



IQWiG-Berichte – Nr. 1187

**Mikrovaskuläre Reperfusion
nach perkutaner
Koronarintervention bei
akutem Vorderwandinfarkt**

Addendum zum Auftrag H20-01

Addendum

Auftrag: H21-09
Version: 1.0
Stand: 30.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Mikrovaskuläre Reperfusion nach perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt – Addendum zum Auftrag H20-01

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.07.2021

Interne Auftragsnummer

H21-09

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simone Ohlwein
- Katrin Dreck
- Moritz Felsch
- Tatjana Herrmanns
- Nadine Reinhardt

Schlagwörter: Sauerstoff, Myokardinfarkt, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords: Oxygen, Myocardial Infarction, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	3
3.2 Informationsbeschaffung	4
3.2.1 Bibliografische Datenbanken	4
3.2.2 Studienregister	4
3.2.3 Systematische Übersichten	5
3.2.4 Selektion relevanter Studien	5
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	5
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
4.1.1 Bibliografische Datenbanken	6
4.1.2 Studienregister	7
4.1.3 Systematische Übersichten	7
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien	7
4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien	7
4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	7
4.5 Zusammenfassung	8
5 Fazit	9
6 Literatur	10
Anhang A Studienlisten	12
A.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	12
Anhang B Suchstrategien	15
B.1 Bibliografische Datenbanken	15
B.2 Studienregister	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung herangezogene abgeschlossene Studien.....	1
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PCI	perkutane Koronarintervention
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSO ₂	SuperSaturated Oxygen (supergesättigter Sauerstoff)

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 15.07.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung des Auftrags H20-01 beauftragt, die Aussagen der Bewertung gemäß § 137h SGB V zu Nutzen, Schädlichkeit und Unwirksamkeit der Methode Mikrovaskuläre Reperfusion nach perkutaner Koronarintervention (PCI) bei akutem Vorderwandinfarkt zu überprüfen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die Mikrovaskuläre Reperfusion nach PCI bei akutem Vorderwandinfarkt festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H20-01 herangezogenen Unterlagen weitere, relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung für die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennbar sind. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen oder zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

Methoden

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die die Methode der Mikrovaskulären Reperfusion nach PCI bei akutem Vorderwandinfarkt im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Bewertung gemäß § 137h herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 05.07.2021 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

Ergebnisse

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert. Zu der aktuell laufenden Studie AMIHOT III (NCT04743245) gibt es darüber hinaus keine neuen Informationen und es wird auf die §-137h-Bewertung H20-01 verwiesen.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung sind für die Mikrovaskuläre Reperfusion nach PCI bei akutem Vorderwandinfarkt weiterhin weder Nutzen noch Unwirksamkeit oder Schädlichkeit erkennbar. Über die bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit zu liefern, sodass eine separate Erprobungsstudie weiterhin als erforderlich erachtet wird.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einem Beschluss nach § 137h SGB V festgestellt, dass für die Methode Mikrovaskuläre Reperfusion nach perkutaner Koronarintervention (PCI) bei akutem Vorderwandinfarkt weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen sind (Beschluss vom 15.07.2021 [1]). Darüber hinaus hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 15.07.2021 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag H20-01 (Bewertung gemäß § 137h der mikrovaskulären Reperfusion nach PCI bei akutem Vorderwandinfarkt) beauftragt.

Gegenstand der Beauftragung war, die Aussagen zu Nutzen, Schädlichkeit und Unwirksamkeit der gemäß § 137h SGB V bewerteten Methode

- Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie nach primärer PCI bei akutem Vorderwandinfarkt

zu überprüfen.

Die im Rahmen der §-137h-Bewertung (H20-01) herangezogenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung herangezogene abgeschlossene Studien

Studie	Referenzen	Studientyp
AMIHOT I	[2-4]	RCT
AMIHOT II	[4-6]	RCT
IC-HOT	[4,7-9]	nicht randomisierte, vergleichende Studie
CER: Clinical Evaluation Report; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Im Rahmen der Informationsübermittlung wurde 1 multizentrisch geplante Studie, die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) AMIHOT III [4,10] genannt (vergleiche Abschnitte 4.1 und 4.2 in der §-137h-Bewertung H20-01).

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die Mikrovaskuläre Reperfusion nach PCI bei akutem Vorderwandinfarkt festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H20-01 herangezogenen Unterlagen weitere, relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung für die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennbar sind. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen oder zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

3 Methoden

3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche abgeschlossene Studien oder zusätzliche Dokumente (Publikationen, Ergebnisberichte oder Studienregister-einträge) zu den bereits in der §-137h-Bewertung herangezogenen Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass für die gegenständliche Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit noch die Unwirksamkeit erkennbar sind, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen, ihre Schädlichkeit oder ihre Unwirksamkeit bereits hinreichend belegen könnten. Zusätzliche Dokumente zu bereits herangezogenen Studien wurden nur für Studien der höchsten Evidenzstufe (Ib gemäß der Verfahrensordnung des G-BA [11]; RCTs) berücksichtigt. Im gesamten Dokument werden Letztere aus Gründen der besseren Lesbarkeit unter dem Begriff „Studien“ subsumiert. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen, zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens, aber auch der Schädlichkeit oder Unwirksamkeit einer medizinischen Intervention. Für die vorliegende Fragestellung ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Daher sollte auf dieser Evidenzstufe geprüft werden, ob neben den im Rahmen der §-137h-Bewertung übermittelten weitere RCTs identifiziert werden, die die in der §-137h-Bewertung H20-01 getroffenen Einschätzungen infrage stellen.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung:

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und < 80 Jahren mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt, bei denen innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn erfolgreich eine pPCI mit Stentimplantation (leitliniengerechte Therapie) durchgeführt wurde
E2	Prüfintervention: Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels hyperoxämischer Therapie (SSO ₂ -Therapie), zusätzlich zur leitliniengerechten Therapie
E3	Vergleichsintervention: alleinige leitliniengerechte Therapie
E4	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ kardiale oder koronare Morbidität (z. B. akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, neu auftretende Herzinsuffizienz) ▪ Krankenhauseinweisungen ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der §-137h-Bewertung herangezogen
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a oder laufende Studie
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [12] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [13] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; pPCI: primäre perkutane Koronarintervention; SSO₂: SuperSaturated Oxygen</p>	

3.2 Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Datenbanken

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Studien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database

3.2.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

3.2.3 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

3.2.4 Selektion relevanter Studien

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst. Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden [14] des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang B.1. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 05.07.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang A

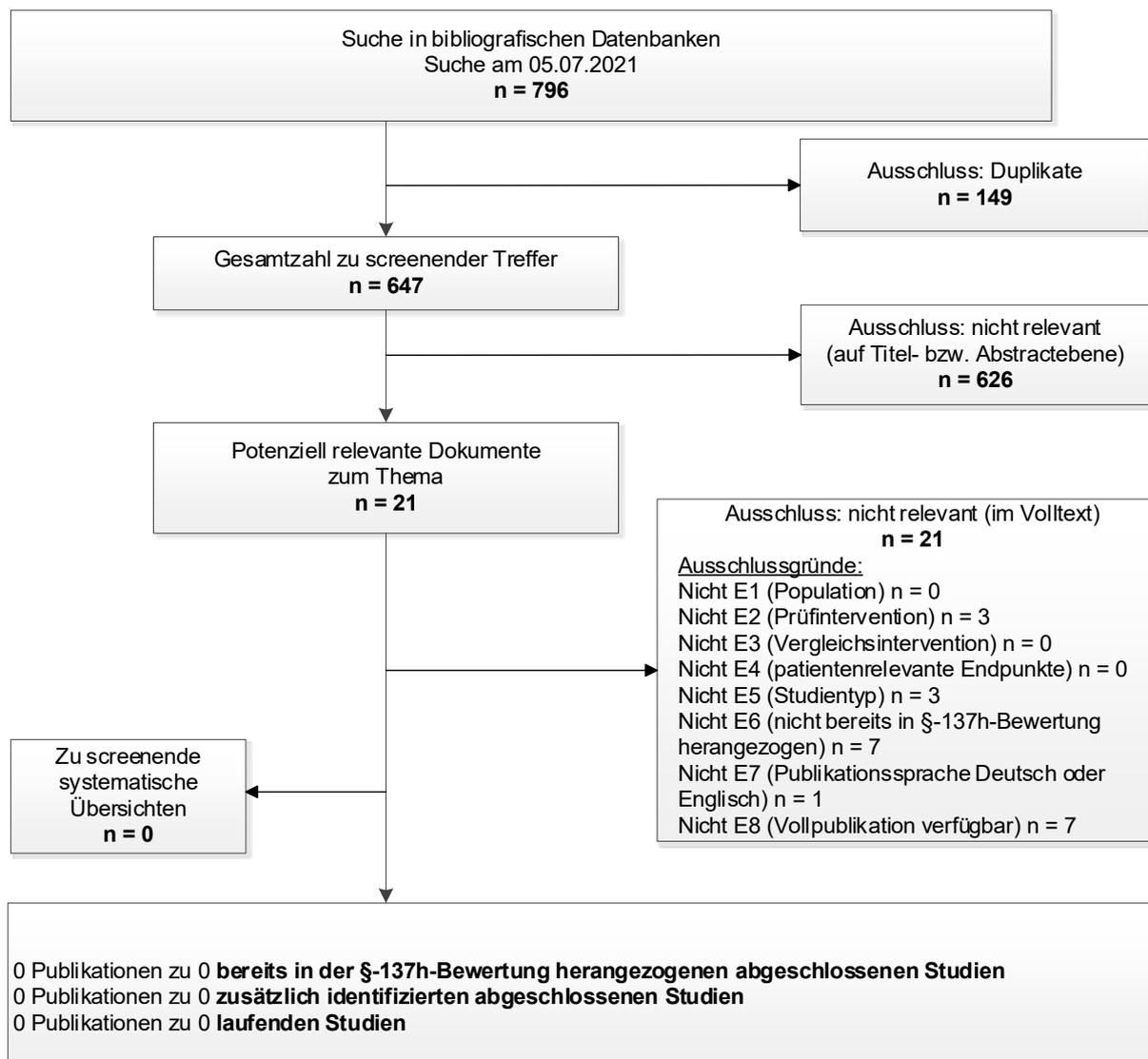


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

4.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurde 1 laufende RCT identifiziert: ISO-SHOCK [15]. Für diese Studie ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die bewertungsgegenständliche Population unklar.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang B.2. In Erwartung des Auftrags fand die Suche in Studienregistern am 12.07.2021 statt.

4.1.3 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine systematischen Übersichten identifiziert (siehe Abbildung 1).

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des vorliegenden Addendums wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert. Für 1 zusätzlich identifizierte laufende Studie (ISO-SHOCK [15]) war die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die bewertungsgegenständliche Population unklar. Eine inhaltliche Beschreibung dieser Studie sowie eine Einordnung ihrer Relevanz für die vorliegende Bewertung folgt in Abschnitt 4.4.

4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien identifiziert.

4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert.

4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Die zusätzlich identifizierte laufende Studie wird im Folgenden dargestellt.

Bei der laufenden Studie Incorporating Supersaturated Oxygen in Shock (ISO-SHOCK [15]) handelt es sich um eine als multizentrische, open-label RCT konzipierte Pilotstudie, die die Machbarkeit und Sicherheit der additiven SuperSaturatedOxygen (SSO₂)-Therapie bei Patientinnen und Patienten prüfen soll, die zusätzlich zum akuten Vorderwandinfarkt einen kardiogenen Schock erlitten und vor der Revaskularisierung mittels PCI mit Stentimplantation eine temporäre mechanische Kreislaufunterstützung erhalten haben. Die Diagnose Kardiogener Schock, die in der ISO-SHOCK-Studie ein primäres Einschlusskriterium darstellt, ist im Übermittlungsformular der §-137h-Bewertung (entsprechend der Gebrauchsanweisung [16]) explizit als Kontraindikation der bewertungsgegenständlichen Methode angegeben und würde somit eine Indikationserweiterung darstellen. Insofern ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die bewertungsgegenständliche Population unklar. In der Studie sollen insgesamt N = 60

Patientinnen und Patienten untersucht werden. Als einziger Endpunkt wird im Studienregister die Gesamtmortalität nach 30 Tagen angegeben. Selbst unter der Voraussetzung einer gegebenen Übertragbarkeit wären die kurze Nachbeobachtungsdauer einerseits und die geringe Fallzahl von 60 Patientinnen und Patienten andererseits nicht angemessen, einen Nutznachweis zu erbringen. Die Studie ISO-SHOCK ist daher nicht geeignet, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern zu können.

4.5 Zusammenfassung

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert. Zu der aktuell laufenden Studie AMIHOT III (NCT04743245) gibt es darüber hinaus keine neuen Informationen und es wird auf die §-137h-Bewertung H20-01 verwiesen.

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung sind für die Mikrovaskuläre Reperfusion nach PCI bei akutem Vorderwandinfarkt weiterhin weder Nutzen noch Unwirksamkeit oder Schädlichkeit erkennbar. Über die bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit zu liefern, sodass eine separate Erprobungsstudie weiterhin als erforderlich erachtet wird.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V: Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt [online]. 2021 [Zugriff: 27.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4932/2021-07-15_137h_BVh-20-001_Reperfusion-Myokardgewebe.pdf.
2. O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR et al. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(5): 397-405. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.099>.
3. Warda HM, Bax JJ, Bosch JG et al. Effect of intracoronary aqueous oxygen on left ventricular remodeling after anterior wall ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96(1): 22-24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.02.037>.
4. ZOLL Medical. Clinical Evaluation Report; SuperSaturated Oxygen Therapy [unveröffentlicht]. 2020.
5. Stone GW, Martin JL, de Boer MJ et al. Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2(5): 366-375. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.840066>.
6. TherOx. Acute myocardial infarction with HyperOxemic Therapy II (AMIHOT II) (AMIHOT II) [online]. 2012 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00175058>.
7. David SW, Khan ZA, Patel NC et al. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(5): 882-890. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.27905>.
8. Chen S, David SW, Khan ZA et al. One-year outcomes of supersaturated oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.29090>.
9. TherOx. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in anterior acute myocardial infarction patients (IC-HOT) (IC-HOT) [online]. 2017 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603835>.
10. ZOLL Circulation. SSO2 Therapy: AMIHOT III Study [online]. 2021 [Zugriff: 26.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04743245>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

12. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline; structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
13. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
15. TherOx. Incorporating Supersaturated Oxygen in Shock (ISO-SHOCK) [online]. 2021 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04876040>.
16. TherOx. Gebrauchsanweisung; DownStream System DS-2; DownStream Kartusche DSC-2EU [unveröffentlicht].
17. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.
18. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Studienlisten

A.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Meliga E, Vranckx P, Regar E et al. Proof-of-concept trial to evaluate haemoglobin based oxygen therapeutics in elective percutaneous coronary revascularisation. Rationale, protocol design and haemodynamic results. EuroIntervention 2008; 4(1): 99-107.

<https://dx.doi.org/10.4244/eijv4i1a17>.

2. Penn Medicine Center for Evidence-based Practice. Supplemental oxygen therapy for patients with acute myocardial infarction. Philadelphia: University of Pennsylvania; 2014.

3. Ukholkina GB, Kostyanov I, Kuchkina NV et al. Oxygen therapy in combination with endovascular reperfusion during the first hours of acute myocardial infarction: clinical and laboratory findings. International journal of interventional cardiology quarterly journal of the russian scientific society of interventional cardiology 2005; 9: 45-51.

Nicht E5 – Studientyp

1. National Horizon Scanning Unit. TherOx AO system: hyperoxemic perfusion for myocardial infarction [online]. 2005 [Zugriff: 26.07.2021]. URL:

[http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/5FA9DD21AB02A488CA2575AD0080F2E8/\\$File/v8_4.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/5FA9DD21AB02A488CA2575AD0080F2E8/$File/v8_4.pdf).

2. National Horizon Scanning Unit. TherOx AO System: hyperoxemic perfusion for the treatment of microvascular ischaemia in patients with acute myocardial infarction [online]. 2005 [Zugriff: 26.07.2021]. URL:

[http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/58685F8B48CC9EE7CA2575AD0080F340/\\$File/TherOx%20AO%20System%20August2005.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/58685F8B48CC9EE7CA2575AD0080F340/$File/TherOx%20AO%20System%20August2005.pdf).

3. Trabattoni D, Bartorelli AL, Fabbicchi F et al. Hyperoxemic perfusion of the left anterior descending coronary artery after primary angioplasty in anterior ST-elevation myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv 2006; 67(6): 859-865.

<https://dx.doi.org/10.1002/ccd.20704>.

Nicht E6 – Dokument nicht bereits im Rahmen der §-137h-Bewertung herangezogen

1. Chen S, David SW, Khan ZA et al. One-year outcomes of supersaturated oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. Catheter Cardiovasc Interv 2021; 97(6): 1120-1126. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.29090>.

2. David SW, Khan ZA, Patel NC et al. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. Catheter Cardiovasc Interv 2019; 93(5): 882-890. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.27905>.

3. Dixon SR, Bartorelli AL, Marcovitz PA et al. Initial experience with hyperoxemic reperfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: results of a pilot study utilizing intracoronary aqueous oxygen therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(3): 387-392. [https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01771-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01771-5).
4. Hanson ID, David SW, Dixon SR et al. "Optimized" delivery of intracoronary supersaturated oxygen in acute anterior myocardial infarction: a feasibility and safety study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 86 Suppl 1: S51-57. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.25773>.
5. O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR et al. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(5): 397-405. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.099>.
6. Stone GW, Martin JL, de Boer MJ et al. Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2(5): 366-375. <https://dx.doi.org/10.1161/circinterventions.108.840066>.
7. Warda HM, Bax JJ, Bosch JG et al. Effect of intracoronary aqueous oxygen on left ventricular remodeling after anterior wall ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96(1): 22-24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.02.037>.

Nicht E7 – Publikationssprache Deutsch oder Englisch

1. Ukholkina GB, Kostianov, II, Kuchkina NV et al. Effect of oxygen therapy used in combination with reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Kardiologija* 2005; 45(5): 59.

Nicht E8 – Vollpublikation verfügbar oder laufende Studie

1. Haude M. AMIHOT-II: A prospective, randomized evaluation of supersaturated oxygen therapy after percutaneous coronary intervention in acute anterior myocardial infarction. [German]. *Herz* 2007; 32(8): 669. <https://dx.doi.org/10.1007/s00059-007-3081-1>.
2. Martin J, Shapiro T, Dixon S et al. Aqueous oxygen therapy for ST-segment elevation myocardial infarction; AMIHOT trial safety report and enrolment completion. *Eur Heart J* 2004; 25: 422.
3. Martin JL, Day F, Dixon S et al. Aqueous oxygen therapy for ST segment elevation myocardial infarction: AMIHOT trial safety report and enrolment completion. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(5): 304A.
4. Martin JL, Day F, Dixon S et al. Aqueous oxygen therapy for ST-segment elevation myocardial infarction; AMIHOT trial design and interim report. *Am J Cardiol* 2003; 92(6A): 3L.
5. Martin JL, Dixon S, David S et al. Aqueous oxygen therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: AMIHOT trial design and preliminary results. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6): 72A.

6. Martin JL, Oemrawsingh PV, Bartorelli AB et al. Aqueous oxygen therapy for ST segment elevation myocardial infarction; Final results and one year follow up of the AMIHOT trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(3): 242A.
7. Stub D, Smith K, Bernard S et al. A Randomised Controlled Trial of Oxygen Therapy in Acute St-segment Elevation Myocardial Infarction: the Air Versus Oxygen in Myocardial Infarction (AVOID) Study. *Circulation* 2014; 130(23): 2111.

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to July 02, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [17] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)
- Systematische Übersicht: Wong [18] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Myocardial Infarction/
2	myocardial infarction*.ti,ab.
3	or/1-2
4	*Oxygen/
5	*Oxygen Inhalation Therapy/
6	oxygen.nm.
7	(hyperoxemic* or supersaturated oxygen* or supplemental oxygen* or aqueous oxygen* or oxygen therapy).ti,ab.
8	or/4-7
9	and/3,8
10	Randomized Controlled Trial.pt.
11	Controlled Clinical Trial.pt.
12	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
13	drug therapy.fs.
14	or/10-13
15	exp animals/ not humans/
16	14 not 15
17	cochrane database of systematic reviews.jn.
18	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
19	meta analysis.pt.
20	or/17-19
21	9 and (16 or 20)
22	21 not (comment or editorial).pt.
23	22 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations July 02, 2021

#	Searches
1	myocardial infarction*.ti,ab.
2	(hyperoxemic* or supersaturated oxygen* or supplemental oxygen* or aqueous oxygen* or oxygen therapy).ti,ab.
3	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
4	trial.ti.
5	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
6	or/3-5
7	and/1-2,6
8	7 not (comment or editorial).pt.
9	8 and (english or german).lg.

2. Embase*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2021 July 02

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [18] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- Systematische Übersicht: Wong [18] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp heart infarction/
2	myocardial infarction*.ti,ab.
3	or/1-2
4	oxygen therapy/
5	*oxygen/
6	(hyperoxemic* or supersaturated oxygen* or supplemental oxygen* or aqueous oxygen* or oxygen therapy).ti,ab.
7	or/4-6
8	(random* or double-blind*).tw.
9	placebo*.mp.
10	or/8-9
11	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
12	3 and 7 and (10 or 11)
13	12 not medline.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp human/)
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
16	15 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 7 of 12, July 2021
- Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 7 of 12, July 2021

#	Searches
#1	[mh "Myocardial Infarction"]
#2	myocardial infarction*:ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh ^"Oxygen"[mj]]
#5	[mh ^"Oxygen Inhalation Therapy"[mj]]
#6	(hyperoxemic* or supersaturated oxygen* or supplemental oxygen* or aqueous oxygen* or oxygen therapy):ti,ab
#7	#4 or #5 or #6
#8	#3 and #7 in Trials
#9	#8 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#10	#9 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#11	#3 and #7 in Cochrane Reviews

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: *INAHTA*

#	Searches
1	Myocardial Infarction[mhe]
2	myocardial infarction*
3	#2 OR #1
4	Oxygen[mh]
5	Oxygen Inhalation Therapy[mh]
6	oxygen
7	(hyperoxemic*) OR (supersaturated oxygen*) OR (supplemental oxygen*) OR (aqueous oxygen*) OR (oxygen therapy)
8	#7 OR #6 OR #5 OR #4
9	#8 AND #3

B.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch] Myocardial Infarction AND AREA[InterventionSearch] (hyperoxemic OR oxygen)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Myocardial Infarction AND hyperoxemic OR Myocardial Infarction AND oxygen