

**Tragende Gründe  
zum Beschluss  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Einleitung eines Beratungsverfahrens:**

**Antrag zur Bewertung des Einsatzes von antikörper-  
beschichteten Stents zur Behandlung von Koronar-  
gefäß-Stenosen gem. § 137c SGB V**

Vom 18. August 2011

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
2.1	Antragsprüfung	2
2.2	Methode, Indikation und indikationsbezogene Zielsetzung	2
2.3	Priorisierung	3
<b>3</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>3</b>

## **1 Rechtsgrundlagen**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c Abs. 1 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode im Krankenhaus zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Gemäß 1. Kapitel § 5 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) beschließt der G-BA, soweit gesetzlich vorgesehen auf Antrag, die Einleitung eines Beratungsverfahrens und kann einen Unterausschuss mit dessen Durchführung beauftragen. Voraussetzung für die Zulässigkeit eines Antrages auf Einleitung eines Bewertungsverfahrens für den Bereich der Krankenhausbehandlung ist gemäß § 137c Abs. 1 SGB V sowie 2. Kapitel § 4 Abs. 1 und 2 VerfO die Antragsberechtigung.

Das 2. Kapitel VerfO regelt die Bewertung medizinischer Methoden. Dabei werden in dessen § 4 Abs. 3 und 4 die Anforderungen an einen Antrag präzisiert.

Nach 2. Kapitel § 6 VerfO sind diejenigen Methoden, die zur Bewertung anstehen, mittels Veröffentlichung anzukündigen. Mit der Veröffentlichung wird den Fachkreisen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

## **2 Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Antragsprüfung**

Mit Schreiben des GKV-Spitzenverbandes vom 30. März 2011 (s. Anlage 1 dieser Tragenden Gründe) wurde ein Antrag auf Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen gemäß §137c SGB V gestellt.

Der GKV-Spitzenverband ist gemäß 2. Kapitel § 4 Abs. 2 lit. c) VerfO berechtigt, einen Antrag auf Bewertung einer medizinischen Methode gemäß § 137c SGB V zu stellen. Die zu prüfende Methode ist in ihrer Art, der zu prüfenden Indikation und der indikationsbezogenen Zielpopulation und Zielsetzung beschrieben. Es liegen Angaben zum Nutzen, zur Notwendigkeit und zur Wirtschaftlichkeit der zu beratenden Methode vor; diese werden durch das beigefügte MDS-Gutachten unter Angabe von entsprechenden Literaturstellen ergänzt (siehe Anlage 2 dieser Tragenden Gründe). Der vorliegende Antrag genügt den Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA für die Einleitung eines Bewertungsverfahrens (s. Anlage 3 dieser Tragenden Gründe).

### **2.2 Methode, Indikation und indikationsbezogene Zielsetzung**

Koronarstents werden bei KHK-Patienten in verengte Koronargefäße eingeführt, um diese nach Aufweitung offenzuhalten. Insbesondere im Vergleich zu einer Ballondilatation ohne Stent soll dadurch die Offenheitsrate des Gefäßes erhöht und die Rate an Restenosen gesenkt werden. Alle Stents sind mit thrombogenen Eigenschaften behaftet, die erst nach vollständiger Endothelialisierung des Stents verlorengehen. Daher besteht in der Phase vor dieser vollständigen Endothelialisierung ein hohes Risiko für eine akute, subakute oder späte Stentthrombose.

In der hier zu prüfenden Behandlungsmethode kommt ein antikörperbeschichteter Stent (im Folgenden als AK-Stent bezeichnet) zur Anwendung. Die Beschichtung besteht aus monoklonalen Mausantikörpern, die gegen den Oberflächenrezeptor CD34 von endothelialen Progenitorzellen (EPC) gerichtet sind. Damit wird eine Anreicherung von EPC am Stent er-

reicht, die zu einer rascheren Endothelauskleidung führen soll. Seitens des Herstellers wird angegeben, dass mit der Anwendung von AK-Stents die Rate an Restenosen geringer sei gegenüber einer Versorgung mit Metallstents (BMS). In der Herstellerangabe, die notwendige duale Thrombozytenaggregationshemmung könne deutlich reduziert und bereits frühzeitig (nach 4 Wochen) abgesetzt werden, wird vom Antragsteller ein wesentliches Anwendungsrisiko von AK-Stents gesehen. Sie könnte zu einer Erhöhung von z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall führen.

### 2.3 Priorisierung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) gehört zu den relevantesten Volkskrankheiten. Zu ihrer Behandlung stehen je nach Art und Ausprägung medikamentöse, chirurgische und weitere interventionelle Therapieoptionen zur Verfügung. Im Jahr 2008 wurden in Deutschland mehr als 300 000 perkutane Koronarinterventionen durchgeführt und ca. 270 000 Stents implantiert. Der Behandlungserfolg der Stentinterventionen wird durch das Auftreten von Restenosen – und hier insbesondere von in-stent-Restenosen – gemindert.

Im Jahr 2009 haben laut DRG-Statistik des Statistischen Bundesamtes insgesamt 42 Kliniken 925 Patienten mit AK-Stents behandelt. Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der behandelten Patienten in diesem sowie den kommenden Jahren deutlich ansteigen wird.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen epidemiologischen Bedeutung der KHK und der Häufigkeit der Anwendung der im vorliegenden Antrag genannten Methode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ist der Antrag von besonderer Relevanz und soll prioritär bearbeitet werden.

## 3 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
	30.03.2011	Antrag des GKV-Spitzenverbandes auf Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen gemäß § 137c SGB V
UA MB	07.07.2011	Vorbereitende Beratungen zur Einleitung des Beratungsverfahrens für die Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen gemäß § 137c SGB V
G-BA	18.08.2011	Annahme des Antrags auf Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen gemäß § 137c SGB V und Beauftragung des Unterausschusses Methodenbewertung (UA MB) mit der Durchführung des Bewertungsverfahrens.

Berlin, den 18. August 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## **Anlagen**

1. Schreiben des GKV-SV vom 30.03.2011 mit Antrag auf Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen gemäß § 137c SGB V
2. MDS-Gutachten
3. Formale Prüfung gem. Verfahrensordnung



**Spitzenverband**  
der Krankenkassen

GKV-Spitzenverband · Mittelstraße 51 · 10117 Berlin

Herrn  
Dr. Harald Deisler  
Vorsitzender des UA Methodenbewertung  
Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
Per E-Mail

**Diedrich Bühler**  
Abteilung Medizin

Tel.: 030 206288-1302  
Fax: 030 206288-81302

diedrich.buehler@  
gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband  
Postfach 04 05 65 · 10063 Berlin  
Mittelstraße 51 · 10117 Berlin  
www.gkv-spitzenverband.de

Berlin, 30. März 2011

## **Antrag zur Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen gemäß §137c SGB V**

Sehr geehrter Herr Doktor Deisler,

hiermit stellen wir einen Antrag auf Bewertung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß §137c SGB V.

### *Methoden*

Bei der zugrunde liegenden Behandlungsmethode wird ein mit Antikörpern beschichteter Stent (im folgenden als AK-Stent bezeichnet) in verengte Koronargefäße eingeführt, um diese nach Aufweitung offenzuhalten. Der einzige bisher verfügbare AK-Stent ist das Produkt Genous™ Bio-engineered R Stent™. Seine Beschichtung besteht aus monoklonalen Mausantikörpern, die gegen den Oberflächenrezeptor CD34 gerichtet sind. CD34 wird sowohl von hämatopoetischen Stammzellen als auch von endothelialen Vorläuferzellen gebildet, die in geringen Mengen im Blut zirkulieren und mit Hilfe der Antikörper auf der Stentoberfläche angereichert werden sollen. Auf diese Weise soll eine rasche Auskleidung des Stentlumens mit Endothelzellen induziert werden, was wiederum zu einer Verringerung von Restenosen oder von Thrombosen führen und die Einnahmedauer von Thrombozytenaggregationshemmern verkürzen soll. Nach unserer Einschätzung liegen zu dieser Methode, für die das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) seit 2007 kontinuierlich den NUB Status 1 erteilt hat, keine ausreichend gesicherten Erkenntnisse vor, die eine Nutzen-Schaden-Abwägung erlauben.

### *Indikation und indikationsbezogene Zielsetzung*

Die koronare Herzkrankheit gehört zu den relevantesten Volkskrankheiten. Zu ihrer Behandlung stehen je nach Art und Ausprägung medikamentöse, chirurgische und interventionelle Therapieoptionen zur Verfügung. Im Jahr 2008 wurden in Deutschland mehr als 300.000 perkutane Koronarinterventionen durchgeführt und ca. 270.000 Stents implantiert. Der Behandlungserfolg solcher Interventionen wird jedoch durch das Auftreten von Restenosen – und hier insbesondere von In-Stent-Restenosen – gemindert. Ihre Ursache liegt in einem unkontrollierten Wachstum des Zellgewebes der Gefäßinnenwand, das als Reaktion auf eine Gefäßverletzung oder als Fremdkörperreaktion verstanden wird und 15 – 50 % der Stentimplantate betrifft.

Bei Patienten mit erhöhtem Restenoserisiko werden zunehmend Medikament freisetzende Stents (DES) implantiert, da Studien gezeigt haben, dass durch den Einsatz dieser Produkte die Restenose- bzw. die Reinterventionsrate gesenkt werden kann. Es werden allerdings auch Nachteile diskutiert, die mit dem Einsatz von DES einhergehen können, wie z.B. die begrenzte Wiederholbarkeit, Entzündungsrisiken oder eine mögliche verzögerte Besiedlung dieser Stents mit Endothelzellen und ein daraus resultierendes erhöhtes Stentthromboserisiko. Ein wesentliches Anwendungsrisiko des AK-Stents liegt insbesondere in der herstellerseitig als Einsatzvorteil deklarierten frühzeitigen Absetzung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung begründet.

### *Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit*

Die verfügbare Evidenz zur beantragten Methode ist unzureichend: Bisher liegt für die Anwendung des AK-Stents kein abgeschlossenes RCT vor. Ein monozentrisches RCT („investigator initiated single-centre TRI-stent Adjudication Study“, TRIAS) wurde nach einer ungeplanten Zwischenauswertung abgebrochen. Die Ergebnisse weisen auf eine Unterlegenheit des antikörperbeschichteten Stents gegenüber der Vergleichsintervention hin.

Details über die verfügbare wissenschaftliche Evidenz entnehmen Sie bitte der beigefügten Stellungnahme des MDS.

Im Jahr 2009 haben laut DRG-Statistik des Statistischen Bundesamtes insgesamt 42 Kliniken 925 Patienten mit antikörperbeschichteten Stents behandelt. Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der behandelten Patienten in diesem sowie den kommenden Jahren deutlich ansteigen wird.

Derzeit erfolgt die Anwendung unter dem „NUB Status 1“, ist somit in der bisherigen Kalkulation nicht abgebildet und erzeugt damit potentiell höhere Kosten als Vergleichsinterventionen. Die Frage ob eine (kostengünstigere) Reduktion der Begleittherapie vertretbar ist, kann derzeit nichtbeantwortet werden.

Aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Evidenz zur Anwendung dieser Methode, der unten genannten Risiken sowie der verfügbaren Behandlungsalternativen ist aus unserer Sicht die Notwendigkeit eines Einsatzes des AK-Stents in der stationären Versorgung außerhalb von Studien nicht gegeben.

#### *Alternative Behandlungsverfahren und vermeidbare Risiken*

Wie oben ausgeführt werden Stenosen in Koronargefäßen durch chirurgische Methoden (Bypass-OP) oder perkutane Interventionen (Erweiterung der Stenosen mit Ballonkathetern, Einsatz von unbeschichteten oder Medikament freisetzenden Stents) behandelt. Bei den perkutanen Interventionen liegen Daten für den Einsatz von Metallstents (BMS) bzw. von DES vor, auf deren Basis eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorgenommen werden kann. Die Anwendung von BMS und DES hat bereits Eingang in Leitlinienempfehlungen gefunden.

Ein wesentliches Anwendungsrisiko von AK-Stents ergibt sich aus der Herstellerangabe, die notwendige Thrombozytenaggregationshemmung könne auf ca. vier Wochen reduziert werden. Diese Empfehlung ist durch keine Studienergebnisse belegt. Sie könnte daher zu einer Erhöhung von Schadensereignissen führen (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall).

Aufgrund der Neuheit der Methode, des Potentials einer Anwendungsausweitung und der angegebenen Risiken schlagen wir vor, die Beratungen prioritär zu behandeln.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Diedrich Bühler

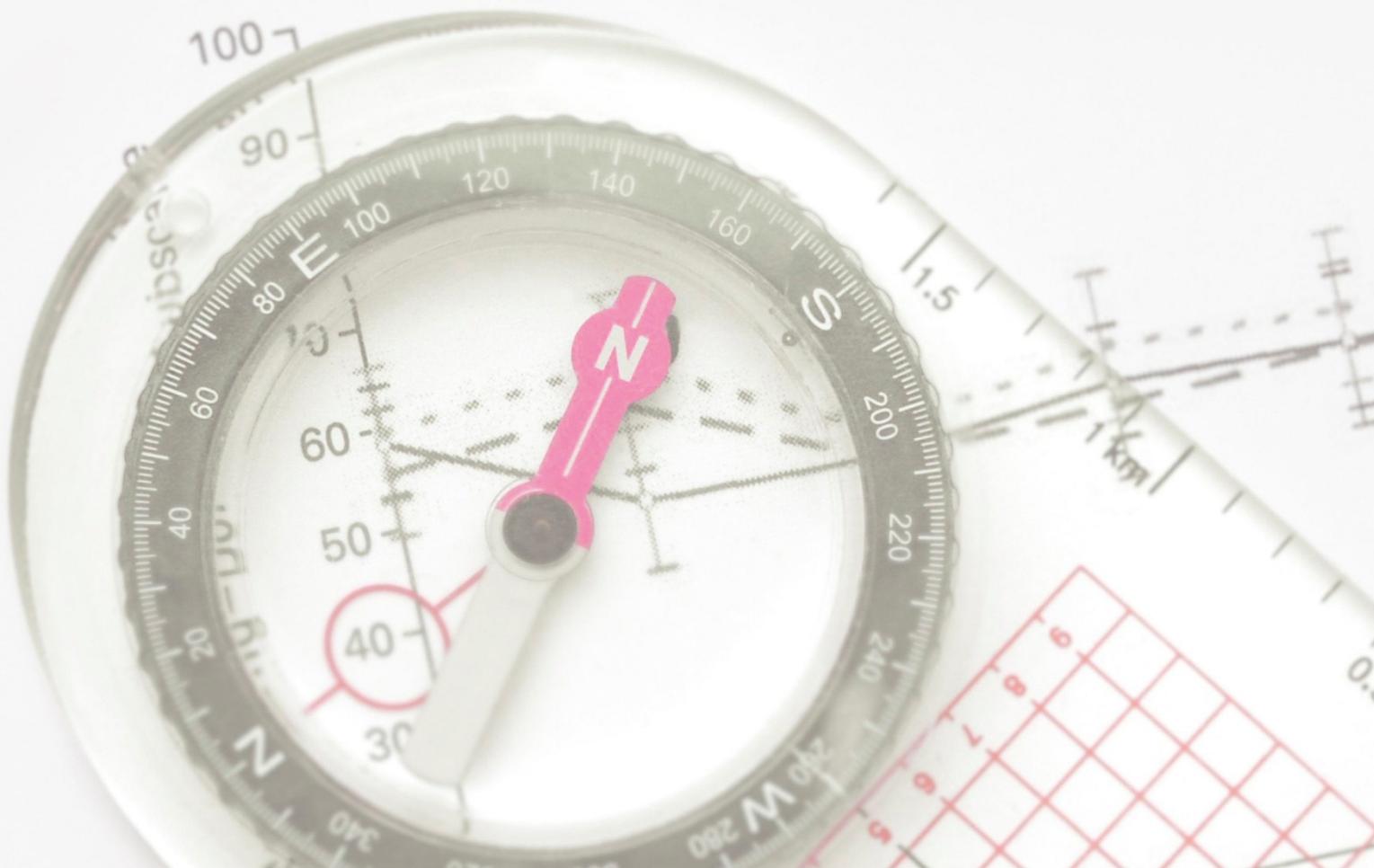
Literatur/Anlagen

**MDS-Gutachten zum Einsatz antikörperbeschichteter Stents in der interventionellen Kardiologie**

## Antikörper-beschichteter Stent

*(Genous™ Bio-engineerd R stent™)*

**Gutachten zum Nutzen- und Schadenpotenzial in der  
interventionellen Kardiologie**



**Herausgeber:**

Medizinischer Dienst  
des Spitzenverbandes Bund  
der Krankenkassen e.V. (MDS)  
Lützowstraße 53  
D-45141 Essen  
Telefon: 0201 8327-0  
Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: [office@mds-ev.de](mailto:office@mds-ev.de)  
Internet: <http://www.mds-ev.org>

Titelfoto: MDS Foto-Archiv

Stand 16.07.2009

**Autoren:**

Dr. med. Monika Lelgemann, MSc

Unterstützung durch:

Frau Dr. Stefanie Thomas

Frau Corina Preuß

Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS

## Inhaltsverzeichnis

1	Fragestellung / Auftrag .....	6
2	Hintergrund .....	6
3	Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens .....	7
3.1	Pathophysiologische / technische Grundlagen .....	7
4	Vorgehen / Methodik .....	7
5	Ergebnisse .....	8
5.1	Ergebnis der Recherche.....	8
5.2	Einzeldarstellung der Studien.....	10
5.2.1	Abgeschlossene Studien.....	10
5.2.2	Laufende Studien.....	14
6	Diskussion.....	16
7	Zusammenfassung und Fazit .....	18
8	Anhang.....	19
8.1	Literaturverzeichnis .....	19
8.2	Laufende Studien (Angaben zu Tabelle 5) .....	20
8.3	Recherche.....	21
8.4	Darstellung des Literatúrauswahlprozesses .....	24

**Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 1: Einschlusskriterien .....	8
Tabelle 2: Einzeldarstellung abgeschlossener Studien .....	10
Tabelle 3: Ak-beschichteter Stent versus DES / Ergebnisse .....	13
Tabelle 4: Ak-beschichteter Stent versus BMS / Ergebnisse .....	13
Tabelle 5: Laufende Studien .....	15
Tabelle 6: Studiencharakteristika TRIAS Programm .....	16

**Abbildungsverzeichnis:**

Abbildung 1: Studienauswahl .....	24
-----------------------------------	----

**Abkürzungen und Bezeichnungen**

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
BMS	Bare Metal Stent
DES	Drug Eluting Stent (Medikamente freisetzender Stent)
Endothelzellen	Das Gefäßlumen einschichtig auskleidende Zellen
EPC	Endotheliale Progenitorzellen (Vorläuferzellen von Endothelzellen)
ESC	European Society of Cardiology
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
Late Luminal Loss	angiographisch ermittelte Reduktion des durch die Dilatation/Stent-Implantation erreichten Gefäß-Lumendurchmessers
MACE	Major Adverse Cardiac Events: Schwere kardiale Ereignisse (i.d.R. Herztod, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Notwendigkeit einer Revaskularisation)
PCI	Perkutane koronare Intervention
PT(C)A	Perkutane transluminale (Koronar-)Angioplastie
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction: ST-Streckenhebungsinfarkt
TLR	Target Lesion Revascularisation: Notwendigkeit der Revaskularisation am Ort der ursprünglichen Intervention aufgrund der Symptomatik (= TVR) oder wegen des Ergebnisses bildgebender Verfahren
TVR	Target Vessel Revascularization. Klinisch begründete Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs am Ort der ursprünglichen Intervention (TLR), daher auch „klinische Restenose“
TVF	Target Vessel Failure („Zielgefäßversagen“): I.d.R. Tod, Herzinfarktrezidiv oder Notwendigkeit der Revaskularisierung

## 1 Fragestellung / Auftrag

Das vorliegende Gutachten wurde im Auftrag des GKV-SV erstellt und soll der Beantwortung der Frage dienen, ob belastbare Erkenntnisse über Nutzen- und Schadenpotenzial der Methode vorliegen.

Bei der Methode handelt es sich um den Einsatz des „**Antikörper-beschichteten Stent**“: **Genous™ Bio-engineered R stent™ (Genous-Stent)** in der interventionellen Kardiologie.

## 2 Hintergrund

Koronarstents werden bei Patienten mit Koronarer Herzerkrankung (KHK) eingesetzt, um im Vergleich zu einer Ballondilatation ohne Stent die Offenheitsrate des Gefäßes zu erhöhen und die Rate an Restenosen zu senken. Ihr Einsatz erfolgt bei Patienten mit stabiler KHK und bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom. Für die Darlegung der Differentialindikationen, aktueller Studien und der kontroversen Diskussionen sei auf die aktuelle europäische Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) verwiesen [16], sowie auf die von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und Herz-Kreislaufforschung herausgegebenen Kommentare [8];[15].

Koronarstents bestehen aus reinem Edelstahl, beschichtetem Edelstahl oder aus Kobalt-Chrom-Verbindungen, die ebenfalls beschichtet sein können. Grundsätzlich wird zwischen den sogenannten Bare Metal Stents (BMS) und den Drug Eluting Stents (DES) unterschieden. Drug Eluting Stents sind mit einem Polymer beschichtet aus welchem antiproliferative Medikamente freigesetzt werden, die eine überschießende Einwanderung von Bindegewebs- und glatten Muskelzellen verhindern sollen. Alle Stents sind mit thrombogenen Eigenschaften behaftet, die erst nach vollständiger Endothelialisierung des Stents verloren gehen. Bevor dieser Prozess der Endothelauskleidung abgeschlossen ist besteht daher die Gefahr einer akuten, subakuten oder späten Stentthrombose. Im Vergleich zu einem BMS dauert bei einem DES die Endothelialisierung deutlich länger, so dass für einen längeren Zeitraum das Risiko von Stentthrombosen besteht. Diese Gefahr kann durch die „duale Plättchenaggregationshemmung“, die Gabe von ASS und einem Thienopyridinderivat (in aller Regel Clopidogrel) vermindert werden.

Die übliche - wenig umstrittene - Empfehlung nach Implantation eines BMS lautet, die duale Plättchenhemmung für einen Zeitraum von 4 Wochen einzusetzen, danach ASS alleine. Die Empfehlungen nach Implantation eines DES sind wesentlich uneinheitlicher, üblicherweise wird hier eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für einen Zeitraum von 6 – 12 Monaten empfohlen, danach ASS alleine. Bekannt ist, dass vorzeitiges Abbrechen der Einnahme des Thienopyridinderivats, insbesondere in den ersten 6 Monaten, zu einer deutlich höheren Restenoserate mit klinischen Folgen führt.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass die Diskussion über die optimale Dauer der dualen Plättchenhemmung nach Implantation eines DES noch nicht gänzlich abgeschlossen ist [3];[13].

Mit dem **AK-beschichteten Stent** liegt jetzt ein Stent vor, dessen Oberfläche mit Antikörpern beschichtet ist, die gegen den Oberflächenrezeptor von endothelialen Progenitorzellen gerichtet sind. So soll eine Anreicherung von endothelialen Progenitorzellen erreicht werden und darüber eine raschere Endothelauskleidung.

Seitens des Herstellers wird angegeben, dass auf Grund der rascheren Endothelauskleidung eine duale Plättchenhemmung von 4 Wochen ausreichend sei.

Grundsätzlich soll der **AK-beschichtete Stent** zwei Vorteile gegenüber herkömmlichen Stents, sowohl BMS als auch DES, haben:

- Geringere Rate an Restenosen.gegenüber Versorgung mit BMS;
- **Kürzere** medikamentöse „doppelte“ Hemmung der Thrombozytenfunktion, bei Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich der kardialen Endpunkte, gegenüber DES.

Aus dem zweiten Punkt folgt, dass Bestandteil der Evaluation des Verfahrens nicht allein der Stent ist, sondern auch das damit einhergehende Regime der Thrombozytenaggregationshemmung, resp. die erforderliche Dauer einer dualen Plättchenhemmung.

Bei den beanspruchten Indikationen, sowohl Patienten mit einem Myokardinfarkt, als auch Patienten mit stabiler KHK, handelt es sich in aller Regel nicht um sogenannte alternativlose Therapiesituationen, sondern es stehen verschiedene andere Therapieoptionen zur Verfügung [16].

Vor diesem Hintergrund ist zu fordern, dass die neue Methode (AK-beschichteter Stent) vor ihrer Einführung in die Versorgung durch randomisiert kontrollierte Studien, welche patientenrelevante Endpunkte erheben, evaluiert wird, um eine belastbare Aussage zum Nutzen- und Schadenpotenzial treffen zu [7];[9] können.

### 3 Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens

#### 3.1 Pathophysiologische / technische Grundlagen

An dem seit August 2005 CE-zertifizierten Genous<sup>TM</sup> Bio-engineered R stent<sup>TM</sup> (CE 0473) sind Antikörper fixiert, die gegen den Oberflächenrezeptor CD34 von endothelialen Progenitorzellen (EPC) gerichtet sind. Dadurch wird eine Anreicherung von EPC am Stent erreicht, die zu einer rascheren Endothelialisierung des Stents führen soll. Die bei DES notwendige duale Thrombozytenfunktionshemmung könnte, nach Angaben der Hersteller, hierdurch auf 4 Wochen reduziert werden.

#### 4 Vorgehen / Methodik

Für die Studienauswahl wurden die in der unten stehenden Tabelle dargelegten Einschlusskriterien definiert.

**Tabelle 1: Einschlusskriterien**

<b>Population</b>	Patienten mit KHK
<b>Intervention</b>	Ak beschichteter Stent / <i>Genous<sup>TM</sup> Bio-engineered R stent<sup>TM</sup></i>
<b>Kontrollintervention</b>	alle medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen zur Behandlung der KHK, keine Einschränkungen bezüglich Vergleichstherapie
<b>Studiendesign</b>	randomisiert kontrollierte Studien
<b>Zielkriterien</b>	Tod (jeglicher Ursache, kardiovaskulär bedingt), Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI), TVR, TLR, Stentthrombose, MACE, Restenoserate (im Stent, im Segment), LLL, Komplikationen, Nebenwirkungen
<b>Publikation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sprache: englisch oder deutsch</li> <li>▪ Volltextpublikation</li> </ul>

Es erfolgte eine systematische Recherche in Medline, der Cochrane Library und Embase. Zusätzlich erfolgte eine Suche nach laufenden Studien in [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) sowie in Current Controlled Trials. Zusätzlich wurde über die Funktion „related articles“ gesucht und es wurden die Literaturverzeichnisse der gefundenen Arbeiten durchgesehen. Details der Suchstrategie sind im Anhang dargelegt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnis der Recherche

Die letzte Update Recherche erfolgte am 17. März 2011. Es wurden hierbei die oben angegebenen Datenbanken durchsucht. Der Prozess der Auswahl der relevanten Publikationen findet sich im Anhang.

#### Publizierte Studien:

Es konnten n=2 Studie identifiziert werden, welche die oben genannten Einschlusskriterien erfüllen.

1. Beijk, MA. et al. Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs. the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary lesions with a high risk of coronary restenosis. *European Heart Journal* 2010; 31: 1055-64 [2].
2. Bystron M. et al. Randomized comparison of endothelial progenitor cells Capturing stent versus Cobalt-Chromium Stent for treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2010; 76: 627-631 [4].

#### Laufende Studien / Designpublikationen:

Es konnten n=9 laufende Studien identifiziert werden, von denen n=2 die oben aufgeführten Einschlusskriterien erfüllen. Alle laufenden Studien sind in Tabelle 5 dargestellt. Angaben zur

Identifizierung der Studien auf <http://clinicaltrials.gov/> oder <http://www.controlled-trials.com/> sind in Anlage 9.2 dargestellt.

Die laufende Studie von Klomp et al. [10] wird gesondert aufgeführt, da für diese Studie eine Designpublikation vorliegt und ihr hinsichtlich der Relevanz die größte Bedeutung zukommt.

Klomp M, et al.; TRIAS Investigators Design and rationale of the TRI-stent adjudication study (TRIAS) program. Am Heart J. 2009 Oct;158(4):527-532.e1[10].

## 5.2 Einzeldarstellung der Studien

### 5.2.1 Abgeschlossene Studien

**Tabelle 2: Einzeldarstellung abgeschlossener Studien**

Autor	Patienten/ Indikation	Design / Charakter	Intervention	Kontrolle	Primärer Endpunkt	sekundärer Endpunkt	Anmerkungen
Beijk 2010 *[2]	stabile Angina pectoris (82%) oder instabile Angina pectoris (18%); de novo Stenosen mit hohem Risiko für Restenose	RCT / sb/ 1 Zentrum NL  n=193	Ak- beschichteter Stent <i>Genous<sup>TM</sup></i> <i>Bio- engineered R stent<sup>TM</sup></i>	DES Paclitaxel beschich- tet <i>Taxus Liberte</i>	TVF (cardiac death, MI oder TVR)		laut Protokoll: ASS 100mg für alle, 75mg Clopidogrel 75mg; für 4 Wo bei AK-beschichtetem Stent für 6 Mo bei DES
Bystron 2010[4]	STEMI, Ein- Gefäßerkran- kung	RCT / offen/ 1 Zentrum  n=100	Ak- beschichteter Stent <i>Genous<sup>TM</sup></i> <i>Bio- engineered R stent<sup>TM</sup></i>	Cobalt- Chromium Stent (BMS)	MACE (Tod aus kardio- vaskulärer Ursache, MI oder TVR)	late lumen loss	Vorgabe: loading dose ASS 500mg, loading dose Clopidogrel 600mg. danach Clopidogrel und ASS für alle für 4 Wochen; weiter ASS auf unbestimmte Zeit

#### Studiencharakteristika:

Bei der Studie von **Beijk et al. (2010)[2]** handelt es sich um eine randomisiert kontrollierte Studie, die in einem Zentrum in den Niederlanden durchgeführt wurde. Ziel war es, die Nicht-Unterlegenheit der Behandlung von Patienten mit KHK und einem hohen Risiko für Restenosen mit dem Ak-beschichteten Stent gegenüber der Behandlung mit einem DES nachzuweisen.

Die Patienten wurden dann als Hochrisikopatienten - und damit als mögliche Studienpatienten - klassifiziert, wenn mindestens eins der nachfolgenden Kriterien erfüllt war:

- chronischer Verschluss;
- Stenose auf einer Länge von mindestens 23 mm;
- Durchmesser des betroffenen Gefäßes maximal 2,8 mm;
- jede Läsion bei einem Patienten mit Diabetes mellitus.

Alle Patienten hatten entweder eine stabile Angina trotz medikamentöser Therapie, eine instabile Angina oder einen Non-STEMI. 38% bzw. 41% der Patienten hatten einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte.

Die Patienten wurden entweder mit dem Ak-beschichteten Stent versorgt (n=98) oder mit einem Paclitaxel-freisetzenen Stent (n=95).

Laut Protokoll erfolgte die Dilatation des Gefäßes vor Einsetzen des Stents - entsprechend den Vorgaben der „PCI Leitlinien“ (leider ohne Quellenangabe). Laut Protokoll erhielten alle Patienten 100mg ASS auf unbestimmte Zeit. Clopidogrel wurde in einer loading dose von 300mg unmittelbar vor oder nach dem Eingriff verabreicht und in der Dosis von 75mg für einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen (Ak-beschichteter Stent) oder mindestens 6 Monaten (DES) empfohlen. Die Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren erfolgte nach Maßgabe der behandelnden Ärzte.

Primärer Endpunkt der Studie war Total Vessel Failure (TVF), ein kombinierter Endpunkt aus Tod aus kardialer Ursache, Myokardinfarkt oder Target Vessel Revascularization (TVR), also Notwendigkeit von Revaskularisationsmaßnahmen am Zielgefäß nach einem Jahr.

Ursprünglich war geplant 610 Patienten in die Studie einzuschließen, allerdings wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, nachdem n=193 Patienten eingeschlossen worden waren. Über diese wird in der Publikation berichtet.

Auf Grund des vorzeitigen Studienabbruchs und der somit eingeschränkten Aussagekraft wird hier auf eine detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika verzichtet. Wesentlicher Unterschied zwischen den Studienarmen bestand bezüglich des Anteils an Diabetikern, welcher in der DES Gruppe bei 27% lag und in der Gruppe mit Ak-beschichtetem Stent bei 14%. Bezüglich anderer Charakteristika sind keine Unterschiede auffällig.

Bei der Studie von **Bystron et al. (2010)[4]** handelt es sich um eine randomisiert kontrollierte Studie, die in einem Zentrum in Tschechien durchgeführt wurde. Die Studie selbst wird von den Autoren als Machbarkeitsstudie deklariert, dementsprechend ist auch keine primäre Hypothese angegeben. Eingeschlossen sind n=100 Patienten mit einem STEMI (ST-Elevations Myokardinfarkt), die aus einer Gesamtpopulation von n= 822 Patienten mit gleichem Krankheitsbild in der Klinik ausgewählt wurden. Eine nähere Angabe zu den Auswahlkriterien kann der Publikation nicht entnommen werden.

Bei 98% bzw. 96% der Patienten war es der erste Myokardinfarkt. Hinsichtlich der Ausgangswerte bestand zwischen den Gruppen weitgehend Übereinstimmung, in der Gruppe mit Ak-beschichtetem Stent waren 28% Diabetiker in der BMS Gruppe 20% Diabetiker. Sonst bestanden erkennbar keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Patienten (n=50) wurden entweder mit einem Ak-beschichteten Stent oder einem Bare Metal Stent (Cobalt Chromium Stent) (n=50) versorgt.

Laut Protokoll erhielten alle Patienten eine loading dose von ASS in einer Dosis von 500mg und eine loading dose Clopidogrel von 600mg unmittelbar vor dem Eingriff. In der Folge wurden 100mg ASS auf unbestimmte Zeit und eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für 30 Tage verordnet. Die Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren erfolgte nach Maßgabe der behandelnden Ärzte.

Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an Major Adverse Cardiac Events (MACE), definiert als kardiovaskuläre Todesfälle, Myokardinfarkt oder Erfordernis (klinisch) einer Revaskularisation des Zielgefäßes (TVR). Sekundärer Endpunkt war u.a. late lumen loss. Für beide Endpunkte werden die Raten nach 4 Wochen und nach 6 Monaten angegeben.

### Methodische Qualität:

Der Publikation der Studie **Beijk et al. (2010)[2]** kann entnommen werden, dass die randomisierte Zuteilung der Patienten durch Einsatz verschlossener Umschläge erfolgte. Die Autoren geben an, dass die Patienten gegenüber der Intervention verblindet waren. Weitere Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie etwa einer verblindeten Auswertung können der Publikation nicht entnommen werden.

Da die Nachbehandlung der Patienten (duale Plättchenhemmung) in den Gruppen verschieden war, der Publikation aber keine Angaben zu einer Double-Dummy-Technik entnommen werden können, erscheinen Zweifel an der Verblindung gerechtfertigt. Inwieweit die verschlossenen undurchsichtigen Umschläge ein ausreichendes „concealment of allocation“ darstellen, bleibt offen.

Angaben über die tatsächliche Einnahmetreue der empfohlenen Thrombozytenaggregationshemmung liegen nicht vor.

Wie oben bereits erwähnt, war ursprünglich geplant n=610 Patienten in die Studie einzuschließen. Allerdings wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, nachdem n=193 Patienten eingeschlossen worden waren. Über diese wird in der Publikation berichtet. Es kann der Publikation keine Begründung entnommen werden, warum die Studie nach der Aufnahme von nur 1/3 der geplanten Patienten abgebrochen wurde. Dieser vorzeitige Abbruch führt dazu, dass die Ergebnisse nur als Hinweis interpretiert werden können.

Der Publikation von **Bystron et al. (2010)[4]** kann entnommen werden, dass die Studie eine offene Studie war. Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und zur Randomisierung selbst inkl. dem „concealment of allocation“ werden nicht gegeben. Dies stellt bei einer offenen Studie einen besonders gravierenden Mangel dar.

Oben wurde bereits dargelegt, dass der Publikation keine Angaben zur Fallzahlkalkulation und zur „Prüfhypothese“ entnommen werden können.

Angaben über die tatsächliche Einnahmetreue der empfohlenen Thrombozytenaggregationshemmung liegen nicht vor.

### Ergebnisse:

In Tabelle 3 sind die Ein-Jahres-Ergebnisse der Studie von **Beijk et al. (2010)[2]** angegeben. Laut Publikation wurden alle Patienten über diesen Zeitraum nachbeobachtet.

**Tabelle 3: Ak-beschichteter Stent versus DES / Ergebnisse**

	Primärer Endpunkt TVF (in %)*	Myokardinfarkt (n)*	kardialer Tod (n)*	Gesamtmortalität (n)*
Ak-beschichteter Stent	17,3	3	0	1
DES (Taxus)	10,5	5	0	2

\*nach 1 Jahr

Primärer Endpunkt in dieser Studie ist Total Vessel Failure (TVF), ein kombinierter Endpunkt aus Tod aus kardialer Ursache, Myokardinfarkt oder Target Vessel Revascularization (TVR), also der Notwendigkeit von Revaskularisationsmaßnahmen am Zielgefäß innerhalb eines Jahres. Die Risikodifferenz für den primären Endpunkt beträgt 6,8 % (KI 95% [-3,1; 16,7%]). Eine Revaskularisation am Zielgefäß war bei n=12 Patienten nach Ak-beschichtetem Stent und bei n=8 Patienten nach DES innerhalb eines Jahres erforderlich.

Die Autoren geben selbst an, dass sie die Ergebnisse rein deskriptiv verstanden wissen möchten, da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde. Aus den Ergebnissen der abgebrochenen Studie sind keine statistisch belastbaren Ergebnisse abzuleiten, allerdings können die Ergebnisse als Hinweis auf Unterlegenheit des Ak-beschichteten Stents gegenüber dem DES interpretiert werden. Die Publikation enthält keine Angaben zu unerwünschten Effekten, jenseits der kardialen Parameter.

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Studie **Bystron et al. (2010)[4]** zusammenfassend dargestellt.

Sie werden jeweils für einen Beobachtungszeitraum von 4 Wochen und 6 Monaten angegeben. Der Publikation kann entnommen werden, dass alle Patienten über 6 Monate beobachtet wurden. Allerdings sind die Angaben zu kardialen Tod nach 6 Monaten unklar, Angaben zur Gesamtmortalität fehlen.

**Tabelle 4: Ak-beschichteter Stent versus BMS / Ergebnisse**

	MACE (%) nach 4 Wo.	MACE (%) nach 6 Mo.	kardialer Tod (n) nach 4 Wo.	kardialer Tod (n) nach 6 Mo.
Ak-beschichteter Stent	4	24	2	2
BMS	2	10	1	2

Primärer Endpunkt in dieser Studie ist MACE (Major Adverse Cardiac Event), definiert als kardiovaskuläre Todesfälle, Myokardinfarkt oder Erfordernis (klinisch) einer Revaskularisation des Zielgefäßes (TVR).

Der Unterschied zwischen den Gruppen für den primären Endpunkt nach 6 Monaten beträgt 14%. Nach 4 Wochen stehen n=2 kardiovaskuläre Todesfälle in der Gruppe mit Ak-beschichtetem Stent n=1 Todesfall in der BMS Stentgruppe gegenüber.

Keines der Ergebnisse ist statistisch signifikant, aber darauf war die Studie nach Angabe der Autoren auch nicht angelegt.

Die Publikation enthält keine Angaben zu unerwünschten Effekten, jenseits der kardialen Parameter. Es werden n=3 Stentthrombosen berichtet.

### 5.2.2 Laufende Studien

Zum sogenannten TRIAS Program. (Tabelle 5, Studie Nr. 1) **Klomp et al. (2009)[10]** liegt eine Protokollpublikation vor, sie ist daher im Folgenden detailliert dargestellt.

Die zweite Studie (Tabelle 5, Studie Nr. 7), welche die Einschlusskriterien erfüllt, soll n=60 Patienten einschließen und den Einsatz des Ak-beschichteten Stents gegenüber einem BMS bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom untersuchen. Auf Grund der geringen Zahl eingeschlossener Patienten ist fraglich, inwieweit von dieser Studie relevante Erkenntnisse zu erwarten sind.

Tabelle 5: Laufende Studien

Studie Nr.	Patienten / Indikation	n	Design	Intervention	Kontrolle	outcome	Laufzeit	Anmerkung
1	TRI-stent Adjudication Study a) Low risk of restenosis b) High risk of restenosis							siehe hierzu detaillierte Darstellung
2	KHK, DEB nach Implantation Ak-beschichteter Stent							untersucht nicht den AK-beschichteten Stent sondern den Paclitaxel beschichteten Ballon =>keine Aussage für Fragestellung
3	EREMUS Study KHK,	75	RCT / doppel blind / 3-armig	1) DEB + Ak-Stent 2) Ballon + Ak-Stent	DES	keine Angabe	2012 / bisher keine Rekrutierung	kein klin. EP; =>keine Aussage für - Fragestellung (andere Intervention)
4	KHK	60	unkontrolliert					=>keine Aussage für - Fragestellung (Design)
5	KHK	11000	Beobachtungsstudie keine weiteren Angaben					=>keine Aussage für - Fragestellung (Design)
6	KHK, de novo Stenosen	90	unkontrolliert					=>keine Aussage für - Fragestellung (Design)
7	KHK, Non ST-Segment Elevation Akutes Koronarsyndrom	60	RCT / einfach blind (outcome assessor)	Ak-Stent	BMS	MACE, Neointima volume, in-Stent late lumen loss	2009, Rekrutierung abgeschlossen	erfüllt Einschlusskriterien, detaillierte Darstellung wegen fehlender Angaben nicht möglich.
8	KHK, Pat. ohne Kontraindikation für DES	60	unkontrolliert					=>keine Aussage für - Fragestellung (Design)
9	stabile KHK	40						untersucht nicht den AK-beschichteten Stent sondern verschiedene Atorvastatin Dosen bei Pat. mit AK-beschichtetem Stent =>keine Aussage für Fragestellung

Das sogenannte TRIAS Studienprogramm besteht aus 2 Substudien.

**Tabelle 6: Studiencharakteristika TRIAS Programm**

	<b>Studienarm A</b>	<b>Studienarm B</b>
	<b>TRIAS LR (Low Risk)</b>	<b>TRIAS HR (High Risk)</b>
Patienten	niedriges Risiko (n=1300) wenn alle Kriterien zutreffen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Durchmesser des betroffenen Gefäßes &gt;2,8mm</li> <li>▪ Stenosenlänge &lt; 20mm</li> <li>▪ TIMI flow ≥1</li> <li>▪ nicht Diabetiker</li> </ul>	<i>hohes Risiko (n=1260)</i> <i>wenn min. 1 Kriterium zutrifft</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Durchmesser des betroffenen Gefäßes ≤2,8mm</li> <li>▪ Stenosenlänge &gt; 20mm</li> <li>▪ chronischer Verschluss</li> <li>▪ jede „Läsion“ bei Diabetikern</li> </ul>
Intervention	Ak-beschichteter Stent	Ak-beschichteter Stent
Kontrolle	BMS	DES
Ko-Therapie duale Plättchenhemmung	ASS & Clopidogrel für 4 Wochen	ASS & Clopidogrel <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für 4 Wochen nach Ak-Stent</li> <li>▪ für 6 Monate nach DES</li> </ul>
Endpunkt primär	Target Lesion Failure nach 1 Jahr	Target Lesion Failure nach 1 Jahr
Hypothese	Überlegenheit gegenüber BMS TLF Rate 10% in BMS Gruppe und 5% in Ak-Stent Gruppe	Nicht-Unterlegenheit gegen- über DES Grenze der Nicht-Unterlegenheit RR 1,5, bei einer TLF von 10% in beiden Gruppen

Von **Klomp et al. (2009)[10]** wird ausgeführt, dass die Studie in 31 Zentren Patienten rekrutieren wird, die Rekrutierung hat im Juli 2007 begonnen und sollte im Dezember 2009 abgeschlossen sein. Die Studie steht unter Leitung einer Studiengruppe des AMC (Academic Medical Centre) der Universität Amsterdam in den Niederlanden. Der Designpublikation kann entnommen werden, dass 9 Zentren aus Deutschland beteiligt sind

Das Ende der Studie (beide Teilstudien) wird von den Autoren im ISRCTN Register für den März 2013 angegeben, die letzte Wartung der Eintragungen im Register ist auf den 1. Februar 2010 datiert (Stand 21.03.2011).

## 6 Diskussion

Vor dem Hintergrund, dass es sich bei dem geplanten Einsatz des neuen Antikörper-beschichteten Stents, in den geplanten Indikationen, nicht um sogenannte alternativlose Behandlungssituationen handelt, gelten die üblichen Anforderungen an einen Nutznachweis, d.h. randomisiert kontrollierte Studien, in begründeten Fällen andere prospektiv vergleichende Studien, welche patientenrelevante Endpunkte untersuchen.

Es konnten lediglich zwei Studien identifiziert werden, welche diese Kriterien erfüllen. Beide Studien weisen erhebliche Mängel auf, so dass ihre Ergebnisse maximal als Hinweise interpretiert werden können.

Die Studie von **Beijk et al. (2010)[2]** wurde aus nicht näher dargelegten Gründen nach Aufnahme nur eines Drittels der ursprünglich geplanten Patienten abgebrochen. Im Ergebnis zeigt sie einen Trend für eine Unterlegenheit des beschichteten Stents gegenüber einem DES (Paclitaxel) bei Patienten mit einem hohen Risiko für Restenosen. Der Trend drückt sich in nahezu allen gemessenen Parametern aus. Für den primären Endpunkt *Total Vessel Failure (TVF)*, ein kombinierter Endpunkt aus Tod aus kardialer Ursache, Myokardinfarkt oder Target Vessel Revascularization (TVR), also der Notwendigkeit von Revaskularisationsmaßnahmen am Zielgefäß, beträgt der Unterschied 6,8% zu Ungunsten des Ak-beschichteten Stents.

Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant, was bei der zu geringen Patientenzahl nach vorzeitigem Studienabbruch auch nicht zu erwarten war. Eine Berechnung der „Post-hoc-Power“ für einen Test auf Unterschied, eine Ratendifferenz wie beobachtet zu Grunde gelegt, ergibt knapp über 20%. Legt man die Ereignisraten in den Gruppen wie in der Studie beobachtet zu Grunde, dann lässt sich abschätzen, dass die Wahrscheinlichkeit für ein noch signifikantes Nicht-Unterlegenheitsergebnis zum Zeitpunkt des Studienabbruchs nur bei ca. 36% gelegen hat. Selbstverständlich liegen dieser Schätzung Annahmen zu Grunde.

In der Publikation wird im Statistikeil im Zusammenhang mit der Fallzahlplanung beschrieben, dass der Patienteneinschluss gestoppt worden sei und daher die Powerkalkulation auf die ausgewerteten Patienten nicht zutrefte. Es wird jedoch keine Begründung gegeben, warum der Abbruch stattfand. Gerade bei dem beobachteten Zwischenergebnis wäre wünschenswert gewesen, die Studie fortzusetzen. Wertvolle Erkenntnisse, die durch die Therapie von Patienten mit einem Verfahren noch in der Erprobung gewonnen wurden, sind so verloren, die Patienten wurden „unnötig“ einem Risiko ausgesetzt.

Die zweite Studie **Bystron et al. (2010)[4]** untersucht den Ak-beschichteten Stent bei Patienten mit einem STEMI (ST-Elevations Myokardinfarkt) und vergleicht mit einem BMS (Cobalt Chromium). Für diese Studie war von den Autoren von vornherein lediglich eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse vorgesehen. Auch in dieser Studie zeigt sich nach einer Beobachtungszeit von 4 Wochen und 6 Monaten eine Unterlegenheit des Ak-beschichteten Stents gegenüber dem BMS für den primären Endpunkt Major Adverse Cardiac Events (MACE), definiert als kardiovaskuläre Todesfälle, Myokardinfarkt oder Erfordernis (klinisch) einer Revaskularisation des Zielgefäßes (TVR). Der Unterschied zwischen den Gruppen für den primären Endpunkt nach 6 Monaten beträgt immerhin 14%, bei einer allerdings kleinen Patientenzahl von n= 50 pro Gruppe.

Es muss festgestellt werden, dass zum jetzigen Zeitpunkt, der Nutzen des Ak-beschichteten Stents nicht belegt ist. Beide vorliegenden randomisiert kontrollierten Studien sind mit ausgeprägten Designlimitationen bzw. methodischen Mängeln behaftet, so dass die Ergebnisse mit aller Vorsicht interpretiert werden müssen. Wenn überhaupt können sie als Hinweis auf die Unterlegenheit des Ak-beschichteten Stents gegenüber einem DES (Paclitaxel) bzw. BMS (Cobalt-Chromium) in den jeweils beanspruchten Indikationsgebieten; Hochrisikopatienten für Restenose und Patienten mit STEMI, interpretiert werden.

Diese Ergebnisse können somit die positiven Erwartungen, welche auf Ergebnissen vorliegender nicht kontrollierter Studien beruhen [1];[5];[6];[11];[12], nicht bestätigen. Hierzu gehören auch die Ergebnisse vergleichender Auswertung eines von der Firma OrbusNeich, dem Hersteller des Ak-beschichteten Stents, betriebenen Registers. Das Register wird von der gleichen Gruppe betreut, die jetzt auch das TRIAS Studienprogramm vorgelegt hat. Von den Autoren selbst wird immer wieder betont, dass für die Evaluation von Nutzen und Schaden

des Ak-beschichteten Stents aussagekräftige randomisiert kontrollierte Studien erforderlich sind.

Dieser Forderung entsprechen die zurzeit laufenden Studien des TRIAS Programms [10].

Hier sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Ist der Ak-beschichtete Stent einem BMS – bei Patienten mit einem niedrigen Risiko für eine Restenose – überlegen?
- Ist der Ak-beschichtete Stent einem DES – bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Restenose – nicht unterlegen?

Es ist geplant, 2560 Patienten in die beiden Studienarme einzubeziehen, beide Vergleichstherapien erscheinen valide, ebenso das Studiendesign.

Unklar ist, inwieweit die Ergebnisse der abgebrochenen Studie bei der Planung des neuen Studienprogramms berücksichtigt wurden.

Besonders zu beachten ist, dass gegenüber DES nur die Nicht-Unterlegenheit gezeigt werden soll. Das Ausreichen der Nicht-Unterlegenheit wird dabei über den Vorteil der kürzeren Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung gerechtfertigt. Nach Angaben der Hersteller besteht die Notwendigkeit einer dualen Plättchenhemmung nur für die Dauer von 4 Wochen. Inwieweit diese Aussage berechtigt ist, muss ebenfalls durch die laufenden Studien gezeigt werden [14].

## 7 Zusammenfassung und Fazit

Die derzeitig vorliegenden Studien erlauben keine Aussagen zu Nutzen- und Schadenpotenzial des Einsatzes des Antikörper-beschichteten Stents Genous<sup>TM</sup> Bio-engineered R stent<sup>TM</sup> (CE 0473) mit hinreichender Ergebnissicherheit.

Die Ergebnisse der vorliegenden randomisiert kontrollierten Studien weisen darauf hin, dass die Versorgung mit einem Ak-beschichteten Stent möglicherweise der Versorgung mit einem DES (Patienten mit STEMI) oder einem BMS (Patienten mit stabiler KHK und einem hohem Risiko für Restenose) unterlegen ist. In beiden Studien folgte der Implantation des Ak-beschichteten Stents eine duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel für 4 Wochen.

Einschränkend ist zu sagen, dass die Ergebnisse mit hoher Unsicherheit behaftet sind.

Auf Grund der nicht vorliegenden belastbaren Erkenntnisse zum Nachweis des Nutzen- und Schadenpotenzials und der zur Verfügung stehenden Therapiealternativen scheint ein Einsatz des Stents außerhalb randomisiert kontrollierter Studien, deren Design belastbare Ergebnisse erwarten lässt, nicht gerechtfertigt. Dies gilt umso mehr, als solche Studien im Rahmen des TRIAS Programms laufen. Nach Vorliegen der Ergebnisse sollte die Datenlage zum Antikörper-beschichteten Stent Genous<sup>TM</sup> Bio-engineered R stent<sup>TM</sup> neu bewertet werden.

## 8 Anhang

### 8.1 Literaturverzeichnis

1. Aoki, J., Serruys, P. W., van, Beusekom H., Ong, A. T., McFadden, E. P., Sianos, G., van der Giessen, W. J., Regar, E., de Feyter, P. J., Davis, H. R., Rowland, S., Kutryk, M. J. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45 (10): 1574-1579
2. Beijk, M. A., Klomp, M., Verouden, N. J., van, Geloven N., Koch, K. T., Henriques, J. P., Baan, J., Vis, M. M., Scheunhage, E., Piek, J. J., Tijssen, J. G., de Winter, R. J. Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs. the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary lesions with a high-risk of coronary restenosis: a randomized, single-centre, pilot study. *Eur Heart J*, 2010; 31 (9): 1055-1064
3. Berger, P. B. Optimal duration of clopidogrel use after implantation of drug-eluting stents--still in doubt. *N Engl J Med*, 2010; 362 (15): 1441-1443
4. Bystron, M., Cervinka, P., Spacek, R., Kvasnak, M., Jakabcin, J., Cervinkova, M., Kala, P., Widimsky, P. Randomized comparison of endothelial progenitor cells capture stent versus cobalt-chromium stent for treatment of ST-elevation myocardial infarction. Six-month clinical, angiographic, and IVUS follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010; 76 (5): 627-631
5. Co, M., Tay, E., Lee, C. H., Poh, K. K., Low, A., Lim, J., Lim, I. H., Lim, Y. T., Tan, H. C. Use of endothelial progenitor cell capture stent (Genous Bio-Engineered R Stent) during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: intermediate- to long-term clinical follow-up. *Am Heart J*, 2008; 155 (1): 128-132
6. Duckers, H. J., Soullie, T., den, Heijer P., Rensing, B., de Winter, R. J., Rau, M., Mudra, H., Silber, S., Benit, E., Verheye, S., Wijns, W., Serruys, P. W. Accelerated vascular repair following percutaneous coronary intervention by capture of endothelial progenitor cells promotes regression of neointimal growth at long term follow-up: final results of the Healing II trial using an endothelial progenitor cell capturing stent (Genous R stent). *EuroIntervention*, 2007; 3 (3): 350-358
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.2009; online, März 2011: <http://www.kbv.de/hta/2390.html>
8. Hamm, C. W. Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des aktuellen Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS). *Kardiologie*, 2009; ePub
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden.2008; Version 3.0 vom 27.05.2008
10. Klomp, M., Beijk, M. A., Verouden, N. J., Tijssen, J. G., de Winter, R. J. Design and rationale of the TRI-stent adjudication study (TRIAS) program. *Am Heart J*, 2009; 158 (4): 527-532
11. Lee, Y. P., Tay, E., Lee, C. H., Low, A., Teo, S. G., Poh, K. K., Yeo, W. T., Lim, J., Lim, I. H., Lim, Y. T., Tan, H. C. Endothelial progenitor cell capture stent implantation in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: one year follow-up. *EuroIntervention*, 2010; 5 (6): 698-702
12. Miglionico, M., Patti, G., D'Ambrosio, A., Di, Sciascio G. Percutaneous coronary intervention utilizing a new endothelial progenitor cells antibody-coated stent: a prospective single-center registry in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008; 71 (5): 600-604
13. Park, S. J., Park, D. W., Kim, Y. H., Kang, S. J., Lee, S. W., Lee, C. W., Han, K. H., Park, S. W., Yun, S. C., Lee, S. G., Rha, S. W., Seong, I. W., Jeong, M. H., Hur, S. H., Lee, N. H., Yoon, J., Yang, J. Y., Lee, B. K., Choi, Y. J., Chung, W. S., Lim, D. S., Cheong, S. S., Kim, K. S., Chae, J. K., Nah, D. Y., Jeon, D. S., Seung, K. B., Jang, J. S., Park, H. S., Lee, K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2010; 362 (15): 1374-1382

14. Rossi, M. L., Zavalloni, D., Gasparini, G. L., Mango, R., Belli, G., Presbitero, P. The first report of late stent thrombosis leading to acute myocardial infarction in patient receiving the new endothelial progenitor cell capture stent. *Int J Cardiol*, 2010; 141 (1): e20-e22
15. Silber, S., Borggrefe, M., Hasenfuss, G., Falk, V., Kastrati, A., Weis, M., Hamm, C. W. Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). *Kardiologe*, 2010; 4 (2): 84-92
16. Wijns, W., Kolh, P., Danchin, N., Di, Mario C., Falk, V., Folliguet, T., Garg, S., Huber, K., James, S., Knuuti, J., Lopez-Sendon, J., Marco, J., Menicanti, L., Ostojic, M., Piepoli, M. F., Piret, C., Pomar, J. L., Reifart, N., Ribichini, F. L., Schlij, M. J., Sergeant, P., Serruys, P. W., Silber, S., Sousa, Uva M., Taggart, D., Vahanian, A., Auricchio, A., Bax, J., Ceconi, C., Dean, V., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hobbs, R., Kearney, P., McDonagh, T., Popescu, B. A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Vardas, P. E., Widimsky, P., Kolh, P., Alfieri, O., Dunning, J., Elia, S., Kappetein, P., Lockowandt, U., Sarris, G., Vouhe, P., Kearney, P., von Segesser L., Agewall, S., Aladashvili, A., Alexopoulos, D., Antunes, M. J., Atalar, E., Brutel de la Riviere A., Doganov, A., Eha, J., Fajadet, J., Ferreira, R., Garot, J., Halcox, J., Hasin, Y., Janssens, S., Kervinen, K., Laufer, G., Legrand, V., Nashef, S. A., Neumann, F. J., Niemela, K., Nihoyannopoulos, P., Noc, M., Piek, J. J., Pirk, J., Rozenman, Y., Sabate, M., Starc, R., Thielmann, M., Wheatley, D. J., Windecker, S., Zembala, M. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2010; 31 (20): 2501-2555

## 8.2 Laufende Studien (Angaben zu Tabelle 5)

1. TRIAS / siehe Tabelle 6
2. Prevention of Restenosis After Genous Stent Implantation Using a Paclitaxel Eluting Balloon in Coronary Arteries; Principal Investigator: Jochen Wöhrle, MD University of Ulm  
Study NCT00732953 Information provided by University of Ulm ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00732953
3. To Achieve an Early Reendothelialization at the Expense of Low Restenosis: The EREMUS Study  
Study NCT00870038 Information provided by Ospedale della Misericordia Principal Investigator: Bernardo Cortese, MD, FESC Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy
4. Evaluation of EPC Capturing (GENOUS) Stent Post Coronary Stenting Utilizing Optical Coherence Tomography  
  
Study NCT01272895 Information provided by The University of Hong Kong Principal Investigator: Stephen WL Lee, MD Queen Mary Hospital, The University of Hong Kong
5. Evaluation of the First, Second, and New Drug-Eluting Stents in Routine Clinical Practice Study  
NCT01186133 Information provided by CardioVascular Research Foundation, Korea Principal Investigator: Seung-Jung Park Asan Medical Center
6. Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth Study NCT00349895 Information provided by OrbusNeich Principal Investigator: Patrick W Serruys, MD, PhD Erasmus MC  
Information Provided By OrbusNeich
7. Endothelial Progenitor Cells-capture Stents in Acute Coronary Syndromes (JACK-EPC) Study  
NCT00494247 Information provided by Silesian School of Medicine Principal Investigator: Wojciech Wojakowski, MD, PhD Silesian School of Medicine, Katowice, Poland
8. Evaluation of Endothelial ProGenitor Cell Capture Sirolimus-Eluting Stent by Optical Coherence Tomography (EGO-COMBO) Study NCT01274234 Information provided by The University of Hong Kong Principal Investigator: Stephen Lee, MD Queen Mary Hospital, The University of Hong Kong

9. Mobilization of Endothelial Progenitor Cells Induced by Atorvastatin in Patients With Stable Coronary Artery Disease Treated With Anti-CD 34 Antibodies Coated Stents Study NCT00911339 Information provided by IRCCS Policlinico S. Matteo

### 8.3 Recherche

#### Recherche in den „NHS CRD-Datenbanken“

Datum	17.03.11
Datenbank(en)	DARE, NHS EED, HTA ( <a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd/">http://www.york.ac.uk/inst/crd/</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0 Volltextbeschaffung: 0

#### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH Stents EXPLODE 1	680
2	stent*	828
3	#1 OR #2	935
4	coronary	2345
5	#3 AND #4	446
6	antibody AND coated	0
7	antibody AND coat*	1
8	#5 AND #7	0

**Recherche in PubMed**

Datum	17.03.11
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	109 Volltextbeschaffung: 7

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	stents[MH]	40127
2	stent*[title/abstract]	48652
3	(#1) OR #2	56397
4	coronary	1138494
5	(#3) AND #4	23811
6	antibody coated	14627
7	(#5) AND #6	47
8	genous stent	13
9	endothelial progenitor cell capture	62
10	endothelial progenitor cell capturing	19
11	healing-ii OR e-healing	47
12	((((#7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11	164
13	animals[MH] NOT humans[MH]	3545406
14	(#12) NOT #13	120
15	(#14) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	109

**Recherche in DIMDI**

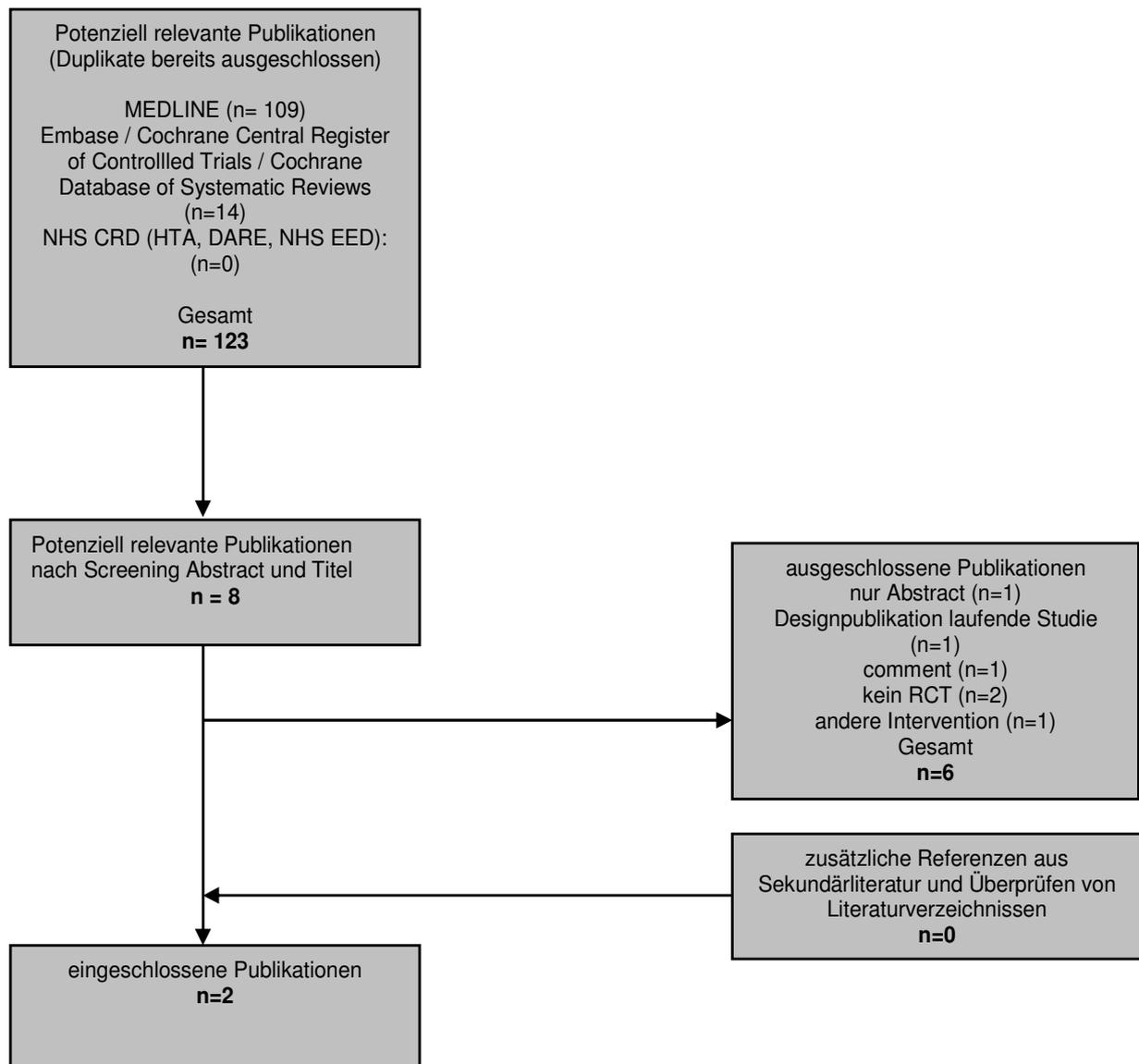
Datum	17.03.11
Datenbank(en)	Cochrane (CCTR93, CDSR93), Embase (EM74) ( <a href="http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html">http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	48 Volltextbeschaffung: 1

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	CCTR93 CDSR93 EM74	20638215
2	CT D stents	60626
3	stent*/(TI;AB)	58620
4	2 OR 3	73767
5	FT=coronary	389276
6	4 AND 5	29626
7	FT=antibody coat*	2441
8	6 AND 7	5
9	FT=genous stent	4
10	FT=endothelial progenitor cell capture	13
11	FT=endothelial progenitor cell capturing	10
12	FT=(healing-ii ; e-healing )	24
13	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	54
14	CT D animals	1583696
15	CT D humans	11729375
16	14 NOT 15	882054
17	13 NOT 16	53
18	17 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)	48

## 8.4 Darstellung des Literatursuchprozesses

**Abbildung 1: Studienauswahl**



## Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

### Checkliste „Formale Antragsprüfung“

Methode/Verfahren: Antikörper beschichtete Stents (Antrag gemäß §§ 137c/135 Abs. 1 SGB V)

Stand: 14.06.2011

1. Antragssteller (gemäß 2. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO)	<input checked="" type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein
2. Begründung (gemäß 2. Kapitel § 4 Abs. 3 und 4 VerfO)	vorhanden	nicht vorhanden	unvollständig
2.1. Angabe der Rechtsgrundlagen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2. Beschreibung der Methode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3. Darlegung der Indikation(en)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3.1. Angaben zu den zu prüfenden Indikation(en)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3.2. Indikationsbezogene Zielsetzungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.4. Indikationsbezogene Angaben zum Nutzen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.4.1. Wirksamkeit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.4.2. Therapeutische Konsequenzen bei diagnostischen Methoden <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.4.3. Nutzen / Risikoabwägung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.4.4. Outcomeparameter	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.4.5. Vergleich mit bereits erbrachten Methoden	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.5. Angaben zur medizinischen Notwendigkeit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.5.1. Relevanz der Erkrankung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.5.2. Spontanverlauf	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.5.3. Diagnostische und therapeutische Alternativen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.6. Angaben zur Wirtschaftlichkeit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.6.1. Kostenabschätzung im Einzelfall	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.6.2. Kosten-Nutzen-Abwägung im Einzelfall	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.6.3. Kosten-Nutzen-Abwägung für Gesamtheit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.6.4. Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.7. Ggf. Angaben zur Zielpopulation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.8. Ggf. Angaben zu Versorgungsaspekten (u. a. Alter, Geschlecht o. ä.)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.9. Ggf. Angaben zu erforderlichen Rahmenbedingungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.10. Angaben zur Relevanz und Dringlichkeit (Priorisierung)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<sup>1</sup> hier nicht zutreffend

**Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V**  
**Checkliste „Formale Antragsprüfung“**

Methode/Verfahren: Antikörper beschichtete Stents (Antrag gemäß §§ 137c/135 Abs. 1 SGB V)

Stand: 14.06.2011

<b>3. Unterlagen (gemäß 2. Kapitel § 10 Abs. 2 Verfo)</b>	vorhanden	nicht vorhanden	unvollständig
<b>3.1. zum Nutzen</b>			
3.1.1. Wirksamkeit der Indikation(en)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.1.2. Therapeutische Konsequenz einer diagnostischen Methode <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.1.3. Abwägung Nutzen gegen Risiko	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.1.4. Outcomes (Folgenbewertung)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.1.5. Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3.2. zur medizinischen Notwendigkeit</b>			
3.2.1. Relevanz der medizinischen Problematik	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.2. Spontanverlauf der Erkrankung(en)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.3. Diagnostische oder therapeutische Alternativen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3.3. zur Wirtschaftlichkeit</b>			
3.3.1. Kostenabschätzung im Einzelfall	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3.2. Kosten-Nutzen-Abwägung im Einzelfall	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3.3. Kosten-Nutzen-Abwägung für Gesamtheit, auch Folgekostenabschätzung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3.4. Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<sup>2</sup> hier nicht zutreffend