patients</p> <p><b>Population:</b> 79 with diabetes 173 non-diabetic patients</p> <p><b>Primary endpoint:</b> MACE after 9 months</p> <p><b>Secondary endpoint:</b> binary restenosis at 6 months, MI or acute thrombosis within 30 days, TVR within 9 months</p> <p><b>Follow up:</b> 6 months for angiography, 9 months for clinical events</p>	<p><b>Intervention:</b> as described by Leon et al</p> <p>Gamma radiation with Ir-192</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: 325 mg/day indefinitely Ticlopidine or clopidogrel: 8 weeks Gamma (n=131): 31% diabetes Placebo: (n=122): 31% diabetes</p>																																								
<p><b>Results:</b> Clinical (9 months) and angiographical (6 months)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Diabetic</th> <th colspan="2">Non-diabetic</th> <th rowspan="2">p*</th> </tr> <tr> <th>Gamma</th> <th>Placebo</th> <th>Gamma</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>17</td> <td>47</td> <td>22</td> <td>21</td> <td>0.007</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>5</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>TLR</td> <td>12</td> <td>45</td> <td>19</td> <td>18</td> <td>0.002</td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis</td> <td>36</td> <td>76</td> <td>31</td> <td>47</td> <td>0.007</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Statistical comparison of gamma vs placebo for the group of diabetic patients</p> <p>No difference between gamma and placebo for the group of non-diabetic patients</p>			Diabetic		Non-diabetic		p*	Gamma	Placebo	Gamma	Placebo	MACE	17	47	22	21	0.007	Death	2	3	2	0	1.0	MI	7	8	11	5	1.0	TLR	12	45	19	18	0.002	Binary stenosis	36	76	31	47	0.007
	Diabetic		Non-diabetic		p*																																				
	Gamma	Placebo	Gamma	Placebo																																					
MACE	17	47	22	21	0.007																																				
Death	2	3	2	0	1.0																																				
MI	7	8	11	5	1.0																																				
TLR	12	45	19	18	0.002																																				
Binary stenosis	36	76	31	47	0.007																																				
<p><b>Comments:</b> Baseline demographic and clinical data were comparable for diabetic and non-diabetic patients</p> <p>This study compared TLR while the Gamma 1 paper presented TVR, resulting in lower values for MACE</p> <p><b>Level of evidence:</b> 2+(+)</p>																																									
<p><b>Conclusions:</b> Substudy indicated better clinical effect for patients with diabetes compared with non-diabetic patients for the parameters TLR and binary restenosis.</p>																																									

<p><b>SCRIPPS trial:</b> Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. Teirstein et al. 1997 (10), Teirstein et al. 1998 (25), Teirstein et al. 1999 (28), Malhotra et al. 2000 (23), Teirstein et al. 2001 (26), Grise et al. 2002 (21), Lansky et al. 1999 (22), Teirstein et al. 2000 (27).</p>																																																																							
<p><b>Study design:</b> Randomised placebo controlled trial. March-December 1995</p>	<p><b>Intervention:</b> PCI with balloon dilation (&gt; 18 atm). Additional stenting frequent</p>	<p><b>Results</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gamma n=26 (%)</th> <th>Placebo n=29 (%)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE 1Y</td> <td>15</td> <td>48</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>MACE 3Y</td> <td>39</td> <td>66</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>MACE 5Y</td> <td>54</td> <td>72</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>Death 1Y</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>Death 3Y</td> <td>12</td> <td>10</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>Death 5Y</td> <td>19</td> <td>31</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>MI 1Y</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>MI 3Y</td> <td>4</td> <td>10</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>MI 5Y</td> <td>4</td> <td>10</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>TLR 1Y</td> <td>12</td> <td>45</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>TVR 3Y</td> <td>31</td> <td>59</td> <td>&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>TVR 5Y</td> <td>39</td> <td>59</td> <td>0.13</td> </tr> <tr> <td>Binary restenosis 6M</td> <td>17</td> <td>54</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>Binary restenosis 3Y</td> <td>33</td> <td>64</td> <td>&lt;0.005</td> </tr> <tr> <td>Late thrombosis</td> <td>Not given</td> <td>Not given</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Late loss 6M</td> <td>0.38 mm</td> <td>1.03 mm</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Gamma n=26 (%)	Placebo n=29 (%)	p	MACE 1Y	15	48	0.01	MACE 3Y	39	66	0.05	MACE 5Y	54	72	0.15	Death 1Y	0	3	ns	Death 3Y	12	10	ns	Death 5Y	19	31	ns	MI 1Y	4	0	ns	MI 3Y	4	10	ns	MI 5Y	4	10	ns	TLR 1Y	12	45	0.01	TVR 3Y	31	59	<0.01	TVR 5Y	39	59	0.13	Binary restenosis 6M	17	54	0.01	Binary restenosis 3Y	33	64	<0.005	Late thrombosis	Not given	Not given		Late loss 6M	0.38 mm	1.03 mm		<p><b>Comments:</b> Allocation: random by code Blinding: Intervention and outcome assessment blinded (except for radiation physicist) ITT analysis</p>
	Gamma n=26 (%)	Placebo n=29 (%)	p																																																																				
MACE 1Y	15	48	0.01																																																																				
MACE 3Y	39	66	0.05																																																																				
MACE 5Y	54	72	0.15																																																																				
Death 1Y	0	3	ns																																																																				
Death 3Y	12	10	ns																																																																				
Death 5Y	19	31	ns																																																																				
MI 1Y	4	0	ns																																																																				
MI 3Y	4	10	ns																																																																				
MI 5Y	4	10	ns																																																																				
TLR 1Y	12	45	0.01																																																																				
TVR 3Y	31	59	<0.01																																																																				
TVR 5Y	39	59	0.13																																																																				
Binary restenosis 6M	17	54	0.01																																																																				
Binary restenosis 3Y	33	64	<0.005																																																																				
Late thrombosis	Not given	Not given																																																																					
Late loss 6M	0.38 mm	1.03 mm																																																																					
<p><b>Inclusion criteria:</b> Patients with a restenotic artery containing a stent or candidate for stent placement, vessel diameter 3-5 mm, lesion length ≤30 mm</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Emergency stent implantation, thrombus in target lesion</p> <p><b>Study population:</b> 55 patients gamma vs. placebo Age: 70 – 69 yrs. Diabetes: 27 – 41% Previous MI: 38 – 34% Unstable angina: 42 – 55% SVG: 23 – 3% ISR: 62 – 62% Lesion length: 12.9 – 11.9 mm Vessel diameter: 2.9 – 2.8 mm</p> <p><b>Primary endpoint:</b> late luminal loss at 6 months</p> <p><b>Secondary endpoints:</b> binary restenosis, death, MI, revascularisation of target vessel, IVUS at 6 months</p> <p><b>Follow up:</b> 6 months and 3 yrs. for angiography, 1+6 months, 1+2+3+5 yrs. for clinical events</p>	<p><b>Placebo (n=29):</b> identical non-radioactive seeds</p> <p><b>Placebo (n=29):</b> identical non-radioactive seeds</p> <p>Ribbon location verified by angiography</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: 325 mg/day indefinitely Ticlopidine: two weeks when restented</p>	<p>Study approved for inclusion of 100 patients, but terminated early due to significant difference in primary endpoint</p> <p><b>Level of evidence:</b> 1+</p>																																																																					
<p><b>Conclusions:</b> The brachytherapy with gamma radiation reduced restenosis rate and TVR. The results were durable after 3 and 5 years, but some catch-up for the gamma group after 3 and 5 years. No perforation, aneurysms or pseudoaneurysms at 3 years</p>		<p>TVR was given for 3 and 5 years data, resulting in higher values than the TLR presented at one year.</p> <p>MACE 5Y includes TVR instead of TLR as for the 1 and 3 years data.</p>																																																																					

<b>SCRIPPS substudy:</b> A subgroup analysis of the SCRIPPS coronary radiation to inhibit proliferation poststenting trial. Teirstein et al. 1998 (24)																																																																
<p><b>Study design:</b> Subgroup analysis of randomised placebo controlled trial. March-December 1995</p> <p><b>Study population:</b> 52 patients</p> <p>Inclusion and exclusion as described for SCRIPPS</p> <p><b>6 prespecified subgroups:</b> length &lt;15 mm vs. 15-30 mm vessel diameter &lt;3 mm vs. ≥3 mm in-stent restenosis no previous stent vein graft native lesion occlusion</p> <p>Other subgroups retrospectively assessed: diabetic vs. non diabetic patients</p> <p><b>Endpoints:</b> Late luminal loss by angiography</p> <p><b>Follow up:</b> Angiography at 6 months</p> <p><b>Conclusions:</b> Brachytherapy was effective for most lesions and patients as previously demonstrated. This study pointed out the importance of high radiation dose to the whole treated area.</p>	<p><b>Intervention:</b> As described for SCRIPPS</p> <p>Gamma radiation with Ir-192 Gamma: n=24 Placebo: n=28</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: 325 mg/day indefinitely Ticlopidine: two weeks when restented</p> <p><b>Statistics:</b> Comparison of p values given are from Man-Whitney U test. A 2 factor ANOVA was presented for within groups.</p>	<p><b>Results: Late luminal loss after 6 months</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gamma n=24 (mm)</th> <th>Placebo n=28 (mm)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diabetic</td> <td>0.19</td> <td>1.12</td> <td>0.006</td> </tr> <tr> <td>Non diabetic</td> <td>0.46</td> <td>1.03</td> <td>0.17</td> </tr> <tr> <td>No previous stent</td> <td>1.02</td> <td>0.89</td> <td>0.63</td> </tr> <tr> <td>In-stent restenosis</td> <td>0.17</td> <td>1.17</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>1 previous PTCA</td> <td>0.51</td> <td>1.03</td> <td>0.18</td> </tr> <tr> <td>&gt; 1 prev. PTCA</td> <td>0.20</td> <td>1.08</td> <td>0.021</td> </tr> <tr> <td>&lt; 15 mm length</td> <td>0.54</td> <td>1.31</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>15-30 mm length</td> <td>0.30</td> <td>0.87</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>Vein graft</td> <td>0.88</td> <td>1.23</td> <td>0.61</td> </tr> <tr> <td>Native vessel</td> <td>0.22</td> <td>1.00</td> <td>0.007</td> </tr> <tr> <td>Diameter ≥ 3.0mm</td> <td>1.00</td> <td>1.28</td> <td>0.91</td> </tr> <tr> <td>Diameter &lt; 3.0mm</td> <td>0.07</td> <td>0.99</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>Minimum dose &lt; 8Gy</td> <td>0.92</td> <td>0.45</td> <td>0.41</td> </tr> <tr> <td>Minimum dose &gt; 8Gy</td> <td>0.06</td> <td>1.24</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table>			Gamma n=24 (mm)	Placebo n=28 (mm)	p	Diabetic	0.19	1.12	0.006	Non diabetic	0.46	1.03	0.17	No previous stent	1.02	0.89	0.63	In-stent restenosis	0.17	1.17	0.001	1 previous PTCA	0.51	1.03	0.18	> 1 prev. PTCA	0.20	1.08	0.021	< 15 mm length	0.54	1.31	0.10	15-30 mm length	0.30	0.87	0.15	Vein graft	0.88	1.23	0.61	Native vessel	0.22	1.00	0.007	Diameter ≥ 3.0mm	1.00	1.28	0.91	Diameter < 3.0mm	0.07	0.99	0.001	Minimum dose < 8Gy	0.92	0.45	0.41	Minimum dose > 8Gy	0.06	1.24	<0.0001	<p><b>Comments:</b> The total number of patients was small for this subgroup analysis</p> <p><b>Level of evidence:</b> 2+</p>
			Gamma n=24 (mm)	Placebo n=28 (mm)	p																																																											
Diabetic	0.19	1.12	0.006																																																													
Non diabetic	0.46	1.03	0.17																																																													
No previous stent	1.02	0.89	0.63																																																													
In-stent restenosis	0.17	1.17	0.001																																																													
1 previous PTCA	0.51	1.03	0.18																																																													
> 1 prev. PTCA	0.20	1.08	0.021																																																													
< 15 mm length	0.54	1.31	0.10																																																													
15-30 mm length	0.30	0.87	0.15																																																													
Vein graft	0.88	1.23	0.61																																																													
Native vessel	0.22	1.00	0.007																																																													
Diameter ≥ 3.0mm	1.00	1.28	0.91																																																													
Diameter < 3.0mm	0.07	0.99	0.001																																																													
Minimum dose < 8Gy	0.92	0.45	0.41																																																													
Minimum dose > 8Gy	0.06	1.24	<0.0001																																																													
<p>The 2 factor ANOVA was significant for the group no previous stent vs. in-stent restenosis (p= 0.035), with better results for the in-stent restenosis, and the group minimum radiation dose, with better results for the higher dose.</p>																																																																



<b>WRIST:</b> Intracoronary $\gamma$ -radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. (13, 30, 32)		<b>Comments:</b>																																					
<b>Study design:</b> Randomised placebo controlled trial, Washington Hospital Center. February 1997-January 1998	<b>Intervention:</b> Angioplasty with balloon (9-12%), rotational atherectomy (45-48%), laser angioplasty (35-34%), additional stents (40-31%).	<b>Results:</b>	<b>Allocation:</b> Computer based and telephone based <b>Blinding:</b> patient and outcome assessment blinded <b>Analysis:</b> Clinical data by ITT, angiography on 91% of included patients																																				
<b>Inclusion criteria:</b> Symptoms of angina, in-stent restenosis, vessel diameter 3-5.0 mm, lesion length <47 mm, age 30-80 yrs.	<b>Gamma (n=65):</b> iridium-192 ribbons (Best Medical international). Ribbon length 19, 36 or 51 mm. Irradiation length <55 mm (4 mm outside lesion). <b>Dose:</b> 15Gy at 2 mm for 3-4 mm vessel, 2.4 mm for >4 mm vessel.	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gamma n=65 (%)</th> <th>Placebo n=65 (%)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>29 6M 1Y 3Y 5Y</td> <td>68 68 65 69</td> <td>&lt;0.001 &lt;0.001 0.003 0.008</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>4.6 6M 1Y 3Y 5Y</td> <td>6.2 6.2 9 15</td> <td>ns ns ns ns</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>9.2 6M 1Y 3Y 5Y</td> <td>7.7 9.2 14 18</td> <td>ns ns ns</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>26 6M 1Y 3Y 5Y</td> <td>68 68 69 72</td> <td>&lt;0.001 &lt;0.001 0.003 0.002</td> </tr> <tr> <td>Late thrombosis</td> <td>7.6 6M 1Y 3Y 5Y</td> <td>3.5 3.5 6 6</td> <td>ns ns 0.09 0.09</td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis</td> <td>22</td> <td>60</td> <td>0.0001</td> </tr> <tr> <td>Mean diameter stenosis</td> <td>30</td> <td>57</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Late loss</td> <td>0.61 mm<sup>2</sup></td> <td>1.97 mm<sup>2</sup></td> <td>0.0004</td> </tr> </tbody> </table>		Gamma n=65 (%)	Placebo n=65 (%)	p	MACE	29 6M 1Y 3Y 5Y	68 68 65 69	<0.001 <0.001 0.003 0.008	Death	4.6 6M 1Y 3Y 5Y	6.2 6.2 9 15	ns ns ns ns	MI	9.2 6M 1Y 3Y 5Y	7.7 9.2 14 18	ns ns ns	TVR	26 6M 1Y 3Y 5Y	68 68 69 72	<0.001 <0.001 0.003 0.002	Late thrombosis	7.6 6M 1Y 3Y 5Y	3.5 3.5 6 6	ns ns 0.09 0.09	Binary stenosis	22	60	0.0001	Mean diameter stenosis	30	57		Late loss	0.61 mm <sup>2</sup>	1.97 mm <sup>2</sup>	0.0004	
	Gamma n=65 (%)	Placebo n=65 (%)	p																																				
MACE	29 6M 1Y 3Y 5Y	68 68 65 69	<0.001 <0.001 0.003 0.008																																				
Death	4.6 6M 1Y 3Y 5Y	6.2 6.2 9 15	ns ns ns ns																																				
MI	9.2 6M 1Y 3Y 5Y	7.7 9.2 14 18	ns ns ns																																				
TVR	26 6M 1Y 3Y 5Y	68 68 69 72	<0.001 <0.001 0.003 0.002																																				
Late thrombosis	7.6 6M 1Y 3Y 5Y	3.5 3.5 6 6	ns ns 0.09 0.09																																				
Binary stenosis	22	60	0.0001																																				
Mean diameter stenosis	30	57																																					
Late loss	0.61 mm <sup>2</sup>	1.97 mm <sup>2</sup>	0.0004																																				
<b>Exclusion criteria:</b> MI <72hrs., thrombus, multiple lesions in same vessel	<b>Placebo (n=65):</b> dummy seeds		<b>Level of evidence:</b> 1++																																				
<b>Population:</b> 130 patients Gamma vs. placebo Age: 63 – 62 yrs Diabetes: 39 – 45% Previous MI: 45% Unstable angina: 82 – 68% Lesion length: 28.8 - 26.7 mm Vessel diameter: 2.7 mm	Ribbon location verified by angiography																																						
<b>Primary outcomes:</b> Composite outcome of death, MI and repeat target lesion revascularisation at 6 months	<b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: Yes Ticlopidine: 30 days																																						
<b>Secondary outcomes:</b> Angiographic late loss and diameter stenosis. IVUS	<b>Statistical methods:</b> 130 patients included to have 80% power and 95% significance level to demonstrate a 50% reduction in composite endpoint Data analysed by ITT																																						
<b>Follow up:</b> 6 months for angiography and IVUS, 1+3+6+12+24+36+48+60 months for clinical events																																							
<b>Conclusions:</b> The brachytherapy with gamma radiation reduced restenosis, TVR and MACE. Follow-up after 2 and 3 years showed some catch-up in the gamma group, but there was still benefit from the treatment after 3 and 5 years.																																							

**WRIST substudy:** Edge stenosis and geographical miss following intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis (29)

<p><b>Study design:</b> Subgroup analysis of 86 of 130 patients from the original WRIST trial, 42 from IR-192 group and 44 from placebo group.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> As for WRIST, native coronary arteries, in-stent restenosis, all patients from Wrist with angiography at follow up</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Eight ostial lesions of the right coronary artery were excluded for analysis of the proximal end</p> <p><b>Endpoint:</b> Edge restenosis related to geographical miss.</p> <p>Edge restenosis was defined as diameter stenosis <math>\geq 50\%</math> occurring <math>\leq 5</math> mm proximal or distal to the last seed of the radiation source.</p> <p>Geographical miss was defined edge subject to injury, but not covered by radiation</p> <p><b>Follow up:</b> Angiography at 6 months</p> <p><b>Conclusions:</b> Edge restenosis following intracoronary gamma radiation treatment of in-stent restenosis was related to geographical miss, ie. balloon treated segment not covered by radiation or covered by low dose radiation.</p>	<p><b>Intervention:</b> As described for WRIST</p> <p><b>Gamma radiation:</b> n = 42, using Ir-192 ribbons.</p> <p><b>Placebo:</b> n = 44, using dummy seeds</p>	<p><b>Results:</b> Restenosis at the edges related to geographical miss (GM) or not.</p> <table border="1" data-bbox="319 1265 566 1601"> <thead> <tr> <th colspan="2">Gamma</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th>n=42</th> <th>p</th> <th>n=44</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Binary stenosis (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>GM -</td> <td>4</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>GM+</td> <td>21</td> <td>7</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>MLD (mm)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>GM-</td> <td>1.96</td> <td>1.97</td> <td></td> </tr> <tr> <td>GM+</td> <td>1.60</td> <td>1.89</td> <td>ns</td> </tr> </tbody> </table> <p>Geographical miss (GM) documented in 56 of 164 edges (34%)</p>	Gamma		Placebo		n=42	p	n=44	p	Binary stenosis (%)				GM -	4	4		GM+	21	7	ns	MLD (mm)				GM-	1.96	1.97		GM+	1.60	1.89	ns	<p><b>Comments:</b> Results only refer to edge stenosis, stenosis within treatment region are omitted from this analysis</p> <p><b>Level of evidence:</b> 2++</p>
Gamma		Placebo																																	
n=42	p	n=44	p																																
Binary stenosis (%)																																			
GM -	4	4																																	
GM+	21	7	ns																																
MLD (mm)																																			
GM-	1.96	1.97																																	
GM+	1.60	1.89	ns																																

<b>WRIST substudy:</b> Safety of intracoronary $\gamma$ -radiation on uninjured reference segments during the first 6 months after treatment of in-stent restenosis (79)				
<p><b>Study design:</b> Substudy of the WRIST trial for effects of brachytherapy on uninjured vessel, Washington Hospital Center</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients enrolled at the WHC for in-stent restenosis, radiation or dummy seed extended &gt;10 mm proximal and distal to the in-stent restenosis lesion and &gt;5 mm long uninjured segment</p> <p><b>Endpoint:</b> IVUS analysis</p> <p><b>Follow up:</b> IVUS at 6 months</p> <p><b>Conclusions:</b> There was no evidence of deleterious effects of gamma radiation on normal uninjured segments after 6 months, but some positive remodelling.</p>	<p><b>Intervention:</b> As described for the WRIST study</p> <p><b>Gamma radiation:</b> n = 19 using Ir-192 ribbons.</p> <p><b>Placebo:</b> n = 19, using dummy seeds</p>	<p><b>Results:</b> IVUS findings of uninjured radiated proximal segment</p>		<p><b>Comments:</b> Uninjured segment was defined angiographically. The IVUS demonstrated plaques also in the uninjured segments.</p> <p><b>Level of evidence:</b> 2++</p>
		<p>External elastical membrane area (mm<sup>2</sup>)</p> <p>Lumen area (mm<sup>2</sup>)</p> <p>Plaque and media area (mm<sup>2</sup>)</p>	<p>Acute</p> <p>17</p> <p>7.7</p> <p>9.6</p>	
<p>The same findings were seen in the distal reference area.</p>				

SVC - WRIST Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts (9)																															
Study design:	Intervention:	Results:		Comments:																											
		Gamma n=60 (%)	Placebo n=60 (%)		p																										
<p><b>Study design:</b> Randomised controlled trial, Washington Hospital Center. August 1998-August 2000</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Angina pectoris, in-stent restenosis of saphenous vein grafts, age 30-80 yrs, vessel diameter 3-5.0 mm, lesion length &lt;47 mm.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> AMI &lt;72 hrs., thrombus</p> <p><b>Study population:</b> 120 patients Gamma vs placebo Age: 67 - 66 yrs. Diabetes: 45 - 35% Previous MI: 53 - 53% Lesion length: 17.6 - 14.9 mm Vessel diameter: 2.9 - 2.9 mm</p> <p><b>Primary endpoint:</b> Death from cardiac causes, Q-wave MI, TVR and the composite endpoint of these</p> <p><b>Secondary endpoint:</b> Binary restenosis and luminal loss at 6 months</p> <p><b>Follow up:</b> 6 months for angiography (85% in gamma and 89% in placebo group), 12 months for clinical events</p>	<p><b>Intervention:</b> Angioplasty with balloon (12-18%), rotational atherectomy (3-2%), laser angioplasty (55-52%), additional stents (50%).</p> <p><b>Gamma (n=60):</b> iridium-192 ribbons (Best Medical international). Dose: 2.4-4.0 mm vessels: 14-15 Gy at a distance 2 mm from source, vessels &gt;4 mm 18Gy. Ribbon length: 23, 39, 55 mm, treatment &gt;5 mm outside lesion</p> <p><b>Placebo (n=60):</b> placebo seeds</p> <p>Angiographic verification of source placement</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: Yes Ticlopidine or clopidogrel: 30 days for 71% and 6 months for 29%</p> <p><b>Statistical methods:</b> No power calculations presented</p>	<table border="1"> <tr> <td>MACE 12M</td> <td>32</td> <td>63</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>Death 12M</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>MI 12M</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>na</td> </tr> <tr> <td>TVR 12M</td> <td>28</td> <td>62</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>Occlusion 12M</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis 6M</td> <td>21</td> <td>44</td> <td>0.005</td> </tr> <tr> <td>Late loss 6M</td> <td>0.30 mm</td> <td>1.23 mm</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </table> <p>Gamma vs placebo: OR for MACE: 0.27 (0.13-1.57) p&lt;0.001</p>	MACE 12M	32	63	0.001	Death 12M	7	7	ns	MI 12M	12	15	na	TVR 12M	28	62	<0.001	Occlusion 12M	2	8	ns	Binary stenosis 6M	21	44	0.005	Late loss 6M	0.30 mm	1.23 mm	<0.001	<p>Allocation: random computer generated Blinding: patient, interventionalists, clinical events committee, Analysis: ITT analysis for clinical data, 85 % follow up for Ir-192 group and 89 % for placebo group.</p> <p><b>Level of evidence</b> 1++</p>
MACE 12M	32	63	0.001																												
Death 12M	7	7	ns																												
MI 12M	12	15	na																												
TVR 12M	28	62	<0.001																												
Occlusion 12M	2	8	ns																												
Binary stenosis 6M	21	44	0.005																												
Late loss 6M	0.30 mm	1.23 mm	<0.001																												
<p><b>Conclusions:</b> The gamma therapy showed low rates of restenosis, TVR and MACE compared to placebo. Effects on saphenous vein bypass grafts were similar to the effects on native vessels.</p>																															

<b>Long - WRIST</b> Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions (12)																																																	
<p><b>Study design:</b> Randomised controlled trial, Washington Hospital Center. August 1998-August 2000</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> angiographic lesion 36-80 mm, artery diameter 3-5.0 mm, age 30-80 yrs, successful PCI</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> AMI &lt;72 hrs., thrombus</p> <p><b>Study population:</b> 120 patients Gamma vs placebo Age: 61 - 63 yrs. Diabetes: 37 - 42% Previous MI: 58 - 60% Lesion length: 29 mm Vessel diameter: 2.5 mm</p> <p><b>Primary endpoint:</b> late thrombosis and MACE (death, MI, TLR) at 12 months</p> <p><b>Secondary endpoint:</b> Late total occlusion</p> <p><b>Follow up:</b> QCA at baseline and 4-6 months Clinical follow up to 12 months</p> <p><b>Conclusions:</b> The gamma therapy in long lesions showed low rates of restenosis, TLR and MACE compared to placebo</p>	<p><b>Intervention:</b> Angioplasty with balloon, rotational atherectomy (67-68%), laser angioplasty (20-18%), additional stents (59-72%)</p> <p><b>Gamma (n=60):</b> iridium-192 ribbons (Best Medical International) Dose: 15 Gy at a distance 2 mm from source Ribbon length: 23, 39, 55 mm, treatment &gt;5 mm outside lesion</p> <p><b>Placebo (n=60):</b> placebo seeds</p> <p>Angiographic verification of source placement</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: Yes Ticlopidine or clopidogrel: 1 month</p> <p><b>Statistical methods:</b> No power calculations presented</p>																																																
<p><b>Results:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gamma n=60 (%)</th> <th>Placebo n=60 (%)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>5.0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>12M</td> <td>63</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>12M</td> <td>1.7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>5.0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>12M</td> <td>23</td> <td>18</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TLR</td> <td>39</td> <td>62</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Late thrombosis</td> <td>15</td> <td>12</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis</td> <td>34</td> <td>67</td> <td>&lt; 0.05</td> </tr> <tr> <td>Late loss</td> <td>6M</td> <td>0.91 mm</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>6M</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Gamma n=60 (%)	Placebo n=60 (%)	P	MACE	5.0	0			12M	63		Death	0	0			12M	1.7		MI	5.0	0		12M	23	18		TLR	39	62		Late thrombosis	15	12		Binary stenosis	34	67	< 0.05	Late loss	6M	0.91 mm			6M			<p><b>Comments:</b> Allocation: procedure not given Blinding: not described Analysis: ITT for clinical data</p> <p><b>Level of evidence</b> 1+</p>
	Gamma n=60 (%)	Placebo n=60 (%)	P																																														
MACE	5.0	0																																															
	12M	63																																															
Death	0	0																																															
	12M	1.7																																															
MI	5.0	0																																															
12M	23	18																																															
TLR	39	62																																															
Late thrombosis	15	12																																															
Binary stenosis	34	67	< 0.05																																														
Late loss	6M	0.91 mm																																															
	6M																																																

<b>WRIST Plus:</b> Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary $\gamma$ -radiation in patients with in-stent restenosis (16)																													
<p><b>Study design:</b> Prospective registry of consecutive patients, Washington Hospital Center, August 1999 –February 2000</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients with angina, and native or graft in-stent restenosis, lesion length &lt;80 mm, vessel diameter 2.5–4.0 mm</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> AMI &lt;72hrs., thrombus</p> <p><b>Population:</b> 120 patients Mean age: 61 yrs Diabetes: 39% Previous MI: 46% Vessel diameter: 2.7 mm Lesion length: 25.5 mm Saphenous vein grafts: 8.3%</p> <p><b>Primary endpoint:</b> late thrombosis, composite MACE (death, MI, TLR) at 6 months.</p> <p><b>Secondary endpoint:</b> Late total occlusion, binary restenosis, late loss</p> <p><b>Follow up:</b> 6 months for angiography and clinical events</p> <p><b>Conclusions:</b> 6 months treatment with clopidogrel after gamma therapy resulted in low rates of late occlusion and MACE, lower than historical data of 1 months treatment</p>	<p><b>Intervention:</b> Angioplasty with balloon (16%), rotational atherectomy (44%), laser angioplasty (37%), additional stents (28%).</p> <p><b>Gamma radiation:</b> iridium-192 ribbons (Best Medical International). Dose: 14 Gy at a distance 2 mm from source</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA 325 mg/d indefinitely Clopidogrel 6 months</p> <p><b>Statistics:</b> The study results were compared to studies with 1 month clopidogrel treatment: the WRIST, LONG WRIST and placebo group of WRIST</p>																												
<p><b>Results:</b> Outcomes after 6 months (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gamma + 6 months clopidogrel n=120 (%)</th> <th>Gamma + 1 month clopidogrel n=125 (%)</th> <th>Placebo + 1 month clopidogrel n=126 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>23</td> <td>32</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>1.7</td> <td>4.8</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>17</td> <td>20</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Late thrombosis</td> <td>2.5</td> <td>9.6</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>23</td> <td>30</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>Binary restenosis</td> <td>34</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Control group constructed from WRIST and long WRIST studies</p>		Gamma + 6 months clopidogrel n=120 (%)	Gamma + 1 month clopidogrel n=125 (%)	Placebo + 1 month clopidogrel n=126 (%)	MACE	23	32	64	Death	1.7	4.8	4.8	MI	17	20	13	Late thrombosis	2.5	9.6	0.8	TVR	23	30	63	Binary restenosis	34			<p><b>Comments:</b> Difficult to compare results from a non controlled study, with historical controls from WRIST and long WRIST studies</p> <p><b>Level of evidence</b> 3++</p>
	Gamma + 6 months clopidogrel n=120 (%)	Gamma + 1 month clopidogrel n=125 (%)	Placebo + 1 month clopidogrel n=126 (%)																										
MACE	23	32	64																										
Death	1.7	4.8	4.8																										
MI	17	20	13																										
Late thrombosis	2.5	9.6	0.8																										
TVR	23	30	63																										
Binary restenosis	34																												

<b>WRIST 12</b> Twelve versus six months clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing $\gamma$ -radiation therapy for in-stent restenosis (17)																				
<p><b>Study design:</b> Prospective registry of consecutive patients, Washington hospital center, March –August 2000</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients with angina and native or graft in-stent restenosis, lesion length &lt; 80 mm, vessel diameter 2.5–4.0 mm</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> MI &lt;72hrs., thrombus, multiple lesions in target vessel</p> <p><b>Study population:</b> 120 patients  Mean age: 63 year  Diabetes: 49%  Previous MI: 57%  Vessel diameter: 2.70 mm  Lesion length: 23.4 mm  Saphenous vein graft: 11.7%</p> <p><b>Endpoint:</b> Late thrombosis, the composite MACE (death, MI, TLR), TVR, late loss, restenosis</p> <p><b>Follow up:</b> Clinical endpoints after 6 and 15 months</p> <p><b>Conclusions:</b> 12 months treatment with clopidogrel after gamma therapy resulted in low rates of late occlusion and MACE, lower than historical data of 6 months treatment.</p>	<p><b>Intervention:</b> Angioplasty with balloon (7%), rotational atherectomy (53%), laser angioplasty (15%), additional stents (39%).</p> <p><b>Gamma radiation:</b> iridium-192 ribbons (Best Medical international).  Dose: 14 Gy at a distance 2 mm from source</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA 325 mg/d indefinitely Clopidogrel 12 months</p> <p><b>Statistics:</b> The study results were compared to the WRIST PLUS data.</p>	<p><b>Results</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>12 months clopidogrel n= 120 (%)</th> <th>6 month clopidogrel n=120 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>6M 13 15M 21</td> <td>23 36</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>6M 1.7 15M 1.7</td> <td>1.7 1.7</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>6M 11 15M 11</td> <td>18 18</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>6M 14 15M 23</td> <td>23 39</td> </tr> <tr> <td>Late thrombosis</td> <td>1.7 3.3</td> <td>2.5 4.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Control group constructed from WRIST plus study.</p>		12 months clopidogrel n= 120 (%)	6 month clopidogrel n=120 (%)	MACE	6M 13 15M 21	23 36	Death	6M 1.7 15M 1.7	1.7 1.7	MI	6M 11 15M 11	18 18	TVR	6M 14 15M 23	23 39	Late thrombosis	1.7 3.3	2.5 4.2
	12 months clopidogrel n= 120 (%)	6 month clopidogrel n=120 (%)																		
MACE	6M 13 15M 21	23 36																		
Death	6M 1.7 15M 1.7	1.7 1.7																		
MI	6M 11 15M 11	18 18																		
TVR	6M 14 15M 23	23 39																		
Late thrombosis	1.7 3.3	2.5 4.2																		
		<p><b>Comments:</b>  The paper used historical controls from the WRIST plus study (treated 1-12 months prior to study group)</p> <p><b>Level of evidence</b>  3+</p>																		





<b>PREVENT</b> Endoluminal beta-radiation therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty (14)																																																															
<p><b>Study design:</b> Multicenter (5) dose-finding randomised controlled trial. Europe. October 1997-February 1999.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients &gt;50 yrs, angina or silent ischemia, previous untreated native coronary stenosis, vessel diameter 2.5-4.0 mm, lesion length &lt;15 mm</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Recent MI, GP IIb/IIIa given, urgent need for stent placement</p> <p><b>Study population:</b> 183 patients 4 dose groups Age: 63 – 65 yrs. Diabetes: 9 - 16% Previous MI: 33 – 44% Unstable angina: 29 – 37% Vessel diameter: 2.9 – 3.1 mm Lesion length: na</p> <p><b>Primary endpoint:</b> Minimal luminal diameter at 6 months <b>Secondary endpoint:</b> Death, MI, TVR</p> <p><b>Follow up:</b> 6 months for angiography (93%), 7 months for clinical events</p>	<p><b>Intervention:</b> Balloon angioplasty followed by irradiation or placebo treatment. Additional stents inserted in 27-33 % of patients</p> <p><b>BETA radiation:</b> Centering balloon (Schneider) using Y-90 delivered on a 29 mm coil at four different doses: 9 Gy (n=45) 12 Gy (n=45) 15 Gy (n=46) 18 Gy (n=45) Irradiated segment : 24bmm (&gt;4.5 mm outside lesion)</p> <p>No placebo group</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: Yes Ticlopidine: 2-7 months (was changed during the study period)</p> <p><b>Statistical methods:</b> 90% power to detect a 20% improvement in minimal luminal diameter at 6 months (2.00 vs 1.67mm) with 34 patients per group. 45 enrolled to account for 30% rate of stent implantation</p>	<p><b>Results:</b> outcomes in all patients after 6 months</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>9 Gy n=45 (%)</th> <th>12 Gy n=45 (%)</th> <th>15 Gy n=46 (%)</th> <th>18 Gy n=45 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>16</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>13</td> <td>8.8</td> <td>11</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Occlusion</td> <td>4.4</td> <td>8.8</td> <td>4.3</td> <td>8.8</td> </tr> <tr> <td>Diameter stenosis</td> <td>42</td> <td>41</td> <td>39</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis</td> <td>29</td> <td>21</td> <td>16</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table> <p>Outcomes after balloon angioplasty only</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>6.6</th> <th>3.2</th> <th>3.8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Occlusion</td> <td>0</td> <td>6.6</td> <td>3.2</td> <td>3.8</td> </tr> <tr> <td>Diameter stenosis</td> <td>41</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis</td> <td>28</td> <td>17</td> <td>16</td> <td>3.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>All patients experiencing occlusion were given antiplatelet therapy for 2 months</p> <p>3 of 4 occlusions were in patients given new stents</p>		9 Gy n=45 (%)	12 Gy n=45 (%)	15 Gy n=46 (%)	18 Gy n=45 (%)	MACE	16	13	11	18	Death	0	0	0	1	MI	1	2	0	2	TVR	13	8.8	11	11	Occlusion	4.4	8.8	4.3	8.8	Diameter stenosis	42	41	39	38	Binary stenosis	29	21	16	15		0	6.6	3.2	3.8	Occlusion	0	6.6	3.2	3.8	Diameter stenosis	41	38	38	32	Binary stenosis	28	17	16	3.9	<p><b>Comments:</b> Allocation: random by computer, concealed Blinding: patient, outcome assessment Analysis: ITT</p> <p>No specification of % patients given ticlopidine for 2 vs. 7 months</p> <p><b>Level of evidence</b> 1++</p>
	9 Gy n=45 (%)	12 Gy n=45 (%)	15 Gy n=46 (%)	18 Gy n=45 (%)																																																											
MACE	16	13	11	18																																																											
Death	0	0	0	1																																																											
MI	1	2	0	2																																																											
TVR	13	8.8	11	11																																																											
Occlusion	4.4	8.8	4.3	8.8																																																											
Diameter stenosis	42	41	39	38																																																											
Binary stenosis	29	21	16	15																																																											
	0	6.6	3.2	3.8																																																											
Occlusion	0	6.6	3.2	3.8																																																											
Diameter stenosis	41	38	38	32																																																											
Binary stenosis	28	17	16	3.9																																																											
<p><b>Conclusion:</b> Beta radiation with Y-90 of de novo lesions in native coronary arteries reduced restenosis rate in dose dependant manner with the best effects at the highest dose levels.</p>																																																															

<b>INHIBIT trial</b> Use of localised intracoronary $\beta$ radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial (15)																																							
<p><b>Study design:</b> Multicenter (27) randomised clinical trial. August 1998-December 1999</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> In-stent restenosis in native coronary arteries, angina symptoms, single lesion, vessel diameter 2.4-3.7 mm, lesion length &lt;47 mm</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> MI &lt;72hrs, thrombus, multiple lesions in target vessel</p> <p><b>Study population:</b> 332 patients</p> <p>Beta vs placebo</p> <p>Age: 62 - 61 yrs</p> <p>Diabetes: 33 - 27%</p> <p>Previous MI: 45 - 52%</p> <p>Vessel diameter: 2.7 - 2.7 mm</p> <p>Lesion length: 16.9 - 17.9 mm</p> <p><b>Primary endpoint:</b> Composite of death, MI, TLR at 9 months</p> <p><b>Secondary endpoint:</b> MACE with TVR, late-loss</p> <p><b>Follow up:</b> 9 months clinical and angiographical (78 vs 77%)</p> <p><b>Conclusions:</b> BETA radiation with <math>^{32}\text{P}</math> reduced restenosis rate, TVR and MACE in treatment of in-stent restenosis in native coronary arteries compared to placebo.</p>	<p><b>Intervention:</b> Angioplasty with balloon (47-38%), rotational atherectomy (32-33%), laser angioplasty (5-4%), additional stents (30-31%).</p> <p><b>Beta radiation (n=166):</b> 155 patients were given radiation with <math>^{32}\text{P}</math> at 20Gy delivered through a centering balloon catheter (Guidant). Long lesions &gt;22mm treated with tandem positioning.</p> <p><b>Placebo (n=166):</b> 159 patients were given placebo</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: For 1 year Ticlopidine/clopidogrel: the recommended treatment period changed during the study resulting in 30 days for the first 69 patients, 90 days for the next 29 patients. 70 of 101 patients who received new stents were recommended clopidogrel for a minimum of 180 days</p> <p><b>Statistical methods:</b> Sample size of 310 patients sufficient to show a 36% reduction in primary endpoints at 9 months, at 95% significance level and with 90% power</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4"><b>Results:</b> Outcomes after 9 months</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Beta n=166 (%)</th> <th>Placebo n= 166 (%)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>1M 2 9M 24</td> <td>2 34</td> <td>ns 0.05</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>1M 0 9M 3</td> <td>1 4</td> <td>ns ns</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>1M 3 9M 8</td> <td>2 5</td> <td>ns ns</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>9M 19</td> <td>30</td> <td>0.028</td> </tr> <tr> <td>Occlusion</td> <td>9M 4</td> <td>1</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>Diameter stenosis</td> <td>43</td> <td>51</td> <td>&lt;0.002</td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis</td> <td>34</td> <td>66</td> <td>0.0001</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Results:</b> Outcomes after 9 months					Beta n=166 (%)	Placebo n= 166 (%)	P	MACE	1M 2 9M 24	2 34	ns 0.05	Death	1M 0 9M 3	1 4	ns ns	MI	1M 3 9M 8	2 5	ns ns	TVR	9M 19	30	0.028	Occlusion	9M 4	1	ns	Diameter stenosis	43	51	<0.002	Binary stenosis	34	66	0.0001	<p><b>Comments:</b> Allocation: random and concealed Blinding: patient, cardiologist and adjudication panel unaware of assignment Analysis: ITT</p> <p>Recommended treatment length of ticlopidine and clopidogrel changed during the study</p> <p><b>Level of evidence:</b> I++</p>
<b>Results:</b> Outcomes after 9 months																																							
	Beta n=166 (%)	Placebo n= 166 (%)	P																																				
MACE	1M 2 9M 24	2 34	ns 0.05																																				
Death	1M 0 9M 3	1 4	ns ns																																				
MI	1M 3 9M 8	2 5	ns ns																																				
TVR	9M 19	30	0.028																																				
Occlusion	9M 4	1	ns																																				
Diameter stenosis	43	51	<0.002																																				
Binary stenosis	34	66	0.0001																																				

**START:** Randomized trial of SR-90/Y-90 beta radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis (33)

<p><b>Study design:</b> Multicenter, blinded randomized controlled trial, mostly US-centers, September 1998 to May 1999</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> In-stent restenosis, native artery, vessel diameter 2.7-4.0 mm, lesion length <math>\leq</math> 20 mm, successful angioplasty</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> History of MI <math>&lt;</math>72 hrs. , unprotected left main, 2 overlapping stents</p> <p><b>Population:</b> 476 patients Beta vs placebo Age: 62 – 61 yrs. Diabetes: 31 – 32% Previous MI: 47 – 48% Unstable angina: 74 – 79% Lesion length: 16 mm Vessel diameter: 2.8 mm</p> <p><b>Primary endpoint:</b> MACE: death, MI, clinically driven TVR</p> <p><b>Follow up:</b> Clinical and angiographic (82%) after 8 months.</p> <p><b>Conclusions:</b> Beta-radiation was safe and effective to prevent restenosis in the treatment of in-stent restenosis in native coronary arteries.</p>	<p><b>Intervention:</b> Balloon angioplasty, additional stent placement (20%), laser angioplasty and atherectomy.</p> <p><b>BETA radiation (n=244):</b> SR-90/Y90 were used (Novoste beta-cath, Schneider). Dose: 18 Gy at 2 mm from centreline of source axis for vessel 2.7-3.4 mm, and 23 Gy for 3.4-4.0 mm.</p> <p>Placebo (n=232)</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: the study period Ticlopidine/clopidogrel: from 0 to 60 days</p> <p><b>Statistical methods:</b> The study power was calculated to be sufficient to show 38% treatment effect, assuming TVR 30% in placebo group and 18.5% in the treatment group with <math>\alpha=0.05</math> and <math>\beta=0.80</math>.</p>	<p><b>Results: 8 months results</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Beta n=244 (%)</th> <th>Placebo n=232 (%)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>19</td> <td>29</td> <td>0.024</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>1.3</td> <td>0.5</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>1.7</td> <td>3.3</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>17</td> <td>28</td> <td>na</td> </tr> <tr> <td>Stent thrombosis</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis</td> <td>29</td> <td>45</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>33</td> <td>45</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>Non DM</td> <td>27</td> <td>45</td> <td>0.002</td> </tr> <tr> <td>Mean diameter stenosis</td> <td>42</td> <td>50</td> <td><math>&lt;</math>0.001</td> </tr> <tr> <td>Late loss (mm)</td> <td>0.28 mm</td> <td>0.55</td> <td><math>&lt;</math>0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Restenosis rate was higher if debulking was used in the placebo group only (53 vs. 39%).</p> <p>Study shows large difference between binary restenosis of stented segment (14%) and target vessel (29%) in the radiation group.</p>		Beta n=244 (%)	Placebo n=232 (%)	p	MACE	19	29	0.024	Death	1.3	0.5	ns	MI	1.7	3.3	ns	TVR	17	28	na	Stent thrombosis	0	0		Binary stenosis	29	45	0.001	Diabetes	33	45	ns	Non DM	27	45	0.002	Mean diameter stenosis	42	50	$<$ 0.001	Late loss (mm)	0.28 mm	0.55	$<$ 0.001	<p><b>Comments:</b> Allocation: procedure not described Analysis : angiograms evaluated by observes blinded to assignment Analysis: ITT for clinical data 81 % of placebo patients and 83% of 90-SR/90-Y patients</p> <p><b>Level of evidence:</b> 1+</p>
	Beta n=244 (%)	Placebo n=232 (%)	p																																												
MACE	19	29	0.024																																												
Death	1.3	0.5	ns																																												
MI	1.7	3.3	ns																																												
TVR	17	28	na																																												
Stent thrombosis	0	0																																													
Binary stenosis	29	45	0.001																																												
Diabetes	33	45	ns																																												
Non DM	27	45	0.002																																												
Mean diameter stenosis	42	50	$<$ 0.001																																												
Late loss (mm)	0.28 mm	0.55	$<$ 0.001																																												

<p><b>START 40:</b> Clinical and angiographic outcomes after use of SR-90/YT-90 beta radiation for the treatment of in-stent restenosis: results from stents and radiation therapy 40 registry (34)</p>											
<p><b>Study design:</b> Multicenter, prospective registry, June 1999 to February 2000.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> In-stent restenosis, native artery, vessel diameter 2.7-4.0 mm, lesion length <math>\leq</math>20 mm, successful angioplasty</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Unprotected left main, multivessel intervention required</p> <p><b>Population:</b> 207 patients Age: 64 yrs. Diabetes: 26% Previous MI: 42% Unstable angina: 85% Lesion length: 17 mm Vessel diameter: 2.8 mm</p> <p><b>Endpoint:</b> MACE: death, MI, clinically driven TVR Angiographic binary restenosis, MLD, late loss, aneurysm formation</p> <p><b>Follow up:</b> Clinical and angiographic (74%) after 8 months.</p>	<p><b>Intervention:</b> Balloon angioplasty, additional stent placement (15%)</p> <p><b>BETA radiation:</b> SR-90/Y90 were used (Novoste beta-cath, Schneider). Source length 40 mm. Dose: 18 Gy at 2 mm from centreline of source axis for vessel 2.7 - 3.4 mm, and 23 Gy for 3.4 - 4.0 mm.</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: the study period Ticlopidine/clopidogrel: from 0 to 90 days</p> <p><b>Statistical methods:</b> The study power was calculated to be sufficient to show 38% treatment effect with 196 patients, compared to control arm of the previous START study.</p>	<p><b>Results:</b></p> <table border="1"> <tr> <td>Beta n = 207 (%)</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Stent thrombosis</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis</td> <td>25</td> </tr> </table> <p>No evidence of aneurysm formation</p> <p>The longer radiation source reduced restenosis rate compared to historical placebo arm.</p> <p>The magnitude of restenosis reduction was the same as the shorter source used in the START trial (30 mm).</p>	Beta n = 207 (%)	Death	2.4	TVR	16	Stent thrombosis	1.0	Binary stenosis	25
Beta n = 207 (%)											
Death	2.4										
TVR	16										
Stent thrombosis	1.0										
Binary stenosis	25										
<p><b>Comments:</b> The study aimed to study safety of a longer radiation source than the START study</p>		<p><b>Level of evidence:</b> 3++</p>									
<p><b>Conclusions:</b> Beta-radiation was safe and effective to prevent restenosis in the treatment of in-stent restenosis in native coronary arteries, compared to control arm of previous study.</p>											

RENO A multicenter European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy (18)																																																
<p><b>Study design:</b> Postmarked prospective registry of consecutive patients, multicenter in Europe, April 1999 to September 2000. Subgroup analysis of diabetes (24%) and long lesions (13%)</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients with angina, de novo or restenotic, native or graft in-stent restenosis, lesion length &lt;80 mm, vessel diameter 2.5-4.0 mm</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> AMI &lt;72hrs., thrombus, multiple lesions in target vessel</p> <p><b>Study population:</b> n=1098 Mean age: 62 yrs Sex (male): 66% Diabetes: 24% Previous MI: 36% Unstable angina: 27% Multivessel: 50% Vessel diameter: 3.3 mm Lesion length: 19 mm ISR: 80% Bypass graft: 5.9%</p> <p><b>Endpoint:</b> Procedural success, MACE (death, MI, TVR) <b>Follow up:</b> Clinical endpoints after 6 months mandated, angiography after 6 months not mandated (72%).</p> <p><b>Conclusions:</b> The good results of brachytherapy in randomized trials was reproduced in clinical practice. The brachytherapy appeared to even out the increased risk of diabetic patients, giving the diabetic patients the same outcome as non-diabetic patients. Beta therapy was highly effective for long lesion treatment of in-stent restenosis.</p>	<p><b>Intervention:</b> Angioplasty with cutting balloon (15%), atherectomy (2%), new stent (30%).</p> <p><b>BETA radiation:</b> SR-90/Y90 were used (Novoste beta-cath, Schneider). Source length 30, 40 or 60 mm. Dose: 16 - 25 Gy at 2 mm from centreline of source axis, depending on vessel diameter</p> <p>Long lesions treated with source &gt;40 mm: mean length 35 mm.</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA 100 mg/d Ticlopidine/Clopidogrel Combination treatment for 6 months recommended (70%), 3-6 months for remaining</p> <p><b>Statistics:</b> Post study analyses.</p>	<p><b>Results:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>In-stent restenosis</th> <th>Diabetes n=256 (%)</th> <th>Non-diabetes n = 842 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>18</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>2.9</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>3.3</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>15</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td><b>De novo lesion</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MACE</td> <td>31</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>0</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>5.7</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>29</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td><b>Long lesion ISR</b></td> <td>n=139</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MACE</td> <td>18</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>2.2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>1.5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>15</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	In-stent restenosis	Diabetes n=256 (%)	Non-diabetes n = 842 (%)	MACE	18	18	Death	2.9	1.7	MI	3.3	2.1	TVR	15	16	<b>De novo lesion</b>			MACE	31	23	Death	0	2.1	MI	5.7	2.1	TVR	29	20	<b>Long lesion ISR</b>	n=139		MACE	18		Death	2.2		MI	1.5		TVR	15		<p><b>Comments:</b> The study was not designed to aim at difference between diabetic and non-diabetic patients. Thereby, the power was not sufficient to show equivalence.</p> <p>Results of long lesion treatment was compared to control group of WRIST and LONG WRIST</p> <p><b>Level of evidence:</b> 3++</p>
	In-stent restenosis	Diabetes n=256 (%)	Non-diabetes n = 842 (%)																																													
MACE	18	18																																														
Death	2.9	1.7																																														
MI	3.3	2.1																																														
TVR	15	16																																														
<b>De novo lesion</b>																																																
MACE	31	23																																														
Death	0	2.1																																														
MI	5.7	2.1																																														
TVR	29	20																																														
<b>Long lesion ISR</b>	n=139																																															
MACE	18																																															
Death	2.2																																															
MI	1.5																																															
TVR	15																																															

**Beta WRIST** Intracoronary  $\beta$ -radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis (37)

<p><b>Study design:</b> Consecutive patients, compared with historical controls</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Symptoms of angina, native artery in-stent restenosis, vessel diameter 2.5 - 4.0 mm, lesion length &lt;47 mm</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> AMI &lt;72 hrs., thrombus, multiple lesions in target vessel</p> <p><b>Study population:</b> 50 patients Mean age: 60 yrs. Diabetes: 24% Previous MI: 55% Vessel diameter: 2.7 mm Lesion length: 17.2 mm</p> <p><b>Primary endpoint:</b> Composite MACE of death, MI and TLR at 6 months</p> <p><b>Secondary endpoint:</b> Angiographical restenosis, late loss and loss index</p> <p><b>Follow up:</b> Angiography (93%) and IVUS at 6 months, 6 months for clinical events</p>	<p><b>Intervention:</b> Angioplasty with balloon (6%), rotational atherectomy (54%), laser angioplasty (10%), additional stents (36%).</p> <p><b>BETA radiation:</b> Centering balloon (Schneider) using Y-90 delivered on a 29 mm coil. Dose: 20.6 Gy to a distance of 1.0mm Treatment length: 29 mm for 66% of patients, 2 levels in 24%</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: na Clopidogrel or ticlopidine: 1 month</p> <p><b>Statistics:</b> Sample size of 50 was selected to demonstrate 50% reduction in mace with 80% power at 5% significance.</p> <p>The study results were compared to placebo group of WRIST study</p>	<p><b>Results: Outcomes after 6months (%)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Beta n=50 (%)</th> <th>Placebo n=50 (%)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>34</td> <td>76</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>0</td> <td>8</td> <td>0.11</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>10</td> <td>14</td> <td>0.56</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>34</td> <td>72</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>Late thrombosis</td> <td>10</td> <td>4</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>Mean diameter stenosis</td> <td>34</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis</td> <td>34</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Control group constructed from WRIST-RCT</p>		Beta n=50 (%)	Placebo n=50 (%)	p	MACE	34	76	0.001	Death	0	8	0.11	MI	10	14	0.56	TVR	34	72	0.001	Late thrombosis	10	4	0.15	Mean diameter stenosis	34			Binary stenosis	34			<p><b>Comments:</b> Results in study were compared to a control group from WRIST-trial composed of all patients treated for in-stent restenosis</p> <p><b>Level of evidence:</b> 3++</p>
	Beta n=50 (%)	Placebo n=50 (%)	p																																
MACE	34	76	0.001																																
Death	0	8	0.11																																
MI	10	14	0.56																																
TVR	34	72	0.001																																
Late thrombosis	10	4	0.15																																
Mean diameter stenosis	34																																		
Binary stenosis	34																																		
<p><b>Conclusions:</b> BETA radiation with Y-90 showed low MACE, TVR and restenosis, lower than historical data of placebo group (WRIST). Late thrombosis rate was high in this study with only one month with ticlopidine/clopidogrel treatment.</p>																																			

<b>BRIE study</b> Intracoronary beta-radiation to reduce restenosis after balloon angioplasty and stenting (35)																
<p><b>Study design:</b> Prospective registry of patients, Europe, July 1998 –June 1999</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Symptoms of angina, vessel diameter 2.7 – 4.0 mm, lesion length &lt;24 mm, native artery</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Unstable angina, acute MI, ISR, bifurcation, occlusion.</p> <p><b>Population:</b> 149 patients. Mean age: 60 yrs. Diabetes: 14 % Previous MI: 34 % De novo lesion: 94% Restenosis: 5.7% Vessel diameter: 3.1 mm Lesion length 11 mm</p> <p><b>Primary endpoint :</b> MACE: death, MI, TVR at 1 year. Angiographic binary restenosis.</p> <p><b>Secondary endpoint:</b> Angiographic MLD and late loss</p> <p><b>Follow up:</b> Angiography with QCA at 6 months (87%) and clinical f/u 1 year</p> <p><b>Conclusions:</b> Both restenosis rate and late occlusion were high. Possible these findings reflect the early experience with brachytherapy.</p>	<p><b>Intervention:</b> Balloon angioplasty (36%), stent placement (64%)</p> <p><b>BETA radiation:</b> SR-90/Y90 were used (Novoste beta-cath, Schneider). Dose: 14 – 18 Gy at 2 mm from centreline of source axis</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> Medication not specified. Treatment varied from 2 weeks to 6 months. ASA: na Ticlopidine/clopidogrel: na</p>	<p><b>Results:</b></p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>n = 149 (%)</td> </tr> <tr> <td>MACE</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Total occlusion</td> <td>5.3</td> </tr> <tr> <td>Binary restenosis balloon stent</td> <td>34 25 39</td> </tr> </table> <p>The vessel occlusion decline over time from 10.5% of initial 57 to 2.1% og next 95 with prolonged antiplatelet therapy.</p> <p>Overall binary restenosis was 9.9% in the treated segment, 29% in the irradiated segment and 34% in target vessel.</p> <p><b>Level of evidence:</b> 3++</p> <p><b>Comments:</b> No control group</p>		n = 149 (%)	MACE	34	Death	2	MI	20	TVR	31	Total occlusion	5.3	Binary restenosis balloon stent	34 25 39
	n = 149 (%)															
MACE	34															
Death	2															
MI	20															
TVR	31															
Total occlusion	5.3															
Binary restenosis balloon stent	34 25 39															

<b>Edge stenosis:</b> Geographical miss during catheter-based intracoronary beta radiation: incidence and implications in the BRIE study (36)																			
<p><b>Study design:</b> Retrospective analysis of 149 patients and 175 segments.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Symptoms of angina, de novo lesion</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> 36 patients and 44 vessel were not interpretable for analysis</p> <p><b>Population:</b> 149 patients. Mean age: 59 yrs. Diabetes: 15% Previous MI: 35%</p> <p><b>Endpoint:</b> Edge restenosis related to geographical miss.</p> <p>Edge restenosis was defined as diameter stenosis <math>\geq 50\%</math> occurring <math>\leq 5</math> mm proximal or distal to the last seed of the radiation source.</p> <p>Geographical miss was defined edge subject to injury, but not covered by radiation</p> <p><b>Follow up:</b> Angiography with QCA at 6 months.</p>	<p><b>Intervention:</b> Balloon angioplasty (37%), stent placement (63%)</p> <p><b>BETA radiation:</b> SR-90/Y90 were used (Novoste beta-cath, Schneider).</p> <p>Dose: 14 – 18 Gy at 2 mm from centreline of source axis</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: na Ticlopidine/clopidogrel: na</p>		<p><b>Results:</b> Restenosis at the edges related to geographical miss (GM) or not.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Binary stenosis (%)</th> <th colspan="2">Balloon edges</th> <th colspan="2">Stent edges</th> <th rowspan="2">p</th> </tr> <tr> <th>GM -</th> <th>GM+</th> <th>p</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5.4</td> <td>10.7</td> <td>0.35</td> <td>3.7</td> <td>18.8</td> <td>0.006</td> </tr> </tbody> </table> <p>The OR for edge restenosis for GM versus non-injured edges of stented arteries were: OR=5.6, CI 1.6-19.6</p> <p>Geographical miss observed in 89 of 131 vessels (67.9%)</p>	Binary stenosis (%)	Balloon edges		Stent edges		p	GM -	GM+	p		5.4	10.7	0.35	3.7	18.8	0.006
	Binary stenosis (%)	Balloon edges			Stent edges		p												
GM -		GM+	p																
5.4	10.7	0.35	3.7	18.8	0.006														
			<p><b>Comments:</b> No control group</p> <p>Results only refer to edge stenosis, stenosis within treatment region are omitted from this analysis</p> <p><b>Level of evidence:</b> 3++</p>																
<p><b>Conclusions:</b> Geographical miss increased edge restenosis following intracoronary gamma radiation treatment of de novo lesions, both at the proximal and the distal ends. The edge restenosis was more prominent when caused by stenting.</p>																			



<b>Edge stenosis:</b> Geographic miss. A cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy (80)																			
<p><b>Study design:</b> Retrospective analysis of 50 consecutive patients treated with intracoronary beta radiation in one hospital in Netherlands, time period not given.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Objective signs of ischemia and presence of de novo lesions (n=39) or in-stent restenosis (n=11).</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> 26 edges excluded because of ostial location of the proximal end of the source in the right coronary artery (n=12), or overlapping of one of the edges with side branches (n=14)</p> <p><b>Study population:</b> 50 patients Mean age: 55 yrs. Diabetes: 16% Vessel diameter: 2.7 mm</p> <p><b>Endpoint:</b> Edge restenosis related to geographical miss. Edge restenosis was defined as diameter stenosis <math>\geq 50\%</math> occurring <math>\leq 5</math> mm proximal or distal to the last seed of the radiation source. Geographical miss was defined edge subject to injury, but not covered by radiation <b>Follow up:</b> Angiography with QCA at 6 months.</p>	<p><b>Intervention:</b> Balloon angioplasty or additional stent placement (24%)</p> <p><b>BETA radiation:</b> SR-90/Y90 was used (Novoste beta-cath, Schneider). Dose: 12 – 20 Gy at 2 mm from centreline of source axis</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: 250 mg/day indefinitely Ticlopidine/clopidogrel: not given</p>	<p><b>Results:</b> Restenosis at the edges related to geographical miss (GM) or not:</p> <table border="1" data-bbox="319 600 478 1294"> <thead> <tr> <th colspan="2">Edges</th> <th>p</th> <th>Irradiated lesion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Binary stenosis (%)</td> <td></td> <td></td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>GM -</td> <td>1.9</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>GM+</td> <td>41</td> <td>&lt;0.001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>The patterns were the same for de novo and in-stent restenotic lesions.</p> <p>Geographical miss (GM) observed in 22 edges (31.9%) induced by balloon dilation or additional stent-implantation</p>	Edges		p	Irradiated lesion	Binary stenosis (%)			10	GM -	1.9			GM+	41	<0.001		<p><b>Comments:</b> The clinical results were not presented.</p> <p><b>Level of evidence:</b> 3+</p>
Edges		p	Irradiated lesion																
Binary stenosis (%)			10																
GM -	1.9																		
GM+	41	<0.001																	
<p><b>Conclusions:</b> Geographical miss increased edge restenosis following intracoronary gamma radiation treatment of both de novo lesions and in-stent restenosis</p>																			



<b>WRIST studies, PREVENT, Gamma:</b> Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis (38)																																
<p><b>Study design:</b> substudy from six RCTs: WRIST, long WRIST, SVG WRIST, GAMMA-1, ARTISTIC, PREVENT and two registries: Beta-WRIST, Long WRIST high dose</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Symptoms of angina, native artery with in-stent restenosis, vessels diameter 2.5-5.0mm, lesion length &lt;80 mm</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> AMI &lt;72hrs., thrombus</p> <p><b>Study population:</b> 473 patients</p> <p><b>Endpoint:</b> Late total occlusion (LTO) and time to LTO Subacute thrombosis defined as angiographically verified total occlusion ≤30 days postintervention</p> <p>LTO defined as angiographically documented total occlusion &gt;30 days postintervention</p> <p><b>Follow up:</b> details not given</p>	<p><b>Intervention:</b> As described in original studies</p> <p><b>308 treated with radiation:</b> Gamma radiation: n=249 (81%) Beta radiation: n=59 (19%)</p> <p><b>Placebo:</b> n=165</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: 325 mg/day Clopidogrel or ticlopidine: 1 month (&lt;20 pts. were treated for 2 months)</p>	<p><b>Results:</b> Rate of late total occlusion in individual studies and the control groups</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Irradiated n= 308 (%)</th> <th>Controls n = 165 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WRIST</td> <td>9.6</td> <td>3.1</td> </tr> <tr> <td>Gamma 1</td> <td>15</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ARTISTIC</td> <td>8.3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>SVG WRIST</td> <td>3.7</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Long WRIST</td> <td>8.8</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>High dose WRIST</td> <td>6.9</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BETA WRIST</td> <td>8.1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PREVENT</td> <td>20</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>9.1% (n=28)</td> <td>1.2% (n=2)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* p &lt; 0.0001</p> <p>Subacute thrombosis occurred in 0.9% of patients treated with radiation and none of placebo treated patients.</p> <p>No significant variation in rate of LTO across protocols, emitters and dosage</p> <p>Predictors of LTO: additional stent OR 2.55, long lesions OR 1.15.</p> <p>Time to LTO: 5.5 months, range 30 days to 18 months.</p> <p>Results of LTO: AMI 43%, unstable angina 50%, death 11%</p>		Irradiated n= 308 (%)	Controls n = 165 (%)	WRIST	9.6	3.1	Gamma 1	15	0	ARTISTIC	8.3	0	SVG WRIST	3.7	0	Long WRIST	8.8	0	High dose WRIST	6.9	-	BETA WRIST	8.1	-	PREVENT	20	0	Total	9.1% (n=28)	1.2% (n=2)*
	Irradiated n= 308 (%)	Controls n = 165 (%)																														
WRIST	9.6	3.1																														
Gamma 1	15	0																														
ARTISTIC	8.3	0																														
SVG WRIST	3.7	0																														
Long WRIST	8.8	0																														
High dose WRIST	6.9	-																														
BETA WRIST	8.1	-																														
PREVENT	20	0																														
Total	9.1% (n=28)	1.2% (n=2)*																														
<p><b>Comments:</b> Metaanalysis of 6 RCTs and 2 non-controlled trials reporting late occlusion following brachytherapy treatment.</p> <p>Studies were undertaken before treatment with ticlopidine/clopidogrel were extended</p>		<p><b>Level of evidence:</b> 1+</p>																														
<p><b>Conclusions:</b> Intracoronary brachytherapy was associated with a high rate of LTO when short duration of ticlopidine/clopidogrel therapy (1 month). Additional stenting was a predictor of LTO.</p>																																

<b>WRIST, ARTISTIC, GAMMA 1 and 2, START and START 40/20 substudy:</b> Elderly patients have a favourable outcome after intracoronary radiation for in-stent restenosis (40)																																									
<p><b>Study design:</b> substudy of patients from various randomised and nonrandomised trials (WRIST, ARTISTIC, GAMMA 1 and 2, START and START 40/20), both beta and gamma, Washington Hospital Center, February 1997 – October 2000</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients enrolled at the WHC for in-stent restenosis, vessel diameter 2.5-5.0mm, lesion length &lt;80 mm</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> AMI &lt; 72h, thrombus, multiple lesions in target vessel</p> <p><b>Study population:</b> 1088 patients</p> <p>Age groups: &lt;55, 55-65, 65-75, &gt;75 yrs</p> <p>Diabetes: 36 – 41 – 46 – 28%</p> <p>Previous MI: 54 – 56 – 51 – 45%</p> <p>Vessel diameter: 2.7 - 2.7 - 2.8 - 2.9 mm</p> <p>Lesion length: 23.7 - 24.3 - 23.3 - 24.7 mm</p> <p>SVG: 12 – 19 – 27 – 33%</p> <p><b>Endpoint:</b> Late loss, restenosis, death, MI, TLR, TVR, MACE</p> <p><b>Follow up:</b> 6 months clinical endpoints (100%) and angiography (38 – 38 – 49 - 30 %)</p> <p><b>Conclusions:</b> Brachytherapy was effective to reduce MACE, TVR and restenosis at all age groups. The oldest group had fewer TVR and MACE but restenosis rate was the same.</p>	<p><b>Intervention:</b> As described for the original studies</p> <p><b>Radiation:</b> 861 patients</p> <p>Gamma: 758 pts. Beta: 103 pts.</p> <p><b>Placebo:</b> 227 patients</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: Yes Ticlopidine 1-12 months</p> <p><b>Age groups:</b> &lt; 55 yrs: n= 239 55-64 yrs: n=287 65-75 yrs: n=282 &gt; 75 yrs: n=107</p>																																								
<p><b>Results:</b> for irradiated patients only % after 6 months</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;55 n=239 (%)</th> <th>55-65 n=287 (%)</th> <th>65-75 n=282 (%)</th> <th>&gt; 75 n=107 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>26</td> <td>29</td> <td>21</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>MI<sup>1</sup></td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Occlusion</td> <td>na</td> <td>na</td> <td>na</td> <td>na</td> </tr> <tr> <td>TVR<sup>2</sup></td> <td>28</td> <td>27</td> <td>19</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis</td> <td>30</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Placebo TVR</td> <td>63</td> <td>71</td> <td>56</td> <td>44</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> Q-wave MI <sup>2</sup> Clinically driven</p>		<55 n=239 (%)	55-65 n=287 (%)	65-75 n=282 (%)	> 75 n=107 (%)	MACE	26	29	21	17	Death	1	3	3	6	MI <sup>1</sup>	1	1	2	0	Occlusion	na	na	na	na	TVR <sup>2</sup>	28	27	19	15	Binary stenosis	30	19	19	25	Placebo TVR	63	71	56	44	<p><b>Comments:</b> Combined analysis of brachytherapy studies to compare clinical effectiveness according to age groups.</p> <p>This subanalysis may be interpreted that the threshold for reintervention was higher for the oldest patients.</p> <p><b>Level of evidence:</b> 3+</p>
	<55 n=239 (%)	55-65 n=287 (%)	65-75 n=282 (%)	> 75 n=107 (%)																																					
MACE	26	29	21	17																																					
Death	1	3	3	6																																					
MI <sup>1</sup>	1	1	2	0																																					
Occlusion	na	na	na	na																																					
TVR <sup>2</sup>	28	27	19	15																																					
Binary stenosis	30	19	19	25																																					
Placebo TVR	63	71	56	44																																					

<b>All WRIST studies</b> The effect of intracoronary radiation for the treatment of recurrent in-stent restenosis in patients with chronic renal failure (39)																																															
<p><b>Study design:</b> Subgroup analysis of various randomised and non-randomised studies (WRIST, long WRIST, beta WRIST, Wrist plus and COMPASSIONATE USE trials), both beta and gamma, Washington hospital center, February 1997-January 2000</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients enrolled at the WHC for in-stent restenosis, vessel diameter 2.5-5.0mm, lesion length &lt;47mm</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> AMI &lt;72h, thrombus, multiple lesions in target vessel</p> <p><b>Study population:</b> 719 patients Renal failure vs not renal failure Mean age: 71 - 60 yrs Diabetes: 44 - 39 % Previous MI: 53 - 52 % Unstable angina: 87 - 79 % Vessel diameter: 2.6 - 2.7 mm Lesion length: 21.8 - 23.2 mm SVG lesions: 18.6 - 16.4 %</p> <p><b>Endpoint:</b> Late loss, restenosis, death, MI, TLR, TVR, MACE</p> <p><b>Follow up:</b> 6 months clinical endpoints (100%) and angiography (85%)</p>	<p><b>Intervention</b> As described for the original studies</p> <p><b>Radiation:</b> 599 patients Gamma and beta radiation CRF: n = 118 Non-CRF: n = 481</p> <p><b>Placebo group:</b> 120 pts CRF: n=14 Non-CRF: n=106</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: 325 mg/day indefinitely Ticlopidine/clopidogrel: 1 month  Chronic renal failure: creatinine clearance &lt; 50 ml min or creatinine ≥ 1.4 mg/dl for women and 1.5 mg/dl for men</p>	<p><b>Results:</b> outcomes for irradiated patients after 6 months</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CRF Gamma n=118 (%)</th> <th>Non-CRF Gamma n=481 (%)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE in hospital 6M</td> <td>19</td> <td>10</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>Death in hospital 6M</td> <td>27</td> <td>29</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>MI in hospital 6M</td> <td>1.7</td> <td>0</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>In hospital vasc. complications</td> <td>7.6</td> <td>1.9</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td>Late occlusion</td> <td>17</td> <td>8.7</td> <td>0.004</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>22</td> <td>16</td> <td>0.06</td> </tr> <tr> <td>Binary restenosis</td> <td>18</td> <td>5.6</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5.1</td> <td>6.2</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td></td> <td>24</td> <td>27</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td></td> <td>23</td> <td>20</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Patients with CRF were older, had more risk factors, higher percentage of multivessel disease and tendency towards more diffuse disease</p> <p>CRF- patients placebo treated (n= 14) MACE: 79% Death: 7.1% TVR: 79% Restenosis: 54%</p>		CRF Gamma n=118 (%)	Non-CRF Gamma n=481 (%)	p	MACE in hospital 6M	19	10	0.01	Death in hospital 6M	27	29	ns	MI in hospital 6M	1.7	0	0.04	In hospital vasc. complications	7.6	1.9	0.003	Late occlusion	17	8.7	0.004	TVR	22	16	0.06	Binary restenosis	18	5.6	<0.001		5.1	6.2	ns		24	27	ns		23	20		<p><b>Comments:</b> Study describing how PCI works in patients with CRF, probably not greatly influenced by brachytherapy</p> <p>Results for placebo-treated patients not given</p> <p><b>Level of evidence:</b> 3+</p>
	CRF Gamma n=118 (%)	Non-CRF Gamma n=481 (%)	p																																												
MACE in hospital 6M	19	10	0.01																																												
Death in hospital 6M	27	29	ns																																												
MI in hospital 6M	1.7	0	0.04																																												
In hospital vasc. complications	7.6	1.9	0.003																																												
Late occlusion	17	8.7	0.004																																												
TVR	22	16	0.06																																												
Binary restenosis	18	5.6	<0.001																																												
	5.1	6.2	ns																																												
	24	27	ns																																												
	23	20																																													
<p><b>Conclusions:</b> Brachytherapy achieved similar rates of restenosis of patients with chronic renal failure as without renal failure. The higher rates of death, vascular complication and MI probably represent higher complication rates in patients with CRF independent of brachytherapy.</p>																																															

<b>Relevant studies excluded</b>	<b>Comments</b>
Ahmed et al 2001	Publication based on two studies, including one RCT (Long WRIST) Incomplete data presentation, low follow up. Validity: 3- (81)
Shirai K, et al.	Comparison of the angiographic outcomes after beta versus gamma vascular brachytherapy for treatment of in-stent restenosis. (41)



<b>TAXUS II (Pacitaxel):</b> Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions (42)		<b>Results:</b>				<b>Comments</b>
<b>Study design:</b> Double blind randomized controlled trial. Multicenter 38 sites in several European countries, Canada, Argentina, Australia and New Zealand	<b>Intervention:</b> Angioplasty and stenting of the coronary arteries. <b>DES-SR (n=131):</b> Taxus NIR stent coated with paclitaxel 1 µg/mm <sup>2</sup> slow release (SR). <b>BMS (n=136):</b> NIR stent	<b>DES-SR</b> n=131 (%)	<b>BMS</b> n=136 (%)	<b>DES-MR</b> n=135 (%)	<b>BMS</b> n=134 (%)	<b>Comments</b> Procedure for allocation and concealment not available Blinding: patient, interventionalist, clinical event committee, QCA laboratories Analysis: no ITT analysis of clinical data QCA: 96-98 % of included patients in DES groups but not given for BMS cohort
		MACE	1M 2.3 6M 8.5* 12M 11* 24M 14*	4.4 20 22 25	2.2 7.8* 9.9* 14*	
	<b>Inclusion criteria:</b> Symptomatic or silent ischemia, single de novo lesion, native vessel, vessel diameter 3.0-3.5 mm, lesion length ≤12mm.	Cardiac death	6M 0 12M 0 24M 0.8	0.8 1.5 1.1	0 0 0.8	0 0
	<b>Exclusions criteria:</b> Evolving MI, left main stenosis.	MI	6M 1.5 12M 2.4 24M 3.9	5.3 5.3 5.7	2.3 3.8 4.7	5.4 5.4
	<b>Population:</b> 536 patients DES-SR vs. BMS, DES-MR vs BMS Mean age: 62 -60 – 59 -59 yrs Diabetes: 11 – 16 - 17- 14% Previous MI: 36 - 43 – 39 – 42% Unstable angina: 35 – 33 – 30 – 40% Lesion length: 10.2 -10.7 mm Vessel diameter: 2.7- 2.8 mm	TVR	6M 7.7* 12M 10* 24M 12*	14 16 20	6.2* 6.9* 9.4*	18 19
	<b>Statistical methods</b> 133 patients per group required to have 80% power to find a difference of 25% between groups, given 35% attrition rate for IVUS at 6 months. ITT analysis given	Thrombosis	12M 0.7 5.5*	0 20	0.7 8.6*	0 24
	<b>Primary outcomes:</b> IVUS at 6 months <b>Secondary outcomes:</b> Composite MACE (cardiac death, MI, TVR). <b>Follow up:</b> Clinical follow at 1, 6, 12 months. Angiography and IVUS after 6 months.	QCA late loss (mm)	0.31*	0.79	0.30*	0.77
	<b>Conclusions:</b> Both slow-release and moderate-release of NIR stent coated with paclitaxel reduced restenosis and improved 12 months clinical outcome. Good clinical outcome was maintained after 2 yrs.	IVUS stent lumen volume (mm <sup>3</sup> )	119*	99	121*	104
		* p<0.05 for DES vs BMS				Second additional stent allowed of same type as study stent.
		Analysis of edges showed absence of edge stenosis				<b>Level of evidence</b> 1++
		After 2 years follow up the rate of CABG was 2.3% in BMS group and 3.1% in DES groups combined				
		At 2-years follow up, patients in the two control groups were pooled n = 264				



TAXUS III trial: In-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation (48).																										
<p><b>Study design:</b> Non-controlled 2 center trial. May – August 2001, Netherlands and Germany.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> In-stent restenosis in native coronary artery, Vessel diameter 3.0-3.5 mm, lesion length ≤30 mm.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Acute MI, serum creatinine &gt;1.7 mg/100 ml.</p> <p><b>Population:</b> 28 patients with 28 lesions  Mean age: 63 yrs  Diabetes: 14%  Previous MI: 57%  Unstable angina: 7%  Multivessel disease: 25%  Lesion length: 13.6 mm  Vessel diameter: 2.8 mm</p> <p><b>Outcomes:</b> Composite MACE (Death, MI, TVR), angiographic restenosis and late loss, IVUS volume obstruction of stent.</p> <p><b>Follow up:</b> Clinical follow up at 6 and 12 months, angiography and IVUS at 6 months.</p> <p><b>Conclusions:</b> Slow-release of NIR stent coated with paclitaxel for treatment of in-stent restenosis in native vessels had low angiographic restenosis and low clinical MACE up to 12 months.</p>	<p><b>Intervention:</b> Angioplasty and stenting of the coronary arteries.</p> <p><b>DES-SR (n=28):</b> Taxus NIR stent coated with paclitaxel 1 µg/mm<sup>2</sup> slow release (SR).</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b>  ASA: 6 months  Clopidogrel: 6 months</p> <p><b>Statistical methods:</b>  2- paired t-test</p>	<p><b>Results:</b> Overall clinical and angiographical results</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>n=28</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>30d 4 6M 29 12M 29</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>30d 0 6M 0 12M 0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>30d 3.6 6M 3.6 12M 3.6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>30d 0 6M 21 12M 21</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Late thrombosis</td> <td>None</td> <td></td> </tr> <tr> <td>QCA binary stenosis</td> <td>16</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Late loss (mm)</td> <td>0.54±0.51</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Comments:</b>  Additional stents of study stent allowed  1 stent 54%  2 stents: 46%  89% had angiographic f/u  61% had IVUS f/u</p> <p><b>Level of evidence:</b>  3+</p>		n=28	%	MACE	30d 4 6M 29 12M 29		Death	30d 0 6M 0 12M 0		MI	30d 3.6 6M 3.6 12M 3.6		TVR	30d 0 6M 21 12M 21		Late thrombosis	None		QCA binary stenosis	16		Late loss (mm)	0.54±0.51	
	n=28	%																								
MACE	30d 4 6M 29 12M 29																									
Death	30d 0 6M 0 12M 0																									
MI	30d 3.6 6M 3.6 12M 3.6																									
TVR	30d 0 6M 21 12M 21																									
Late thrombosis	None																									
QCA binary stenosis	16																									
Late loss (mm)	0.54±0.51																									

**TAXUS IV (Paclitaxel):** A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease (47)

<p><b>Study design:</b> Multicenter randomized controlled trial, 73 centers in US.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Symptomatic or silent angina, single de novo lesion, coverable by 1 stent restenosis, vessel diameter 2.5 - 3.75 mm, lesion length 10-28 mm.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> MI &lt;72hrs, serum creatinine &gt;177 µmol/l, left main stenosis, ostial lesion, moderate calcification, tortuosity, angulation, bifurcation, occlusion, thrombus, planned use of atherectomy or cutting balloon.</p> <p><b>Population:</b> 1326 patients DES – BMS Mean age: 63 – 62 yrs Diabetes: 31 – 33% Previous MI: 31 – 30% Unstable angina: 36 - 33% Lesion length: 13 – 13 mm Vessel diameter: 2.8 - 2.8 mm</p> <p><b>Primary outcomes:</b> 9 month TVR</p> <p><b>Secondary outcomes:</b> MACE (cardiac death, MI, TVR), stent thrombosis, binary restenosis.</p> <p><b>Follow up:</b> Clinical at 1, 4, 9 months (97% of patients) and yearly for 5 yrs. 9 months angiography of 55% and IVUS of 20% of enrolled patients.</p>	<p><b>Intervention:</b> Balloon angioplasty and stenting.</p> <p><b>DES (n=662):</b> Taxus Express paclitaxel eluting (coated 1mg/mm<sup>2</sup>) slow release stent</p> <p><b>BMS (n=652):</b> bare metal Express stent</p> <p>Available stents: diameter: 2.5, 3.0 or 3.5 mm, length: 16, 24, 32 mm</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: indefinitely Clopidogrel: 6 months (GpIIb/IIIa: 58-57%)</p> <p><b>Statistical methods:</b> 1172 patients required to have 85% power to detect difference in primary outcome at 95% significance level, calculation for 10% attrition and ITT analysis.</p> <p>216 patients stratified to &lt; 3.0mm in diameter, and 216 patients with ≥3mm stents. Stratified presence or absence of diabetes.</p>	<p><b>Results:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DES n=662 (%)</th> <th>BMS n=652 (%)</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>1M 2.9 9M 8.5 24M 15</td> <td>2.5 15 25</td> <td>ns 0.001</td> </tr> <tr> <td>Cardiac death</td> <td>9M 1.4 24M 1.8</td> <td>1.1 2.2</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>9M 3.5 24M 4.6</td> <td>3.7 5.4</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>1M 0 9M 4.7 24M 11</td> <td>0.3 12 21</td> <td>ns &lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>Thrombosis</td> <td>12M 0.6</td> <td>0.8</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis</td> <td>6M 7.9</td> <td>27</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>Late loss (mm)</td> <td>6M 0.23±0.44</td> <td>0.61±0.57</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Impact of diabetes on rate of restenosis (%)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>No diabetes</td> <td>8.5</td> <td>24</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>Diabetes - oral medication</td> <td>5.8</td> <td>30</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td>Diabetes - insulin</td> <td>7.7</td> <td>43</td> <td>0.007</td> </tr> </tbody> </table> <p>Impact of vessel diameter on rate of restenosis (%)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>&lt; 2.5mm</td> <td>8.8</td> <td>41</td> <td>&lt;0.002</td> </tr> <tr> <td>&lt; 3.0 mm</td> <td>9.1</td> <td>31</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>≥ 3.0 mm</td> <td>5.5</td> <td>13</td> <td>0.13</td> </tr> </tbody> </table> <p>Impact of lesion length on rate of restenosis (%)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>&lt; 10 mm</td> <td>5.6</td> <td>19</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>10-20 mm</td> <td>7.2</td> <td>26</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>&gt; 20 mm</td> <td>15</td> <td>42</td> <td>0.004</td> </tr> </tbody> </table>		DES n=662 (%)	BMS n=652 (%)	P value	MACE	1M 2.9 9M 8.5 24M 15	2.5 15 25	ns 0.001	Cardiac death	9M 1.4 24M 1.8	1.1 2.2	ns	MI	9M 3.5 24M 4.6	3.7 5.4	ns	TVR	1M 0 9M 4.7 24M 11	0.3 12 21	ns <0.001	Thrombosis	12M 0.6	0.8	ns	Binary stenosis	6M 7.9	27	<0.001	Late loss (mm)	6M 0.23±0.44	0.61±0.57	<0.001	No diabetes	8.5	24	<0.001	Diabetes - oral medication	5.8	30	0.003	Diabetes - insulin	7.7	43	0.007	< 2.5mm	8.8	41	<0.002	< 3.0 mm	9.1	31	<0.001	≥ 3.0 mm	5.5	13	0.13	< 10 mm	5.6	19	0.01	10-20 mm	7.2	26	<0.001	> 20 mm	15	42	0.004	<p><b>Comments:</b> Allocation: random, concealed Blinding: patient, interventionalist, clinical event committee, angiographic analysis laboratory Analysis: ITT analysis for clinical data QCA: 83% of included patients Withdrawals: 5 randomised to Taxus and 7 to BMS group without attempt to implant study stent Additional study stent allowed TVR was ischemia-driven <b>Level of evidence:</b> I++</p>
	DES n=662 (%)	BMS n=652 (%)	P value																																																																				
MACE	1M 2.9 9M 8.5 24M 15	2.5 15 25	ns 0.001																																																																				
Cardiac death	9M 1.4 24M 1.8	1.1 2.2	ns																																																																				
MI	9M 3.5 24M 4.6	3.7 5.4	ns																																																																				
TVR	1M 0 9M 4.7 24M 11	0.3 12 21	ns <0.001																																																																				
Thrombosis	12M 0.6	0.8	ns																																																																				
Binary stenosis	6M 7.9	27	<0.001																																																																				
Late loss (mm)	6M 0.23±0.44	0.61±0.57	<0.001																																																																				
No diabetes	8.5	24	<0.001																																																																				
Diabetes - oral medication	5.8	30	0.003																																																																				
Diabetes - insulin	7.7	43	0.007																																																																				
< 2.5mm	8.8	41	<0.002																																																																				
< 3.0 mm	9.1	31	<0.001																																																																				
≥ 3.0 mm	5.5	13	0.13																																																																				
< 10 mm	5.6	19	0.01																																																																				
10-20 mm	7.2	26	<0.001																																																																				
> 20 mm	15	42	0.004																																																																				
<p><b>Conclusions:</b> Slow-release of Express stent coated with paclitaxel inhibited restenosis and the clinical endpoints of MACE after 9 months compared to bare metal stents in native coronary arteries in simple de novo lesions. Effects were present in diabetics and non-diabetics, short and long lesions, and small and medium sized vessels. The differences were maintained after 2 yrs. In favour of the DES.</p>																																																																							

<b>ELUTES (Paclitaxel):</b> Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel eluting stent (ELUTES) trial (43)									
<b>Study design:</b> Multicenter randomized controlled trial, 10 centers in Europe January 2000-April 2001	<b>Intervention:</b> Angioplasty and stent	<b>Results:</b>					<b>Comments:</b>		
<b>Inclusion criteria:</b> patients with single de novo type A or B lesions <15 mm length in native coronary artery,	DES (n=37): Paclitaxel 0.2 µg/mm <sup>2</sup>	Dose (µg)	BMS	DES	DES	DES	DES		
<b>Exclusion criteria:</b> AMI < 72hrs, total occlusions, left main stem	DES (n=40) Paclitaxel 0.7 µg/mm <sup>2</sup>	1M	2.6	0	0	0	0		
<b>Population:</b> 192 patients, 190 received stent	DES (n=39) Paclitaxel 1.4 µg/mm <sup>2</sup>	6M	na	2.7	2.6	0	8.1		
Dose: 0 vs 0.2 vs 0.7 vs 1.4 vs 2.7 µg	DES (n=37) Paclitaxel 2.7 µg/mm <sup>2</sup>	12M	18	5	8	10	14		
Mean age: 61 - 64 - 58 - 61 - 56 yrs		1M	0	0	0	0	2.7		
Diabetes: 10 - 22 - 15 - 21 - 11%		6M	0	0	0	0	2.7		
Previous MI: 41 - 32 - 45 - 23 - 30%		12M	0	0	0	0	2.7		
Unstable angina: na		6M	0	0	0	0	2.7		
Lesion length: 10-11 mm		12M	0	0	2.6	0	2.7		
Vessel diameter: 2.9-3.0 mm		6M	10	2.7	0	7.8	2.7		
<b>Primary outcomes:</b> Angiographic diameter stenosis		12M	16	5.4	5.1	10	5.4		
<b>Secondary outcomes:</b> 1, 6 and 12 months hierarchically determined death, MI, subacute stent thrombosis, symptomatic TLR (PCI or CABG)		1M	2.6	0	0	0	2.7		
		6M	2.6	0	0	0	2.7		
		12M	2.6	0	0	0	2.7		
		QCA binary stenosis	21	21	14	14	3.2		
		QCA late loss (mm)	0.73±0.7	0.71±0.69	0.47±0.64	0.47±0.2	0.11±0.50		
		IVUS stent lumen volume (mm <sup>3</sup> )	1.98	2.02	2.10	2.26	2.58		
<b>Statistical methods:</b> 32 patients per group required to show a reduction in % diameter stenosis from 32% to 20% at a significance level of 0.05 and 80% power		No significant difference between groups in clinical or angiographic outcomes							
<b>Follow up:</b> Clinically 1, 6 and 12 months		Death: all cause							
<b>Angiography:</b> 6 months (113-259 days) for 73 % of included patients		<b>Level of evidence:</b> 1++							
<b>Conclusions:</b> Paclitaxel applied to V-flex stent did not show significant differences on clinical or angiographic outcomes after 12 months									

**ASPECT (Paclitaxel):** A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis (46)

<p><b>Study design:</b> 3-center RCT, block randomised (1:1:1) January 2000 –March 2001</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Symptomatic patients &gt;18y who volunteered for follow up, lesion length &lt;15 mm</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> MI &lt;72hrs, thrombus, occlusion, several lesions in target vessel, severe calcifications, multiple stents, proximal tortuosity, angulated lesion, left main stem, poor run off.</p> <p><b>Population:</b> 177 patients DES 1.3µg vs 3.1µg vs BMS Mean age: 58-60-58 yrs Diabetes: 18 - 24- 17% Previous MI: 23 - 22 - 29% Lesion length: 10.9 -11.2 - 10.5 mm Vessel diameter: 2.9 mm</p> <p><b>Primary endpoint:</b> % stenosis <b>Secondary endpoint:</b> Clinical death, acute and subacute thrombosis, target lesion revascularization, MI related to target lesion. Angiographic late loss, rate of restenosis, in-stent MLD.</p> <p><b>Follow up:</b> Clinical follow up at 1 and 4-6 months, angiographic follow up 4-6 months</p>	<p><b>Intervention:</b> Angioplasty and stenting of the coronary arteries.</p> <p>DES (n=60): Paclitaxel 3.1 µg/mm<sup>2</sup> DES (n=58) Paclitaxel 1.3 µg/mm<sup>2</sup> BMS (n=59): Bare metal stent</p> <p><b>Stent:</b> Supra-G (Cook) bare or coated with paclitaxel, diameter 2.5, 3.0 or 3.5 mm, stent length 15mm</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: given Clopidogrel or ticlopidine recommended for 1 month (2 centers) or 6 months (1 center) (Cilostazol given to 37 patients in 2 centers instead of clopidogrel or ticlopidine)</p> <p><b>Statistical methods:</b> 50 patients per group required to find a 15% difference in angiographically determined % stenosis, with alpha level of 0.05 and beta of 0.20, assuming a 90% follow up.</p>	<p><b>Results:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DES n =58 (%)</th> <th>DES n=60 (%)</th> <th>BMS n=59 (%)</th> <th>p-value<sup>¶</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Event free</td> <td>1M 97 6M 93 12M 88 24M 87</td> <td>1.3µg 93 3.1µg 90 90 89</td> <td>0 µg 98 95 90 87</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>1M 1.7 6M 1.7 12M 1.7 24M 1.7</td> <td>0 0 0 0</td> <td>0 0 0 0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MI*</td> <td>1M 1.7 6M 1.7 12M 1.7 24M 1.7</td> <td>3.4 3.4 3.4 3.4</td> <td>1.7 1.7 1.7 1.7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Thrombosis</td> <td>1M 1.7 6M 1.7</td> <td>5.1 5.1</td> <td>0 0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TLR</td> <td>6M 3.4 12M 8.6 24M 8.6</td> <td>3.4 10 10</td> <td>3.4 8.5 10</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diameter stenosis</td> <td>23 ± 25</td> <td>14 ± 21</td> <td>39 ± 27</td> <td>&lt; 0.001</td> </tr> <tr> <td>Rate of restenosis</td> <td>12</td> <td>4</td> <td>27</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>Late loss (mm)</td> <td>0.57±.71</td> <td>0.29±.72</td> <td>1.04±.83</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>* These were non-Q, there were no cases of Q-wave MI ¶ High dose 3.1 µg paclitaxel versus placebo</p> <p>Death: all cause</p>		DES n =58 (%)	DES n=60 (%)	BMS n=59 (%)	p-value <sup>¶</sup>	Event free	1M 97 6M 93 12M 88 24M 87	1.3µg 93 3.1µg 90 90 89	0 µg 98 95 90 87		Death	1M 1.7 6M 1.7 12M 1.7 24M 1.7	0 0 0 0	0 0 0 0		MI*	1M 1.7 6M 1.7 12M 1.7 24M 1.7	3.4 3.4 3.4 3.4	1.7 1.7 1.7 1.7		Thrombosis	1M 1.7 6M 1.7	5.1 5.1	0 0		TLR	6M 3.4 12M 8.6 24M 8.6	3.4 10 10	3.4 8.5 10		Diameter stenosis	23 ± 25	14 ± 21	39 ± 27	< 0.001	Rate of restenosis	12	4	27	<0.001	Late loss (mm)	0.57±.71	0.29±.72	1.04±.83	<0.001	<p><b>Comments:</b> Procedure for concealment not described Patients, investigators and core-analysis laboratories unaware of treatment assignment. Analysis by ITT for all patients for whom data were available from follow up analysis</p> <p>The time for follow-up varied from 85 to 412 days, mean 174 days.</p> <p>A new agent was introduced: Cilostazol</p> <p>Time of antiplatelet therapy varied.</p> <p>Note the discrepancy between the TLR and rate of restenosis</p> <p><b>Level of evidence:</b> 1+++</p>
	DES n =58 (%)	DES n=60 (%)	BMS n=59 (%)	p-value <sup>¶</sup>																																												
Event free	1M 97 6M 93 12M 88 24M 87	1.3µg 93 3.1µg 90 90 89	0 µg 98 95 90 87																																													
Death	1M 1.7 6M 1.7 12M 1.7 24M 1.7	0 0 0 0	0 0 0 0																																													
MI*	1M 1.7 6M 1.7 12M 1.7 24M 1.7	3.4 3.4 3.4 3.4	1.7 1.7 1.7 1.7																																													
Thrombosis	1M 1.7 6M 1.7	5.1 5.1	0 0																																													
TLR	6M 3.4 12M 8.6 24M 8.6	3.4 10 10	3.4 8.5 10																																													
Diameter stenosis	23 ± 25	14 ± 21	39 ± 27	< 0.001																																												
Rate of restenosis	12	4	27	<0.001																																												
Late loss (mm)	0.57±.71	0.29±.72	1.04±.83	<0.001																																												
<p><b>Conclusions:</b> Paclitaxel-eluting stents inhibited restenosis moderately in low risk patients and simple stenotic lesions, no effect on TLR and clinical outcomes</p>																																																

<b>DELIVER I (Paclitaxel):</b> Safety and effectiveness of the RX ACHIEVE drug coated stent: Final results and afterthoughts (45)			
<b>Study design:</b> US multicenter, randomised single blinded trial	<b>Intervention:</b> Angioplasty and stenting of the coronary arteries.	<b>Results:</b>	
<b>Inclusion criteria:</b> De novo lesions in native coronary arteries, vessel diameter 2.5-4.0 mm.	<b>DES (n=522):</b> Achieve drug eluting stent coated with 1.3 µg/mm <sup>2</sup> paclitaxel	DES n=552 (%)	p
<b>Exclusion criteria:</b> AMI <72h, thrombus, multiple lesions in same vessel	<b>BMS (n=519)</b> ML PENTA (Cook, Guidant)	30d 1.0 6M 3.5 12M 7.5	Ns Ns Ns
<b>Population:</b> 1041 patients	<b>Antiplatelet therapy:</b> GPIIb/IIIa inhibitors given:	Cardiac death 30d 0.2 6M 0.2 12M 0.2	Ns Ns Ns
DES vs. BMS	DES: 64%	MI 30d 0.8 6M 0.8 12M 1.4	Ns Ns Ns
Age: 62 yrs	BMS: 64%	TLR* 6M 2.5 12M 6.0	Ns Ns
Diabetes: 31 – 27%	ASA: na	Late thrombosis 0.2	Ns
Previous MI: 26 – 27%	Ticlopidine/clopidogrel: na	Binary restenosis § 17	0.149
Lesion length: 11.7 - 11.1 mm	<b>Statistical methods:</b> 521 patients per group required to 83% power to find a difference of 40% in primary endpoint after 270 days, with alpha level of 0.025 (1 sided)	Late loss§ 0.43 mm <sup>2</sup>	0.020
Vessel diameter: 2.9 - 2.8 mm	<b>Primary outcomes:</b> Target vessel failure at 270 days (death, MI, TLR, TVR).	* clinically driven (at 12 months also TVR reported with no additional events)	
<b>Secondary outcomes:</b> Angiographic rate of restenosis at 240 days	<b>Follow up:</b> 6 months for angiography and IVUS, 1+3+6+12 months for clinical events	§ No. of in segment given. Angiographic follow up of 46% and 41% of patients with DES and BMS, respectively.	
<b>Conclusions:</b> Paclitaxel-eluting stents did not inhibit restenosis at 6 months and did not reduce the clinical endpoints of MACE.		<b>Level of evidence:</b> 1+	

<p><b>DELIVER II (Paclitaxel):</b> Prospective, non-randomized multicenter evaluation of the ACHIEVE, paclitaxel eluting coronary stent system in the treatment of lesions with high risk of revascularization due to restenosis (49)</p>												
<p><b>Study design:</b> Non-randomized, non-controlled clinical trial, 86 centers Europe, Middle East and South Africa</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients with complex lesions, de novo or restenotic, native coronary arteries, vessel diameter 2.5-4.0 mm.</p> <p><b>Exclusions criteria:</b> &gt;1 lesion in target vessel, &gt;2 lesions to be treated, previous intracoronary brachytherapy or drug eluting stent.</p> <p><b>Population:</b> 1531 patients with 1986 lesions: Mean age: 62 yrs Diabetes: 21% Previous MI: 40% Lesion types: De novo 72%, restenotic 29%, occlusion 17%, bifurcation 29%, small vessel 55%, long lesion 17%. Lesion length: 16.3 mm Vessel diameter: 2.7 mm</p> <p><b>Primary outcomes:</b> Target lesion revascularization. <b>Secondary outcomes:</b> MACE, target vessel revascularization.</p> <p><b>Follow up:</b> 6 months, and 12 months for 500 patients</p> <p><b>Conclusions:</b> Paclitaxel-eluting stents used in complex lesions were safe with low rate of clinical events.</p>	<p><b>Intervention:</b> Angioplasty and stenting of the coronary arteries.</p> <p><b>DES (n=1533):</b> ACHIEVE drug eluting stent coated with 1.3 µg/mm<sup>2</sup> paclitaxel. The stent: ML PENTA. (Cook, Guidant)</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: na Ticlopidine/clopidogrel: na</p> <p><b>Statistical methods:</b> Univariate logistic regression for calculation of risk factor of TLR</p>	<p><b>Results at 6 months follow up:</b> DES n=1533 (%)</p> <table border="1"> <tr> <td>MACE</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>2.3</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>4.9</td> </tr> <tr> <td>TLR</td> <td>9.6</td> </tr> <tr> <td>Thrombosis</td> <td>na</td> </tr> </table> <p>Data given for events per patient.</p> <p>Risk factors for TLR were:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• number of diseased vessels (OR 1.37, p&lt;0.005)</li> <li>• vessel diameter (OR 0.65, p&lt;0.02)</li> <li>• LAD (OR 1.58, p&lt;0.005)</li> <li>• restenotic lesion (OR 1.59, p&lt;0.005)</li> <li>• total stent length (OR 1.01, p&lt;0.04)</li> </ul> <p><b>Level of evidence:</b> 3+</p>	MACE	16	Death	2.3	MI	4.9	TLR	9.6	Thrombosis	na
MACE	16											
Death	2.3											
MI	4.9											
TLR	9.6											
Thrombosis	na											
<p><b>Comments:</b> No control group 89% follow up after 200 days</p>												



<b>E-SIRIUS (Sirolimus):</b> Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (56)		<b>Intervention:</b> PCI with two study stents allowed (49-47%). Direct stenting allowed (26-27%).		<b>Results:</b> Clinical and angiographic outcome		<b>Comments</b> Allocation: random, concealed Blinding: patient, interventionist, clinical events committee QCA laboratories Analysis: ITT for clinical data 88% of included patients for QCA
<b>Study design:</b> Double blind multicenter (35) randomised controlled trial, August 2001 – February 2002, Europe	<b>Inclusion criteria:</b> Patients with angina or silent ischemia, single de novo lesions in native coronary artery, vessel diameter 2.5-3.0 mm, lesion length 15-32mm.	<b>DES</b> n=175 (%)	<b>BMS</b> n=177 (%)	<b>P value</b>		
<b>Exclusion criteria:</b> Evolving MI, lesions of left main, ostium, calcification, bifurcation, or lesion with thrombus.	<b>DES (n=175)</b> Bx velocity stent (Cordis) coated with 140 µg/cm <sup>2</sup> polymer bound Sirolimus. Stent designed to 80% drug release within 30d	12M 8.0 24M 10	23 30	0.0002 <0.001		
<b>Population:</b> 352 patients DES – BMS Mean age: 62–63 yrs Diabetes: 19-27% Previous MI: 41-43% Unstable angina: 30-36% Lesion length: 14.9 – 15.1 mm Vessel diameter: 2.6 – 2.5 mm	<b>BMS (n=177):</b> Bx velocity (Cordis) standard uncoated stent	12M 1.1 24M 2.3	0.6 2.8	Ns		
<b>Primary endpoint:</b> Minimum luminal diameter of stent at 8 months.	<b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: indefinitely Ticlopidine/clopidogrel: 2 months (GpIIb/IIIa used by 14-18%)	12M 4.0 24M 5.1	2.3 3.4	Ns		
<b>Secondary endpoints:</b> Angiographic binary stenosis and MLD of treated segment, composite MACE (death, MI, TLR) and TVR	<b>Statistical methods</b> Sample size of 350 patients was sufficient to have 80% power to detect a difference of 0.35mm in late luminal loss, assuming 80% adherence, SD of 0.7mm, and significance level of 0.05 ITT analysis	12M 1.1 24M 5.1	21 28	< 0.0001 < 0.001		
<b>Follow up:</b> Clinical after 9 months and angiography at 8 months.		Stent thrombosis 12M	0	Ns		
<b>Conclusions:</b> The sirolimus coated Bx velocity stent inhibited restenosis and the clinical endpoints of MACE after 8-12 months compared to bare metal stents in native coronary arteries in simple de novo lesions of small and medium sized vessels. The clinical benefit was maintained after 2 yrs.		Binary stenosis	42	< 0.001		
		MLD	1.29 mm	< 0.001		
		Late loss	0.80 mm	< 0.001		
		The target lesion revascularization and thereby the MACE was clinically driven.			<b>Level of evidence:</b> 1++	
		Death: all cause				



<p><b>C-SIRIUS (Sirolimus):</b> The Canadian multicenter, randomized, double-blind trial of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions (C-SIRIUS) (55)</p>																																							
<p><b>Study design:</b> Double blind multicenter randomised controlled trial, Canada</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> patients with single de novo lesion, lesion length 15-32 mm, vessel diameter 2.5-3.0 mm, diameter stenosis 50-100%</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Evolving MI, lesions of left main, ostium, calcification, bifurcation, or lesion with thrombus.</p> <p><b>Population:</b> 100 patients DES – BMS Mean age: 60-61 yrs. Diabetes: 24-24% Previous MI: 48-42% Unstable angina: 48-54% Lesion length: 14.5-12.6 mm Vessel diameter: 2.7-2.6 mm</p> <p><b>Primary endpoint:</b> Minimum luminal diameter of stent at 8 months.</p> <p><b>Secondary endpoints:</b> Angiographic binary stenosis and MLD of treated segment, composite MACE (death, MI, TLR) and TVR</p> <p><b>Follow up:</b> Clinical after 9 months and angiography at 8 months.</p> <p><b>Conclusions:</b> The sirolimus coated Bx velocity stent inhibited restenosis and the clinical endpoints of MACE after 9 months compared to bare metal stents in native coronary arteries in simple de novo lesions of small and medium sized vessels.</p>	<p><b>Intervention:</b> PCI with two study stents and direct stenting allowed.</p> <p><b>DES (n=50)</b> Bx velocity stent (Cordis) coated with 140µg/cm<sup>2</sup> polymer bound Sirolimus. Stent designed to 80% drug release within 30d</p> <p><b>BMS (n=50):</b> Bx velocity (Cordis) standard uncoated stent</p> <p>Stent length: 8 or 18 mm, Stent diameter: 2.5, 3.0 mm</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: indefinitely Clopidogrel: 2 months</p> <p><b>Statistical methods:</b> 80% power to detect a difference of 0.7 mm in minimal luminal diameter after 8 months at a 95% significance level</p>	<p><b>Results:</b> Clinical and angiographic outcome</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DES n=50 (%)</th> <th>BMS n=50 (%)</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>9M 4</td> <td>18</td> <td>0.029</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>9M 0</td> <td>0</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>9M 2</td> <td>4</td> <td>0.58</td> </tr> <tr> <td>TLR*</td> <td>9M 4</td> <td>18</td> <td>&lt; 0.027</td> </tr> <tr> <td>Stent thrombosis</td> <td>2</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Binary stenosis</td> <td>0</td> <td>42</td> <td>&lt; 0.001</td> </tr> <tr> <td>MLD (mm)</td> <td>2.46</td> <td>1.5</td> <td>&lt; 0.001</td> </tr> <tr> <td>Late loss(mm)</td> <td>0.09</td> <td>1.09</td> <td>&lt; 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>Clinically driven: a TLR procedure done in response to recurrent angina and/or documented ischemia on noninvasive tests (all recorded prior to repeat angiography), with &gt; 50% diameter stenosis by QCA, or 70% diameter stenosis by QCA in the absence of symptoms</li> </ul> <p>Death: all cause</p>		DES n=50 (%)	BMS n=50 (%)	P value	MACE	9M 4	18	0.029	Death	9M 0	0	1.00	MI	9M 2	4	0.58	TLR*	9M 4	18	< 0.027	Stent thrombosis	2	2		Binary stenosis	0	42	< 0.001	MLD (mm)	2.46	1.5	< 0.001	Late loss(mm)	0.09	1.09	< 0.001	<p><b>Comments:</b> Allocation: random, concealed Blinding: patient, interventionalist, clinical events committee QCA laboratories Analysis: ITT for clinical data 88% of included patients for QCA</p> <p><b>Level of evidence:</b> 1++</p>
	DES n=50 (%)	BMS n=50 (%)	P value																																				
MACE	9M 4	18	0.029																																				
Death	9M 0	0	1.00																																				
MI	9M 2	4	0.58																																				
TLR*	9M 4	18	< 0.027																																				
Stent thrombosis	2	2																																					
Binary stenosis	0	42	< 0.001																																				
MLD (mm)	2.46	1.5	< 0.001																																				
Late loss(mm)	0.09	1.09	< 0.001																																				

<b>RAVEL (Sirolimus):</b> A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization (53)			
<b>Study design:</b> Double blind multicenter (19) randomised controlled trial, August 2000 - August 2001, Europe, Brazil and Mexico.	<b>Intervention:</b> Additional study stents were allowed, direct stenting not allowed.	<b>Results:</b> Clinical and angiographic outcome	<b>Comments:</b> Allocation: random, concealed Blinding: patient, interventionist, angiographic laboratory, clinical-events committee Analysis: ITT for clinical data, 86 % of included patients had QCA
<b>Inclusion criteria:</b> Patients with angina or silent ischemia, single de novo lesions in native coronary artery, vessel diameter 2.5-3.5 mm, lesion length <18 mm.	<b>DES</b> (n=120) Bx velocity stent (Cordis) coated with 140 µg/cm <sup>2</sup> polymer bound Sirolimus. Stent designed to 80% drug release within 30d	MACE 12M 5.8 24M 11 36M 15	P value < 0.001
<b>Exclusion criteria:</b> Evolving MI, lesions of left main severe calcification, or lesion with thrombus.	<b>BMS</b> (n=118): Bx velocity (Cordis) standard uncoated stent	Death 12M 1.7 36M 7.5	ns
<b>Population:</b> 238 patients DES - BMS Mean age: 62-60 yrs Diabetes: 16-21% Previous MI: 38-34% Unstable angina: 48-52% Lesion length: 9.6 mm Vessel diameter: 2.6 mm	Stent length 8 or 18 mm Stent diameter 2.5, 3.0 and 3.5 mm	MI 12M 3.3 36M 3.3	ns
<b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: indefinitely Ticlopidine/clopidogrel: 2 months (GpIIb/IIIa used in 10%)		TLR 12M 0 24M 6 36M 4.2	< 0.001
<b>Primary endpoints:</b> Angiographic in-stent luminal late loss. The composite MACE (death, MI, TLR).		Stent thrombosis 0 Binary stenosis 0 Late loss -0.01 mm	< 0.001 < 0.001
<b>Secondary endpoints:</b> Angiographic restenosis and binary restenosis.		Angiographic subgroup analysis stratified according to vessel diameter, binary restenosis (%)	
<b>Follow up:</b> Clinical at 30 days, 6 and 12 months. Angiography (89%) and IVUS (40%) at 6 months.		< 2.4 mm 0 2.4-2.8 mm 0 ≥ 2.8 mm 0	
<b>Conclusions:</b> The sirolimus coated Bx velocity stent inhibited restenosis and the clinical endpoints of MACE compared to bare metal stents in native coronary arteries in de novo lesions of small, medium sized and large vessels, in diabetic and non-diabetic patients. Results were maintained after 2 and 3 years.		Diabetic patients (1 year follow up)	
		DES (n=19) BMS (n=35)	
		MACE 11 48	
		Death 5.3 4.0	
		MI 5.3 8.0	
		TLR 0 36	
		Late thrombosis 0 0	
		Binary stenosis 0 36	0.002
		Late loss 0.07mm 0.82mm	< 0.001
		IVUS substudy: DES prevented neointimal hyperplasia without creation of edge effects or affecting the plaque burden behind the struts.	
			<b>Level of evidence:</b> 1+++
			Death: all cause
			The patients were randomized after predilatation.

<b>RAVEL substudy (Sirolimus):</b> Fate of side branches after coronary arterial sirolimus-eluting stent implantation (55)					
<b>Study design:</b> Subgroup analysis of the RAVEL study of the fate of side branches, August 2000 - August 2001, Europe, Brazil and Mexico.	<b>Intervention</b> as described for RAVEL	<b>Results:</b> Fate of side branches			<b>Comments:</b> Clinical and demographic data for this subgroup of patients from RAVEL not shown.  <b>Level of evidence:</b> 2++
		DES n= 63 (%)	BMS n=65 (%)	P value	
<b>Inclusion criteria:</b> See RAVEL	<b>DES (n=63 lesions, 118 side branches)</b> Bx velocity stent (Cordis) coated with 140 µg/cm <sup>2</sup> polymer bound Sirolimus. Stent designed to 80% drug release within 30d	10	7	ns	
<b>Exclusion criteria:</b> See RAVEL		22	17	ns	
<b>Population:</b> Cohort of 128 patients selected from the RAVEL study of whom had ≥1 side branch ≤2.5 mm covered by a stent.		21	13	0.09	
No difference between groups except for a higher percentage of men in BMS group, in accordance with the original RAVEL study (data not shown)	<b>BMS (n=65 lesions, 124 side branches):</b> Bx velocity (Cordis) standard uncoated stent  Stent length 8 or 18 mm Stent diameter 2.5, 3.0 and 3.5 mm	2	0	ns	
<b>Endpoint:</b> Fate of side branches by angiography and IVUS at 6 months follow up		80	68	ns	
<b>Follow up:</b> See Ravel	<b>Antiplaquet therapy:</b> ASA: indefinitely Ticlopidine/clopidogrel: 2 months	2	4	ns	
<b>Conclusions:</b> The fate of side branches ≤2.5 mm after placement of the sirolimus coated Bx velocity stent was favourable and at least as good as after placement of the bare metal stent.					

<p><b>Sirolimus:</b> Short and long term clinical benefit of Sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction (59, 60)</p>																	
<p><b>Study design:</b> Uncontrolled trial in single institution, Netherlands April 2002-January 2003 Historical controls composed of patients treated with BMS in the period immediate before introduction of DES</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Consecutive patients with ST-segment elevation AMI within 12 hrs</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> na</p> <p><b>Population:</b> 369 patients BMS - DES Mean age: 57 - 60 yrs Diabetes: 12 - 11% Previous MI: 24 - 14% Cardiogenic shock: 10 - 13% Previous PCI: 9 - 7 % Rescue PCI: 7.3% TIMI 0-1: 61% Lesion length: 16.9 mm Vessel diameter: 2.8 mm</p> <p><b>Endpoint:</b> MACE, all-cause death, nonfatal MI, TVR,</p> <p><b>Follow up:</b> 30 and 300 days</p>	<p><b>Intervention:</b> standard techniques DES (n= 186): Bx velocity (cordis) coated stent with Sirolimus at 140 µg/cm<sup>2</sup> Historical control group (n= 183) BMS: BX sonic or Bx velocity (53%), Multilink Penta (22%), Multilink tetra (6%), R-stent (6%), other (12%)</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: indefinitely Clopidogrel: 2-6 months GpIIa/IIIb: 56% in BMS group and 37% in DES group</p> <p><b>Statistical methods:</b> Results pre-post procedure analysed with 2-tailed paired t-test.</p>																
<p><b>Results:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DES n=186 (%)</th> <th>BMS n=183 (%)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>1M 7.5 10M 9.4</td> <td>10 17</td> <td>0.4 &lt; 0.01</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>1M 5.9 10M 8.3</td> <td>5.5 8.2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>1M 1.1 10M 1.1</td> <td>4.4 8.2</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>6 months results presented in a separate publication for the first 89 patients in the registry (60): MACE: 8.3% Death: 7.3% Reinfarction: 1.1% TLR: 1.1 % Stent thrombosis: 0 Late loss: - 0.04 mm Binary stenosis: 0</p> <p>No increase in stent thrombosis with DES</p>		DES n=186 (%)	BMS n=183 (%)	p	MACE	1M 7.5 10M 9.4	10 17	0.4 < 0.01	Death	1M 5.9 10M 8.3	5.5 8.2		TVR	1M 1.1 10M 1.1	4.4 8.2		<p><b>Comments:</b> Uncontrolled trial comparing the results with historical controls. Patients treated with DES had more use of GPII/IIIa inhibitors and longer use of clopidogrel</p> <p><b>Level of evidence:</b> 2+</p>
	DES n=186 (%)	BMS n=183 (%)	p														
MACE	1M 7.5 10M 9.4	10 17	0.4 < 0.01														
Death	1M 5.9 10M 8.3	5.5 8.2															
TVR	1M 1.1 10M 1.1	4.4 8.2															
<p><b>Conclusions:</b> The sirolimus coated Bx velocity stent used in the setting of acute myocardial infarction was safe without documented restenosis after 6 months follow-up, and the MACE was low.</p>																	

<b>First in man (FIM) study (Sirolimus):</b> Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents- one and two years follow-up (57, 62, 63)			
<b>Study design:</b> Uncontrolled study, December 1999 - February 2000, Sao Paulo and Rotterdam	<b>Intervention:</b> Balloon dilatation and stent placement.	<b>Results:</b>	<b>Comments:</b>
<b>Inclusion criteria:</b> Patients with angina with stenosis of native coronary arteries, lesion length $\leq 18$ mm, vessel diameter 3.0-3.5 mm.	DES: Bx velocity (Cordis) coated stent with Sirolimus at 140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Group I MACE Death MI TVR Diameter stenosis MLD	4 months 0 0 0 0 2.7 to 2.6 mm 2.5 mm
<b>Exclusion criteria:</b> MI $< 72$ h, lesions of left main, ostial and occluded lesions, and visible thrombus.	Group I (n= 15) : fast release ( $< 15$ days drug release) Group II (n=15): slow release( $\geq 28$ -day drug release) Group III (n= 15 slow release (in a separate center)	12 months 0 0 0 +8.9% 2.7 mm	2 years 10 3.3 6.7
<b>Population:</b> 45 patients Mean age: 58 yrs Diabetes: 13% Unstable angina: 29% Lesion length: $9.6 \pm 3.3$ mm Vessel diameter: 2.9 mm	Stent length 18 mm	4 months 0 0 0 0 2.7 to 2.7 mm	2 years 0 0 0 0 2.3 mm
<b>Antiplatelet therapy</b> ASA: indefinitely Clopidogrel: 2 months	<b>Statistical methods:</b> Results pre-post procedure analysed with 2-tailed paired t-test.	Diameter stenosis MLD	+6.7% 2.3 mm
<b>Endpoint:</b> MACE, death, MI, TVR, CABG, angiography and IVUS		Group III MACE Death MI TVR Diameter stenosis MLD	6 months 20 6.7 MI 13 + 8.9% 2.6 to 2.3 mm
<b>Follow up:</b> Angiography and IVUS (4, 12 months) of group I and II, and 6 months of group III.			2 years 33 6.7 27 -2% 2.5 mm
<b>Conclusions:</b> The sirolimus coated Bx velocity stent suppressed neointimal proliferation up to two years after implantation, but some discrepancy between results from Rotterdam and Sao Paulo in favour of Sao Paulo.			

<p><b>Sirolimus:</b> Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis. A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study (61)</p>																																		
<p><b>Study design:</b> Uncontrolled study, March-June 2001, Sao Paulo, Brazil</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Consecutive patients with in-stent restenosis, lesion length &lt;37 mm, native coronary artery.</p> <p><b>Population:</b> 25 patients Mean age: 56 yrs Diabetes: 24%</p> <p>Lesion length: 13.6 mm Vessel diameter: 2.8 mm</p> <p><b>Endpoint:</b> Angiography and IVUS data for in-stent and in-lesion restenosis.</p> <p><b>Follow up:</b> Angiography and IVUS in all patients after 4 and 12 months</p>	<p><b>Intervention:</b> IVUS guided postdilatation of the stent. Up to two study stents allowed.</p> <p><b>DES:</b> Bx velocity (Cordis) coated with Sirolimus at 140 µg/cm<sup>2</sup> slow release formulation (≥28-day drug release) Stent length 18 mm Stent diameter 2.5 to 3.5 mm</p> <p>34 DES were implanted: 1.4/lesion</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: indefinitely Clopidogrel: 2 months</p> <p><b>Statistical methods:</b> Results pre-post procedure analysed with 2-tailed paired t-test.</p>	<p><b>Results:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>post procedure</th> <th>4 months</th> <th>12 months</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td></td> <td></td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>MI, death</td> <td></td> <td></td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td></td> <td></td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Stent thrombosis</td> <td></td> <td></td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>MLD</td> <td>2.3 mm</td> <td>2.4 mm</td> <td>2.2 mm</td> </tr> <tr> <td>Diameter stenosis</td> <td>17%</td> <td>16%</td> <td>23%</td> </tr> <tr> <td>Binary restenosis</td> <td></td> <td>0</td> <td>4%</td> </tr> </tbody> </table>		post procedure	4 months	12 months	MACE			0	MI, death			0	TVR			0	Stent thrombosis			0	MLD	2.3 mm	2.4 mm	2.2 mm	Diameter stenosis	17%	16%	23%	Binary restenosis		0	4%
	post procedure	4 months	12 months																															
MACE			0																															
MI, death			0																															
TVR			0																															
Stent thrombosis			0																															
MLD	2.3 mm	2.4 mm	2.2 mm																															
Diameter stenosis	17%	16%	23%																															
Binary restenosis		0	4%																															
<p><b>Comments</b></p> <p><b>Level of evidence:</b> 3+</p>																																		
<p><b>Conclusions:</b> This study demonstrates the potential utility of the sirolimus coated Bx velocity stent for treatment of in-stent restenosis.</p>																																		

<p><b>Sirolimus:</b> Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis (58)</p>																																							
<p><b>Study design:</b> Uncontrolled study, March-June 2001, Rotterdam, The Netherlands.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients with objective ischemia and in-stent restenosis, native coronary artery, vessel diameter 2.5-3.5 mm</p> <p><b>Population:</b> 16 patients  Mean age: 57 yrs  Diabetes: 25%  Previous MI: 56%  Unstable angina: 31%  Previous brachytherapy: 25%  Heart transplant: 6%  Lesion length: 18.4 mm  Vessel diameter: 2.7 mm</p> <p><b>Endpoint:</b> Angiography and IVUS data</p> <p><b>Follow up:</b> Angiography and IVUS after 4 months</p>	<p><b>Intervention:</b> All lesions predilated. Post procedure IVUS done.</p> <p>DES: Stent: Bx velocity (Cordis) coated with Sirolimus at 140 µg/cm<sup>2</sup> slow release formulation (≥28-day drug release)  Stent length 18 mm, diameter 2.5 to 3.5 mm</p> <p>26 SES were implanted:  One stent in nine  Two stents in six  Five stents in one</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b>  ASA: indefinitely  Clopidogrel: 60days</p> <p><b>Statistical methods:</b>  Results pre-post procedure analysed with 2-tailed paired t-test.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Results:</th> <th>Post procedure</th> <th>4 months</th> <th>9 months</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE*</td> <td></td> <td></td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>MI, death</td> <td></td> <td></td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td></td> <td></td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Stent thrombosis</td> <td></td> <td></td> <td>6.3</td> </tr> <tr> <td>MLD</td> <td>2.2 mm</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diameter</td> <td>18%</td> <td>2.0 mm</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stenosis</td> <td></td> <td>27%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Binary restenosis</td> <td></td> <td>13%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* Another 19% with restenosis were not redilated because of no objective ischemia or symptomatic angina.</p>	Results:	Post procedure	4 months	9 months	MACE*			19%	MI, death			19%	TVR			0	Stent thrombosis			6.3	MLD	2.2 mm			Diameter	18%	2.0 mm		Stenosis		27%		Binary restenosis		13%		<p><b>Comments:</b>  The angiographic follow-up after 4 months is too early</p> <p><b>Level of evidence:</b>  3+</p>
Results:	Post procedure	4 months	9 months																																				
MACE*			19%																																				
MI, death			19%																																				
TVR			0																																				
Stent thrombosis			6.3																																				
MLD	2.2 mm																																						
Diameter	18%	2.0 mm																																					
Stenosis		27%																																					
Binary restenosis		13%																																					
<p><b>Conclusions:</b> This study demonstrates the potential utility of the sirolimus coated Bx velocity stent for treatment of in-stent restenosis.</p>																																							

FUTURE I (Everolimus): Assessment of safety and performance of an everolimus-eluting stent (66)					
Study design: Randomised controlled clinical trial, single center, single blind	Intervention: not specified	Results:			Comments:
		DES n=27 (%)	BMS n=15 (%)	P value	
<p><b>Inclusion criteria:</b> Patients with symptoms of angina or ischemia, single de novo lesions, lesion length ≤18 mm, vessel diameter 2.75 - 4.0 mm</p> <p><b>Population:</b> 42 patients DES – BMS Mean age: 64 - 66 yrs Diabetes: 2.4% Previous MI: 7.4 - 20% Lesion length: 9.2 - 8.3 mm Vessel diameter: 3.1 - 3.0 mm</p> <p><b>Primary endpoints:</b> MACE: death, MI, CABG, target lesion revascularisation. <b>Secondary endpoints:</b> Angiographic restenosis</p> <p><b>Follow up:</b> Clinical at 1, 6 and 12 months. Angiography and IVUS at 6 months.</p>	DES (n=27) Everolimus coated stent	DES n=27 (%)	BMS n=15 (%)	P value	<p>Procedure for allocation and concealment not available</p> <p>One TLR in each group</p> <p>One TLR in the DES group, but no restenosis</p> <p><b>Level of evidence:</b> 1+</p>
	MACE	1M 0 6M 7.7 12M 7.7	0 7.7 7.7	- ns ns	
	Death	1M 0 6M 3.8* 12M 3.8*	0 0 0	- ns ns	
	MI	1M 0 6M 0 12M 0	0 0 0	- - -	
	TLR	1M 0 6M 3.8 12M 3.8	0 7.7 7.7	- ns ns	
	Stent thrombosis	na	na		
	Late loss	0.11 mm	0.85 mm	< 0.0001	
	Binary restenosis	0	9.1		
	* non-cardiac death				
	<p><b>Conclusions:</b> This study demonstrates the safety of everolimus-coated stent for treatment of de novo lesions in native coronary arteries with low restenosis rate and smaller late loss than the bare stent.</p>				



<b>FUTURE II (Everolimus):</b> Assessment of the safety and efficacy of an everolimus-eluting stent when compared to a metallic stent (67)																																		
<p><b>Study design:</b> Randomised controlled clinical trial, multicenter (3), single blind</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients with symptoms of angina or ischemia, single de novo lesion, lesion length ≤18 mm, vessel diameter 2.75 - 4.0 mm.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> AMI &lt;4 weeks, thrombus, side branch &gt;2 mm.</p> <p><b>Population:</b> 64 patients DES – BMS Mean age: 64 - 63 yrs Diabetes: 24 - 28% Previous MI: 19% Lesion length: 11.0 - 11.6 mm Vessel diameter: 2.9 – 3.0 mm</p> <p><b>Primary endpoint:</b> Angiographic late loss .</p> <p><b>Secondary endpoints:</b> MACE (death, MI, TLR), binary restenosis</p> <p><b>Follow up:</b> Clinical at 1, 6 and 12 months, angiography and IVUS at 6 months. 95 vs 83% follow up for DES vs BMS, respectively</p> <p><b>Conclusions:</b> This study demonstrates the safety of everolimus-coated stent for treatment of de novo lesions in native coronary arteries with low restenosis rate and smaller late loss than the bare stent.</p>	<p><b>Intervention:</b> not specified</p> <p><b>DES</b> (n=21) Everolimus coated stent <b>BMS</b> (n=43): Bare metal stent</p> <p>Stent diameter 2.5 - 4.0 mm Stent length 14 or 18 mm</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> Not given</p> <p><b>Statistical methods:</b> na</p>	<p><b>Results:</b> (% if other not specified):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DES n=21 (%)</th> <th>BMS n=43 (%)</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td>1M 0 6M 4.8</td> <td>2.3 18</td> <td>ns ns</td> </tr> <tr> <td>Death *</td> <td>1M 0 6M 0</td> <td>0 0</td> <td>- -</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>1M 0 6M 0</td> <td>2.3 2.3</td> <td>ns ns</td> </tr> <tr> <td>TLR</td> <td>1M 0 6M 4.8</td> <td>0 15.0</td> <td>- ns</td> </tr> <tr> <td>Thrombosis</td> <td>6M 0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Late loss</td> <td></td> <td>0.12 mm</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>Binary restenosis</td> <td></td> <td>0</td> <td>0.039</td> </tr> </tbody> </table> <p>Cardiac death only</p> <p><b>Level of evidence:</b> 1+</p> <p><b>Comments:</b> - procedure for allocation and concealment not available</p>		DES n=21 (%)	BMS n=43 (%)	P value	MACE	1M 0 6M 4.8	2.3 18	ns ns	Death *	1M 0 6M 0	0 0	- -	MI	1M 0 6M 0	2.3 2.3	ns ns	TLR	1M 0 6M 4.8	0 15.0	- ns	Thrombosis	6M 0	0		Late loss		0.12 mm	<0.0001	Binary restenosis		0	0.039
	DES n=21 (%)	BMS n=43 (%)	P value																															
MACE	1M 0 6M 4.8	2.3 18	ns ns																															
Death *	1M 0 6M 0	0 0	- -																															
MI	1M 0 6M 0	2.3 2.3	ns ns																															
TLR	1M 0 6M 4.8	0 15.0	- ns																															
Thrombosis	6M 0	0																																
Late loss		0.12 mm	<0.0001																															
Binary restenosis		0	0.039																															

<b>PRESENT I and II, EVIDENT (tacrolimus):</b> The Jomed drug eluting stent program. Grube TCT 2003		
<b>Study design:</b>	<b>Intervention:</b>	<b>Results:</b>
PRESENT I: Prospective, non-randomized (halted)	PRESENT I (n=22): Coated with 60 µg tacrolimus	PRESENT I MACE TLR Binary restenosis
PRESENT II: Prospective, non-randomized (halted)	PRESENT II (n=30): Coated with 230 µg tacrolimus	PRESENT II MACE TVR
EVIDENT: Prospective, non-randomized, vein grafts	EVIDENT (n=20): Coated with 325 µg tacrolimus	EVIDENT MACE TLR
<b>Inclusion criteria:</b> Single de novo lesions, native coronary arteries (Present I/II), saphenous vein grafts (Evident)	Stent: Flexmaster with ceramic coating, length 16 mm, diameter 2.5-4.0 mm.	% 14 14 19 32 32 36 27
<b>Population:</b> 72 patients	Stent: The jomed stentgraft	
<b>Endpoint:</b> MACE, restenosis		
<b>Follow up:</b> Clinical 30 days, 6 and 12 months, angiographic 6 months		
<b>Conclusions:</b> Tacrolimus coating of the ceramic Flexmaster and Jograf stent probably did not reduce restenosis rate or clinical events in de novo lesions of native coronary arteries and venous bypass grafts.		<b>Comments:</b> PRESENT I/II halted. EVIDENT: f/u of 11 of 20 pts.  Stents no longer in clinical trials or development  <b>Level of evidence:</b> <b>3+</b>

**SCORE:** 7-hexanoyltaxol-eluting stent for prevention of neointimal growth (64)

<p><b>Study design:</b> Randomised controlled trial, April 2000 to January 2001</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> De novo lesion in native coronary artery, vessel diameter 3-3.5 mm.</p> <p><b>Exclusions criteria:</b> Recent MI 26 pts. excluded for technical reasons</p> <p><b>Population:</b> 266 patients (128/138) 122 pts. entered into this IVUS study DES vs. BMS Age: 64 – 63 yrs Diabetes: 25 – 21%</p> <p><b>Lesion length:</b> 12.4 - 11.4 mm Vessel diameter: 3.1 - 2.9 mm</p> <p><b>Primary endpoint:</b> Angiography and IVUS, MACE, MI</p> <p><b>Follow up:</b> IVUS follow up at 6 months of 46% of included patients</p> <p><b>Conclusions:</b> The paclitaxel coated stent QueSt reduced restenosis in de novo lesions in larger native coronary arteries compared to the bare stent, but the high stent thrombosis rate resulted in higher clinical MACE and study was stopped.</p>	<p><b>Intervention:</b> Balloon angioplasty and stenting</p> <p><b>DES (n=66):</b> Quanam (QuaDDS) stent 800 µg paclitaxel/sleeve of 2.4 mm</p> <p><b>BMS (n=56):</b> QueSt</p> <p>Stent lengths: 13 or 17 mm Stent diameter: 3.0 or 3.5 mm</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: indefinitely Clopidogrel or ticlopidine 1 month for BMS group and 12 months for DES group</p> <p><b>Statistical methods:</b></p>	<p><b>Results: IVUS data</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DES n=66 (%)</th> <th>BMS n=56 (%)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Minimal lumen area (mm<sup>2</sup>)</td> <td>6.4</td> <td>5.0</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>Cross-sectional narrowing (%)</td> <td>14</td> <td>42</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>The SCORE study has not been published, but several conference presentation of the data showed for DES vs. BMS: Mortality 1 yr: 3.9 vs 0% Any MI 1 yr.: 21 vs 2.9% TVR 1 yr.: 33 vs 31%</p>		DES n=66 (%)	BMS n=56 (%)	p	Minimal lumen area (mm <sup>2</sup> )	6.4	5.0	0.001	Cross-sectional narrowing (%)	14	42	<0.0001	<p><b>Comments:</b> Procedure for allocation and concealment not available  % followed up not given for angiography  Due to frequent stent thrombosis and side branch occlusions caused by sleeve covered stent design, the trial was stopped after inclusion of 266 patients of the intended 400 patients</p> <p><b>Level of evidence:</b> 1+</p>
	DES n=66 (%)	BMS n=56 (%)	p												
Minimal lumen area (mm <sup>2</sup> )	6.4	5.0	0.001												
Cross-sectional narrowing (%)	14	42	<0.0001												

<p><b>QP2 eluting stent system:</b> Novel drug-delivery system: Intravascular ultrasound observations from the first in human experience with the QP2-eluting polymer stent system. (51)</p>																	
<p><b>Study design:</b> Non controlled study, January 1999 to August 2000</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Native coronary arteries. De novo (87%) and restenotic (13%).</p> <p><b>Exclusions criteria:</b> Not given</p> <p>Withdrawals: Two patients given both DES and BMS, and four pts. with incomplete imaging were excluded from analysis</p> <p><b>Population:</b> 20 patients  Mean age: 61 yrs  Diabetes: 7%  Previous MI: 43%  Mean stent length: 16 mm  Vessel diameter: 3.3 mm</p> <p><b>Primary endpoint:</b> IVUS and angiography</p> <p><b>Follow up:</b> 8 months</p>	<p><b>Intervention:</b> Balloon angioplasty and stenting</p> <p><b>DES (n=20):</b> Quanam (QuaDDS) stent 800 µg paclitaxel/sleeve of 2.4 mm</p> <p>Stent lengths: 13 or 17 mm</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b>  ASA: indefinitely  Ticlopidine: 1 month</p> <p><b>Statistical methods:</b></p>	<p><b>Results:</b> Angiography and IVUS after intervention and at follow-up</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>After intervention</th> <th>Follow-up</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Minimum lumen diameter (mm)</td> <td>3.0</td> <td>2.9</td> </tr> <tr> <td>Diameter stenosis (%)</td> <td>7.7</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Minimal lumen area (mm<sup>2</sup>)</td> <td>7.5</td> <td>6.8</td> </tr> <tr> <td>Cross-sectional narrowing (%)</td> <td>0</td> <td>14</td> </tr> </tbody> </table> <p>No death of myocardial infarction</p>		After intervention	Follow-up	Minimum lumen diameter (mm)	3.0	2.9	Diameter stenosis (%)	7.7	13	Minimal lumen area (mm <sup>2</sup> )	7.5	6.8	Cross-sectional narrowing (%)	0	14
	After intervention	Follow-up															
Minimum lumen diameter (mm)	3.0	2.9															
Diameter stenosis (%)	7.7	13															
Minimal lumen area (mm <sup>2</sup> )	7.5	6.8															
Cross-sectional narrowing (%)	0	14															
<p><b>Comments:</b>  14 patients finally included in IVUS and angiography analysis.  Reasons for exclusions given.</p>		<p><b>Level of evidence:</b>  3+</p>															
<p><b>Conclusions:</b> The paclitaxel coated stent QueDS-QP2 showed minimal amount of neointimal proliferation in the stent as well as in the peri-stent margins.</p>																	

<p><b>OP2 eluting stent system (Paclitaxel):</b> First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis. Immediate and long-term clinical and angiographic outcome. Liistro et al. 2002 (52)</p>		<p><b>Results:</b></p>		<p><b>Comments:</b></p>							
<p><b>Study design:</b> Non controlled study, December 2000 to January 2001, Italy</p>		<p><b>Intervention:</b> Balloon dilatation and stenting.</p>		<p>DES n=15 (%)</p>							
<p><b>Inclusion criteria:</b> Consecutive elective patients with in-stent restenosis.</p>		<p>DES (n=15): Quanam (QuaDDS) stent 800 µg paclitaxel/sleeve of 2.4 mm</p>		<p>MACE</p> <table border="1"> <tr> <td>In hospital</td> <td>6.6</td> </tr> <tr> <td>6M</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>12M</td> <td>60</td> </tr> </table>		In hospital	6.6	6M	27	12M	60
In hospital	6.6										
6M	27										
12M	60										
<p><b>Exclusion criteria:</b> not given</p>		<p><b>Stent lengths:</b> 13 or 17 mm</p>		<p>Death</p> <table border="1"> <tr> <td>In hospital</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>6M</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>12M</td> <td>0</td> </tr> </table>		In hospital	0	6M	0	12M	0
In hospital	0										
6M	0										
12M	0										
<p><b>Population:</b> 15 patients. Mean age: 59 yrs Diabetes: 30% Previous MI: 47% Unstable angina: 47% Mean lesion length: 13.8±9.5 mm Vessel diameter: 3.1±0.4 mm</p>		<p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: indefinitely Ticlopidine/clopidogrel: &gt;6 month</p>		<p>MI</p> <table border="1"> <tr> <td>In hospital</td> <td>6.6</td> </tr> <tr> <td>6M</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>12M</td> <td>20</td> </tr> </table>		In hospital	6.6	6M	13	12M	20
In hospital	6.6										
6M	13										
12M	20										
<p><b>Endpoints:</b> MACE (death, MI, CABG or repeat PCI), angiographic MLD, late loss and rate of binary restenosis.</p>		<p><b>Statistical methods:</b></p>		<p>TLR</p> <table border="1"> <tr> <td>In hospital</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>6M</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>12M</td> <td>60</td> </tr> </table>		In hospital	0	6M	20	12M	60
In hospital	0										
6M	20										
12M	60										
<p><b>Follow up:</b> Clinical events and angiography at 6 and 12 months</p>		<p><b>Conclusions:</b> The paclitaxel coated stent QueDS-QP2 of in-stent restenosis showed minimal amount of neointimal proliferation at 6 months, but delayed occurrence of high restenosis rate after 12 months.</p>		<p>Thrombosis</p> <table border="1"> <tr> <td>na</td> <td>na</td> </tr> </table>		na	na				
na	na										
				<p>Late loss</p> <table border="1"> <tr> <td>6M</td> <td>0.47 ± 1.01 mm</td> </tr> <tr> <td>12M</td> <td>1.36 ± 0.94 mm</td> </tr> </table>		6M	0.47 ± 1.01 mm	12M	1.36 ± 0.94 mm		
6M	0.47 ± 1.01 mm										
12M	1.36 ± 0.94 mm										
				<p>Binary restenosis</p> <table border="1"> <tr> <td>6M</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>12M</td> <td>62</td> </tr> </table>		6M	13	12M	62		
6M	13										
12M	62										
				<p><b>Level of evidence:</b> 3+</p>							

<p><b>OP2 eluting stent system (Paclitaxel):</b> Initial results of the Quanam drug eluting stent (QuaDS-QP-2) registry (BARDDS) in human subjects (50)</p> <p><b>Study design:</b> Register-based cohort study February 1999-2001 Argentina</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Variety of clinical indication and angiographic presentation, native coronary arteries</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> vessel diameter &lt;2.7 mm, left main and bifurcation involving large side branch</p> <p><b>Population:</b> 32 patients. Acute MI: 19% In-stent restenosis: 16% Lesion length: 12 mm Vessel diameter: 3.1 mm</p> <p><b>Endpoints:</b> MACE (death, MI, CABG or PCI), angiography and IVUS.</p> <p><b>Follow up:</b> Clinical 9-24 months for 78% of patients, angiography 6-15 months for 41% of patients</p>	<p><b>Intervention:</b> Balloon dilatation and stenting.</p> <p><b>DES (n=32):</b> Quanam (QuaDDS) stent 800 µg paclitaxel/sleeve of 2.4 mm</p> <p>Stent lengths: 13 or 17 mm Stent diameter 3.0 or 3.5 mm</p> <p><b>Antiplatelet therapy:</b> ASA: indefinitely Ticlopidine/clopidogrel: 1 month</p> <p><b>Statistical methods</b></p>	<p><b>Results: at mean 11 months follow up</b></p> <table border="1"> <tr> <td>Death</td> <td>DES n=32 (%)</td> </tr> <tr> <td>MI</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>TVR</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Thrombosis</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Late loss</td> <td>na</td> </tr> <tr> <td>Binary restenosis</td> <td>0.42±0.36 mm</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> </tr> </table> <p><b>Level of evidence:</b> 3+</p>	Death	DES n=32 (%)	MI	0	TVR	0	Thrombosis	6	Late loss	na	Binary restenosis	0.42±0.36 mm		0	<p><b>Comments:</b> An early feasibility study.</p>
Death	DES n=32 (%)																
MI	0																
TVR	0																
Thrombosis	6																
Late loss	na																
Binary restenosis	0.42±0.36 mm																
	0																
<p><b>Conclusions:</b> The paclitaxel coated stent QueDS-QP2 was safely implanted into a variety of clinical situation and angiographic lesion. This preliminary study may indicate that paclitaxel arrest the process of in-stent restenosis.</p>																	

**Studies excluded:**

<b>Action: actinomycin:</b>	Incomplete and inconsistent data presentation in abstract, no publication was available
<b>Stride:</b>	Incomplete and inconsistent data presentation. Liu et al 2003 (81)
<b>Dexamethasone:</b>	
<b>SAFE (Dexamethasone)</b>	The Abbott vascular devices dexamethasone eluting stent. From stride to the “real world” SAFE registry: study in progress, in-hospital results presented only. Scheerder TCT 2003,

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten**

Postboks 7004 St. Olavs plass

0130 Oslo

Tlf: 23 25 50 00

Faks: 23 25 50 10

[post@kunnskapssenteret.no](mailto:post@kunnskapssenteret.no)

[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

Organisasjonsnummer: 986 303 537

ISBN 82-8121-008-7

ISSN 1503-9544