

Abschlussbericht



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Methodenbewertung gemäß § 137c SGB V
(Krankenhausbehandlung):

**Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von
Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für
die der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents
nicht in Betracht kommt**

6. Mai 2016

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1	Tragende Gründe.....	1
A-1.1	Rechtsgrundlage	1
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung	1
A-1.2.1	Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen	2
A-1.2.2	Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit relativen Kontraindikationen für eine intensive duale Thrombozytenaggregationshemmung.....	4
A-1.2.3	Würdigung der Stellungnahmen	6
A-1.3	Bürokratiekostenermittlung	6
A-1.4	Verfahrensablauf	6
A-1.5	Fazit	8
A-2	Beschluss.....	10
A-3	Anhang	11
A-3.1	Antrag auf Bewertung	11
A-3.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	14
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit	15
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	15
B-2	Medizinische Grundlagen.....	16
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	18
B-3.1	Publizierte Studien.....	18
B-3.2	Laufende Studien	25
B-3.3	Leitlinien	26
B-3.3.1	Informationen aus vorausgehenden Stellungnahmen, Expertenanhörungen und Schriftwechseln des G-BA.....	31
B-3.4	Auswertung der beim G-BA eingegangenen ersten Einschätzungen	32
B-3.5	Fazit	32
B-4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	34
B-4.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik.....	34
B-4.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung.....	34
B-4.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen unter Berücksichtigung spezieller Patientengruppen	34
B-5	Bewertung des Potenzials.....	39
B-5.1	Bewertung der Unwirksamkeit und/oder Schädlichkeit.....	39
B-5.2	Möglicher Ersatz einer aufwändigeren oder invasiveren Methode	39

B-5.3	Möglicher Einsatz für spezielle Patienten(-sub)gruppen	39
B-5.4	Erwartung weniger Nebenwirkungen	40
B-5.5	Erwartung in sonstiger Weise effektivere Behandlung	40
B-5.6	Abschließende Beurteilung des Potenzials	40
B-6	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	43
B-7	Anhang	44
B-7.1	Stellungnahme der Fachberatung Medizin vom 19.12.2013 zu antikörperbeschichteten Stents unabhängig vom Restenoserisiko bzw. wenn ein Drug-eluting-Stent nicht in Frage kommt.....	44
B-7.1.1	Sachverhalt.....	44
B-7.1.2	Vorgehen	44
B-7.1.3	Ergebnisse.....	44
B-7.1.3.1	Literaturrecherche inklusive Leitlinienrecherche zu antikörperbeschichteten Stents (AKS) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen unabhängig vom Restenoserisiko	44
B-7.1.3.1.1	Ergebnisse der Leitlinienrecherche.....	45
B-7.1.3.1.2	Ergebnisse der Studienregisterrecherche	48
B-7.1.3.2	Auswertung von Studien zum Einsatz von AKS zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten, für die die Anwendung eines DES nicht in Betracht kommt.....	49
B-7.1.4	Recherchestrategie – AK-Stents	50
B-7.1.5	Gesamtgrafik Recherche.....	58
B-7.1.6	Literaturliste	59
B-7.1.6.1	Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde	59
B-7.1.6.2	Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde	60
B-7.1.7	Publikationen zum Einsatz des AK-Stents mit DTAH-Dauer ≤1 Monat	68
B-7.1.8	Studienregistersuche für AK-Stents	72
B-7.2	Aktualisierung der Stellungnahme der Fachberatung Medizin vom 19.12.2013 zu antikörperbeschichteten Stents unabhängig vom Restenoserisiko bzw. wenn ein drug-eluting Stent nicht in Frage kommt.....	77
B-7.2.1	Sachverhalt.....	77
B-7.2.2	Vorgehensweise	77
B-7.2.3	Fazit.....	77
B-7.2.4	Literatur.....	77
B-7.2.5	Recherchestrategie AK-Stents: Update 2015.....	78
B-7.2.6	Suche in Studienregistern	79
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	80
C-1	Einleitung	80

C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext....	80
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	80
D	Stellungnahmeverfahren	81
D-1	Stellungnahmeverfahren im Jahr 2014	81
D-2	Stellungnahmeverfahren im Jahr 2015	81
D-2.1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	81
D-2.2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	81
D-2.3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	81
D-2.4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	82
D-2.5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	83
D-2.5.1	Beschlussentwurf, Stand 29.10.2015	83
D-2.5.2	Tragende Gründe, Stand 29.10.2015	84
D-2.6	Schriftliche Stellungnahmen	95
D-2.6.1	Stellungnahme der Bundesärztekammer	95
D-2.6.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e.V., Gesellschaft für operative, endovasculäre und präventive Gefäßmedizin (DGG)	99
D-2.6.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (GKG)	100
D-2.6.4	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen.....	101
D-2.7	Mündliche Stellungnahmen.....	103
E	Gesamtbewertung im Versorgungskontext	104

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AG	Arbeitsgruppe
AHA	American Heart Association
AK	Antikörper
AK-Stent/AKS	Stent, der auf seiner Oberfläche ausschließlichschließlich mit Antikörpern (AK) gegen CD34 beschichtet ist.
AKS	Akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
UA	Unterausschuss
BÄK	Bundesärztekammer
BAnz	Bundesanzeiger
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfDI	Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bare metal stent
CABG	Koronaren Bypasschirurgie
CD	Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen)
DES	Drug eluting stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DMP	Disease-Management-Programme
EACTS	European Association of Cardio-Thoracic Surgery
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
HR	High Risk
ISR	In-stent restenosis
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LR	Low risk
MACE	Major adverse cardiac events
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PCI	Perkutane koronare Intervention
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
p-Wert	Signifikanzwert
RCT	Randomized controlled trial
SCAI	Society of Coronary Angiography and Interventions
SGB V	Sozialgesetzbuch, fünftes Buch
SN	Stellungnahme
SSK	Strahlenschutzkommission
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TIMI	„Thrombolysis-in-myocardial-infarction“-Klassifikation (semiquantitative Einteilung des koronaren Perfusionsgrades)

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
TLR	Target lesion revascularization, (Revaskularisation im Bereich der initialen Stentimplantation)
TRIAS HR	TRI-Stent Adjudication Study–High Risk of Restenosis
TRIAS LR	TRI-Stent Adjudication Study–Low Risk of Restenosis
TVR	Target vessel revascularization (Revaskularisation in der Zielläsion)
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
ZD	Zusammenfassende Dokumentation

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Tragende Gründe

A-1.1 Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137c Abs. 1 SGB V eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Ein Antrag des GKV-Spitzenverbandes auf Überprüfung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde am 30. März 2011 gestellt.

A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

Am 21.03.2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Einsatz von mit Antikörpern gegen CD 34 beschichtete Stents (AK-Stents) für Patienten mit einem hohen Restenoserisiko, für die der Einsatz eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt, aus der Krankenhausversorgung ausgeschlossen. Dieser Beschluss wurde durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.06.2013 B1) am 07.06.2013 rechtskräftig.

Der Beschluss basierte auf einer eingehenden Prüfung und dem Nachvollzug eines „Rapid Report“ (IQWiG-Berichte Nr. 138) des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), weiteren Beratungen des G-BA und unter Berücksichtigung der Ergebnisse des zugehörigen Stellungnahmeverfahrens. Wie in den jeweils veröffentlichten Tragenden Gründen sowie der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem Beschluss (www.g-ba.de) dargelegt, waren die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten TRIAS-HR-Studie für die Entscheidung maßgeblich. Die 1-Jahres-Ergebnisse dieser Studie, die Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko einschloss, zeigten eine statistisch signifikante Unterlegenheit des AK-Stents gegenüber einem DES in Bezug auf den kombinierten, primären Endpunkt „Target lesion failure“ (Tod aufgrund kardialer Ursachen, Myokardinfarkt, Notwendigkeit einer Revaskularisation), was zum vorzeitigen Abbruch der Studie führte. Im Ergebnis war von einer Unterlegenheit des AK-Stents gegenüber DES-Stents in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte auszugehen. Der G-BA stellte gleichzeitig fest, dass die AK-Stents in dieser Patientengruppe nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzen.

Gleichzeitig wurde festgehalten, dass

- Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES aufgrund von relativen Kontraindikationen für eine intensive duale Thrombozytenaggregationshemmung nicht Betracht kommt und
- Patienten mit einem niedrigen Restenoserisiko

von dem Ausschluss unberührt und noch Gegenstand weiterer Beratungen sind. Ausschlaggebend für dieses Vorgehen war, dass für diese beiden Fallkonstellationen die Erkenntnislage für eine G-BA Entscheidung noch nicht ausreichend war.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit von antikörperbeschichteten Stents in den restlichen Patientengruppen (Patienten mit niedrigem oder mit hohem Restenoserisiko, bei denen der DES nicht in Betracht kommt) sind Gegenstand der vorliegenden Tragenden Gründe.

Bezüglich der parallel beratenen Patientengruppe mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz eines DES in Betracht kommt, erfolgte am 27. November 2015 eine gesonderte Beschlussfassung.

A-1.2.1 Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Die koronare Herzkrankheit resultiert aus einer Minderdurchblutung des Herzmuskels aufgrund einer Verengung oder eines Verschlusses der Koronararterien. Sie bildet mit ihren beiden zentralen Erscheinungsformen (chronische ischämische Herzkrankheit und Myokardinfarkt) eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Neben einer optimalen medikamentösen Therapie besteht bei entsprechend festgestellter medizinischer Notwendigkeit ein wesentliches Therapieprinzip darin, verengte oder verschlossene Koronargefäße zu ersetzen oder wieder zu eröffnen bzw. zu weiten. Eine solche Revaskularisierung kann entweder mittels der koronaren Bypass-Chirurgie oder durch eine perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention, PCI) erfolgen. Fällt die Behandlungswahl auf eine PCI, wird hierbei das Gefäß mit Hilfe eines Ballonkatheters geweitet und in der Regel eine Gefäßstütze (Stent) implantiert. Die Stenteinlage soll eine dauerhafte Offenhaltung des Gefäßes gewährleisten.

Es können verschiedene Stent-Technologien unterschieden werden:

Die Bare Metal Stents (BMS, unbeschichtete Stents) bestehen allein aus Metall. Da ein Wiederverschluss bzw. eine gravierende Einengung (Restenose) der betroffenen Gefäße durch ein überstarkes Wachstum der Zellen der inneren Gefäßwand (Neointima-Hyperplasie), wesentlich aufgrund einer durch den Stent initiierten Gewebeverletzung, beobachtet wurde, erwies sich der Einsatz dieser Stents in manchen Fällen als problematisch. Um dieser Problematik zu begegnen, wurden medikamentenbeschichtete Stents (drug eluting stents, DES) mit verschiedenen Wirkstoffen entwickelt, die ein solches unkontrolliertes Zellwachstum hemmen sollen. Der Einsatz von DES gegenüber BMS wurde zunächst insbesondere dann als vorteilhaft angesehen, wenn ein höheres Risiko des Patienten bzw. der Patientin für Restenosen vorliegt. Das Risiko einer Restenose nach koronarer Stentimplantation ist in verschiedenen Patientengruppen unterschiedlich hoch und ist u.a. abhängig von Begleiterkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, und der Art der Gefäßverengung (lang- oder kurzstreckig) bzw. dem Ausmaß der Gefäßverengung (Gefäßdurchmesser). Es gibt zum Beispiel eine Risikoklassifikation des American College auf Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA), die im Verlauf der

Beratungen des G-BA von der Society of Coronary Angiography and Interventions (SCAI) angepasst wurde.¹

Ein möglicher Nachteil von DES ist jedoch, dass nach Einsatz eines DES ein höheres Risiko für Stentthrombosen (Thrombenbildung am Stent) besteht als nach dem Einsetzen eines BMS. Das liegt daran, dass der DES aufgrund der zellwachstumshemmenden Wirkstoffe nur langsam von den Endothelzellen des Blutgefäßes ausgekleidet wird und somit zeitverzögert einheilt und einwächst. Bis zum Nachlassen der Medikamenteneinwirkung liegt er frei in der Blutbahn und ist als Fremdkörper Gerinnungsprozessen ausgesetzt, was mit einem höheren Risiko für eine Thrombenbildung am Stent einhergeht.

Hierdurch begründet sich auch die unterschiedliche Dauer der notwendigen intensiven antithrombotischen medikamentösen Begleittherapie (leitliniengerechte duale Thrombozytenaggregationshemmung, DTAH). Diese muss nach Einsatz eines DES über einen längeren Zeitraum (6-12 Monate) gegeben werden, als dies nach Einsatz eines BMS (in der Regel über 4 Wochen) der Fall ist. Da diese antithrombotische Therapie das generelle Blutungsrisiko des Patienten erhöht, sind Nutzen und Risiko bei der Auswahl des Stents sorgfältig abzuwägen.

Zu beachten sind aber auch aktuelle Entwicklungen, die zeigen, dass mit der Entwicklung von neueren DES (new generation DES) das Risiko für das Auftreten von Stentthrombosen reduziert werden konnte, so dass in der aktuellen Leitlinie der europäischen Fachgesellschaften (ESC/EACTS) die neueren DES bezüglich des Auftretens von Stentthrombosen als mindestens genauso sicher angesehen werden wie BMS und teilweise in bestimmten Situationen für diese Produkte sogar die Empfehlungen für die Dauer der antithrombotischen Begleittherapie herabgesetzt wurden.

Betrachtet man also die Vor- und Nachteile der beiden Stentformen, sind bei der Auswahl des einzusetzenden Stents im Wesentlichen folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- 1) Restenose-Risiko des Patienten (spielt eine zunehmend geringere Rolle)
- 2) zumutbare Dauer der intensiven antithrombotischen medikamentösen Begleittherapie.

An diesen Punkten setzt die Rationale der sich hier in der Bewertung befindenden antikörperbeschichteten Stents (AK-Stents) an. Sie wurden als mögliche Therapiealternative zu DES und BMS entwickelt und sollen aufgrund ihrer Beschichtung mit monoklonalen Maus-Antikörpern gegen das Zelloberflächenmolekül CD 34 die Fähigkeit haben, bestimmte Zellen aus dem Blut auf ihrer Oberfläche anzureichern (Endothel-Progenitorzellen), die ihrerseits zu einer zügigen und geordneten zellulären Auskleidung der Stentoberfläche führen sollen. Dies soll einerseits die Ausbildung intimaler Hyperplasien und damit Restenosen verhindern und andererseits eine lang andauernde duale Thrombozytenaggregationshemmung zur Vermeidung von Stentthrombosen überflüssig machen. Herstellerseitig wird eine duale Thrombozytenaggregationshemmung über vier Wochen bei Einsatz eines AK-Stents empfohlen.

¹ IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, Rapid Report zu Auftrag N12-01, Version 1.1 vom 7.9.2012

Die Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien bezüglich der Auswahl des jeweils bevorzugt zu verwendenden Stents sind nicht einheitlich. Während einige, ältere Leitlinien (Leitlinie der US-amerikanischen² und japanischen³ Fachgesellschaften, NICE-Guideline⁴) in ihren Ausführungen zur Empfehlung der hauptsächlichen bzw. vorrangigen Verwendung von DES unabhängig vom Restenoserisiko im Vergleich zu BMS zurückhaltend sind, wurde die Verwendung von DES in der Leitlinie der European Society of Cardiology⁵ aus 2010 standardmäßig bei fast allen klinischen Bedingungen und Läsionsarten empfohlen, bei denen keine Kontraindikationen für eine verlängerte duale Thrombozytenaggregationshemmung bestehen. In der Neufassung aus dem Jahr 2014 wird die Empfehlung für die Verwendung von DES nochmals ausgeweitet, indem darin die neuen DES auch noch für weitere Patientengruppen empfohlen werden⁶. Der AK-Stent hat keinen Eingang in maßgebliche aktuelle Leitlinienempfehlungen gefunden.

A-1.2.2 Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit relativen Kontraindikationen für eine intensive duale Thrombozytenaggregationshemmung

Patienten, bei denen aufgrund von relativen Kontraindikationen gegen die erforderliche längere duale Thrombozytenaggregationshemmung der Einsatz von DES nicht in Betracht kommt, müssen differenziert betrachtet werden. Diese Patienten wurden nicht in das TRIAS-Studienprogramm eingeschlossen.

(Relative) Kontraindikationen für eine (längere) duale Thrombozytenaggregationshemmung, und damit das Einsetzen eines DES, können z. B. bei folgenden Konstellationen bestehen:

- Patienten, die eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder oralen nicht-Vitamin-K-Antagonisten erhalten (und ein hohes Blutungsrisiko haben, HAS-BLED score ≥ 3)
- Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko anderer Ursache haben
- Patienten, bei denen eine unaufschiebbare Operation in der nächsten Zeit geplant ist
- Patienten mit schwierig zu erhebende Anamnese, v.a. bei schwerer akuter Erkrankung
- Patienten mit zu erwartender schlechter Adhärenz hinsichtlich der Einnahme von DTAH
- Patienten mit multiplen Komorbiditäten und Polypharmazie.

² Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2011; 124: e574-e651.

³ JCS Joint Working Group. Guidelines for elective percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease (JCS 2011) published in 2012 – digest version. *Circ J* 2013; 77 (6): 1590-1607

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease, TA 152. London: NICE, 2008

⁵ Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31 (20): 2501-2555.

⁶ Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-2619.

Betrachtet man die Patientengruppe mit **niedrigem Restenoserisiko**, bei denen (relative) Kontraindikationen für eine intensive duale Thrombozytenaggregationshemmung vorliegen und damit der DES nicht in Betracht kommt, gelangt man zu der Erkenntnis, dass aufgrund der derzeitigen Evidenzlage bei diesen Patienten im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung in der Regel ein BMS zur Anwendung kommen kann. Mit der Frage, ob der AK-Stent eine Alternative zum BMS darstellt, hat sich das TRIAS-Studienprogramm in einem zweiten Studienarm, der TRIAS-LR-Studie (ISRCTN 47701105: TRI-stent Adjudication Study – Low Risk of Restenosis⁷) beschäftigt. In diese Studie wurden Patienten mit niedrigem Risiko für eine Restenose eingeschlossen und der Einsatz des AK-Stents in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte mit einem BMS verglichen⁸. Die Patientenrekrutierung wurde Anfang des Jahres 2014 vor Erreichen der vorgesehenen Patientenzahl gestoppt. Im Rahmen früherer Stellungnahmeverfahren (im Jahr 2014) teilte der Medizinproduktehersteller dem G-BA mit, dass eine Auswertung der Einjahresergebnisse der TRIAS-LR-Studie voraussichtlich im März 2015 vorliegen würde. Trotz Nachfragen bei der Studiengruppe wurden dem G-BA allerdings bis zum Februar 2016 keine Ergebnisse aus dieser Studie vorgelegt.

Ein bevorzugter Einsatz von AK-Stents gegenüber dem BMS würde sich insbesondere dann begründen, wenn bei gleich kurzer Erforderlichkeit der DTAH Vorteile bezüglich der Raten von Stentthrombosen, Restenosen oder anderen patientenrelevanten Endpunkten konstatiert werden könnten.

Dies konnte bisher nicht gezeigt werden, so dass bisher kein Nachweis für den Nutzen des AK-Stents im Vergleich zum BMS vorliegt. Es gibt somit derzeit keine Rechtfertigung für den Einsatz von AK-Stents für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko. Festzustellen ist auch, dass mit dem BMS nach heutigem Erkenntnisstand für diese Patienten mit niedrigem Restenoserisiko eine gute bzw. vergleichbare Alternativmethode zur Verfügung steht.

Anders einzuschätzen ist die Situation bei der Betrachtung der Patientengruppe, die ein **hohes Restenoserisiko** aufweist, bei der aber aufgrund von (relativen) Kontraindikationen bezüglich einer längeren dualen Thrombozytenaggregationshemmung der DES nicht in Betracht kommt. Für diese Patientengruppe stellt der BMS keine gute Behandlungsalternative dar, da man dieser Patientengruppe keinen Stent implantieren möchte, der als solcher bereits mit einem hohem Restenoserisiko behaftet ist. Hier ist die Notwendigkeit einer Behandlungsalternative gegeben.

Auch unter Experten wird hier der mögliche Einsatz eines AK-Stents als Therapieoption gesehen. Der Berufsverband interventioneller Kardiologen stellt zum Beispiel in seiner Stellungnahme (vgl. Abschlussbericht zu Antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko, Abschnitt B-3.4)¹ fest, „dass vor allem Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko [profitieren]: dieses kann sich aus einer Grunderkrankung (z. B. gastrointestinale Erkrankungen) oder aufgrund einer notwendigen Dauer-Antikoagulation (z. B. Vorhofflimmern) ergeben. Ferner ist der AK-Stent entscheidend bei demnächst geplanten, nicht aufschiebbaren Operationen.“ Der Hersteller Orbus Neich argumentiert in seiner Stellungnahme ähnlich (vgl. Abschlussbericht zu Antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko, Abschnitt B-3.4)¹.

⁷ <http://www.isrctn.com/search?q=47701105>

⁸ Klomp M, Beij M, Veroiden N et al. Design and rationale of the TRI-stent Adjudication Study (TRIAS) Program. Am Heart J 2009; 158: 527-532.

Der AK-Stent kann bei dieser Patientengruppe als Alternative zum BMS wegen der Notwendigkeit einer ebenso kurzen DTAH und möglicherweise besseren Ergebnissen insbesondere in Bezug auf Restenosen zur Anwendung kommen. Hierzu gibt es auch in kleineren Studien Anhaltspunkte für Vorteile des AK-Stents gegenüber dem BMS, z.B. beim Endpunkt Angina pectoris⁹.

Es bedarf unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkenntnisse zum AK-Stent und der besonderen Patientensituation bei dem Einsatz von AK-Stents auf jeden Fall einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung.

Bei den beschriebenen Patientengruppen handelt es sich um ein kleines und heterogenes Patientenkollektiv, da u. a. die (relativen) Kontraindikationen für die Thrombozytenaggregationshemmung sehr unterschiedlich sein können. Aus diesen Gründen ist es überaus schwierig, eine genau auf dieses Patientenkollektiv fokussierte Studie mit adäquaten patientenrelevanten Endpunkten zu planen und in der Praxis durchzuführen.

Daher ist in der genannten Patientengruppe die Forderung nach Studienergebnissen auf höchstem Evidenzniveau als nicht sachgemäß zu bewerten. Für diese Patienten wird auf Grund des Vorliegens der Ergebnisse der Boshra-Studie und anderer Studien auf niedrigerem Evidenzniveau (Beobachtungs- und Registerstudien: siehe Kapitel B-3.1 der ZD) von einem Nutzen des AK-Stents in dieser speziellen Patientengruppe ausgegangen. Vorliegende Aussagen von Fachexperten, die den AK-Stent insbesondere für diese Patientengruppe als Therapieoption ansehen, unterstützen diese Auffassung.

A-1.2.3 Würdigung der Stellungnahmen

Das Stellungnahmeverfahren inklusive der ausführlichen Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ist im Kapitel B des Abschlussberichts dokumentiert. Aus dem Stellungnahmeverfahren ergeben sich keine Änderungen für die Beschlussdokumente. Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die Stellungnahmen, die sich auf den Beschlussgegenstand beziehen, das Beschlussvorhaben vollumfänglich unterstützen. Von der kardiologischen Fachgesellschaft wurde auf frühere Stellungnahmen verwiesen, in denen sie bereits den AK-Stent als Therapieoption für die hier adressierte Patientengruppe genannt hatte.

A-1.3 Bürokratiekostenermittlung

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Kapitel 1 Verfo Anlage II. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

A-1.4 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
30.03.2011		Antrag des GKV-Spitzenverband auf Überprüfung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V
18.08.2011	G-BA	Der Antrag wird angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet. Der UA Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Bewertung beauftragt.

⁹ Boshra H, Abdel Hady Y, El-Naggar W et al. Comparison between endothelial progenitor cell capture and bare metal stents in coronary artery disease patients at high risk for in-stent restenosis and thrombosis. Heart Mirror Journal 2011; 5(2): 341-348

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
03.11.2011	UA MB	Einrichtung und Beauftragung einer Arbeitsgruppe
23.02.2012	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
15.03.2012		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger
15.03.2012	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Erstellung eines Rapid Reports zur Bewertung des Nutzens antikörperbeschichteter Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenose-Risiko
10.08.2012		Rapid Report des IQWiG an G-BA Version 1.0, Stand: 10. August 2012 „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“
10.09.2012		Rapid Report des IQWiG an G-BA Version 1.1, Stand: 7. September 2012 „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“
29.11.2012	UA MB	Annahme des Rapid Reports des IQWiG „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“ als auftragsgemäß
ab 29.11.2012	UA MB	Beratung der antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko
21.03.2013	Plenum	Ausschluss des Einsatzes von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit <u>hohem Restenoserisiko</u> , für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, <u>DES</u>) in <u>Betracht</u> kommt.
28.05.2013	AG Koronare Stents	Fachgespräch mit Sachverständigen
22.11.2013	AG Koronare Stents	Beratung der beauftragten Literaturrecherchen und deren Auswertung
30.01.2014	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Beratung der Ergebnisse der AG Koronare Stents • Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
18.02.2014		Stellungnahme der DGK
17.03.2014		Stellungnahme der BÄK
17.03.2014		Stellungnahme der DGTHG
17.03.2014		Stellungnahme von ObusNeich
17.03.2014		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
28.05.2014	UA MB	Anhörung

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
bis 08.2015		Anfragen bei ObusNeich und der TRIAS Studiengruppe zu den Ergebnissen der TRIAS Pilot-, TRIAS HR- und TRIAS LR Studie
29.10.2015	UA MB	Einsatz von antikörperbeschichteten Stents bei Patientinnen und Patienten mit <u>niedrigem Restenoserisiko</u> , für die die Anwendung eines <u>DES in Betracht</u> kommt: <ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen • Abschluss der Beratungen im UA MB zu den entsprechenden Beschlussdokumenten Einsatz von antikörperbeschichteten Stents bei Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines <u>DES nicht in Betracht</u> kommt <ul style="list-style-type: none"> • Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
03.11.2015		Einsatz von antikörperbeschichteten Stents bei Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines <u>DES nicht in Betracht</u> kommt <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
04.11.2015		<ul style="list-style-type: none"> • Stellungnahme der DGG
27.11.2015	Plenum	Einsatz von antikörperbeschichteten Stents bei Patientinnen und Patienten mit <u>niedrigem Restenoserisiko</u> , für die die Anwendung eines <u>DES in Betracht</u> kommt: <ul style="list-style-type: none"> • Beschlussfassung
30.11.2015		Einsatz von antikörperbeschichteten Stents bei Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines <u>DES nicht in Betracht</u> kommt <ul style="list-style-type: none"> • Stellungnahme der DGK
01.12.2015		<ul style="list-style-type: none"> • Stellungnahme der BÄK
14.12.2015	AG Koronare Stents	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
14.01.2016	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der Stellungnahmen • Abschließende Beratung der Beschlussdokumente im UA MB
18.02.2016	Plenum	Beschlussfassung

A-1.5 Fazit

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss zu folgender Entscheidung gelangt:

Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt

Die Anwendung von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents (AK-Stent) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt, ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V) nicht erforderlich und weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Sie bleibt insoweit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien.

Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund von Kontraindikationen für eine langfristige duale Thrombozytenaggregationshemmung der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt und zusätzlich aufgrund eines hohen Restenoserisikos der Einsatz von Bare Metal Stents nicht empfohlen wird. Bei dieser Patientengruppe kann der AK-Stent weiterhin als eine Therapieoption im Rahmen einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkenntnisse zum AK-Stent und der besonderen Patientensituation verwendet werden.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben von dieser Beschlussfassung unberührt.

A-2 Beschluss

Veröffentlicht im Bundesanzeiger am 6. Mai 2016, BAnz AT 06.05.2016 B1

**Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der [Betreff] Antikörperbeschichtete Stents zur
Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für
die der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht
kommt**

Vom 18. Februar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2016 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 27. November 2015 (BAnz AT 15.02.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I. § 4 Absatz 2 wird wie folgt geändert:

1. Die Nummern 1.1 und 1.2 werden aufgehoben.

2. Unter der Überschrift der Nummer 1 wird folgender Satz angefügt:

„Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund von Kontraindikationen für eine langfristige duale Thrombozytenaggregationshemmung der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt und zusätzlich aufgrund eines hohen Restenoserisikos der Einsatz von Bare Metal Stents nicht empfohlen wird.“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-3 Anhang

A-3.1 Antrag auf Bewertung



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.

Methode

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.

Der GKV-Spitzenverband ist der Spitzenverband Bund der Krankenkassen gemäß §217a SGB V · Institutionskennzeichen (IK) 109911114
Commerzbank (früher Dresdner) BLZ 120 800 00 Konto 4102 030 405 · SEB Bank BLZ 100 101 11 Konto 1702 863 200

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 herstellereitig 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

A-3.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Adina Wiebe
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4242
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 22. April 2016

AZ 213-21432-34

— vorab per Fax: 030 – 275838105

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 18. Februar 2016
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung
von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für die der Einsatz von
medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt**

—
Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 18. Februar 2016 über eine
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 8: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Am 21.03.2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Einsatz von mit Antikörpern gegen CD 34 beschichteten Stents (AK-Stents) für Patienten mit einem hohen Restenoserisiko, für die der Einsatz eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt, aus der Krankenhausversorgung ausgeschlossen. Der G-BA stellte gleichzeitig fest, dass die AK-Stents in dieser Patientengruppe nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzen. Dieser Beschluss wurde durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.06.2013 B1) am 07.06.2013 rechtskräftig. Der Beschluss basierte auf einer eingehenden Prüfung und dem Nachvollzug eines „Rapid Report“ (IQWiG-Bericht Nr. 138 vom 10.08.2012, „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko“) des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, weiteren Beratungen des G-BA und unter Berücksichtigung der Ergebnisse des zugehörigen Stellungnahmeverfahrens. Dies ist im Abschlussbericht „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko“ vom 7. Juni 2013 dargestellt.

Gleichzeitig wurde festgehalten, dass

- Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES (aufgrund von relativen Kontraindikationen für eine intensive duale Thrombozytenaggregationshemmung) nicht infrage kommt und
- Patienten mit einem niedrigen Restenoserisiko

von dem Ausschluss unberührt und noch Gegenstand weiterer Beratungen sind.

Die Beratungen zu diesen Patientengruppen erfolgten anhand des o. g. Rapid Reports des IQWiG, der Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen ersten Einschätzungen, Stellungnahmen zu vorausgehenden Beschlussfassungen, zwei Recherchen der Fachberatung Medizin des G-BA (siehe Kap. B-8) und eines Fachgesprächs mit Sachverständigen am 28.05.2013.

Bezüglich der Patientengruppe mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz eines DES in Betracht kommt, hat das Plenum des G-BA in seiner Sitzung am 27. November 2015 einen Ausschluss aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung beschlossen und festhalten, dass die AK-Stents in dieser Patientengruppe nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzen. Die Beschlussbegründung ist in dem zugehörigen Abschlussbericht dargestellt.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit von antikörperbeschichteten Stents in den restlichen Patientengruppen (Patienten mit niedrigem oder mit hohem Restenoserisiko, bei denen ein DES nicht in Betracht kommt) sind im vorliegenden Abschlussbericht dargestellt.

Thema dieses Berichts und dieser Beratung ist nur die Methode des ausschließlich mit anti-CD34-Antikörpern beschichteten Stents (AK-Stent). Der mit anti-CD34-Antikörpern und Medikamenten beschichtete Stent (AK-DES-Stent) ist nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts.

B-2 Medizinische Grundlagen

Die koronare Herzkrankheit resultiert aus einer Minderdurchblutung des Herzmuskels aufgrund einer Verengung oder eines Verschlusses der Koronararterien. Sie bildet mit ihren beiden zentralen Erscheinungsformen (chronische ischämische Herzkrankheit und Myokardinfarkt) eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland.

Neben einer optimalen medikamentösen Therapie besteht ein wesentliches Therapieprinzip darin, verengte oder verschlossene Koronargefäße wieder zu eröffnen bzw. zu weiten.

Eine solche Revaskularisierung kann entweder mittels der koronaren Bypass-Chirurgie oder durch eine perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention, PCI) erfolgen. Fällt die Behandlungswahl auf eine PCI, wird hierbei das Gefäß mit Hilfe eines Ballonkatheters geweitet und in der Regel eine Gefäßstütze (Stent) implantiert. Die Stentanlage soll eine dauerhafte Offenhaltung des Gefäßes ermöglichen.

Es können verschiedene Stent-Technologien unterschieden werden:

Die Bare Metal Stents (BMS, unbeschichtete Stents) bestehen aus reinem Metall. Da ein Wiederverschluss bzw. eine gravierende Einengung (Restenose) der betroffenen Gefäße durch ein überstarkes Wachstum der Zellen der inneren Gefäßwand (Neointima-Hyperplasie), wesentlich aufgrund einer durch den Stent initiierten Narbenbildung, beobachtet wurde, erwies sich der Einsatz dieser Stents in manchen Fällen als problematisch. Um dieser Problematik zu begegnen, wurden medikamentenbeschichtete Stents (drug eluting stents, DES) mit verschiedenen Wirkstoffen entwickelt, die ein solches Wachstum hemmen sollen.

Der Einsatz von DES gegenüber BMS wird insbesondere dann als vorteilhaft angesehen, wenn ein höheres Risiko des Patienten bzw. der Patientin für Restenosen vorliegt. Das Risiko einer Restenose nach koronarer Stentimplantation ist in verschiedenen Patientengruppen unterschiedlich hoch. Dabei haben das „American College of Cardiology (ACC) und die American Heart Association (AHA)“ 1988 eine weithin akzeptierte Risikoklassifikation entwickelt, die eine eindeutige Einteilung des Restenoserisikos erlaubt. Diese ACC / AHA-Kriterien für die Stenosemorphologie wurden 2000 von der Society of Coronary Angiography and Interventions (SCAI) vereinfacht und validiert¹⁰.

Das Restenoserisiko ist dabei insbesondere abhängig von Begleiterkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, und der Art der Gefäßverengung (lang- oder kurzstreckig) bzw. dem Ausmaß der Gefäßverengung (Gefäßdurchmesser). Anhand dieser Merkmale kann man Patienten mit hohem und niedrigem Risiko für eine Restenose in unterschiedliche Gruppen einteilen, wie dies z. B. auch im TRIAS-Studienprogramm erfolgte¹¹.

Ein möglicher Nachteil von DES ist jedoch, dass nach Einsatz eines DES ein höheres Risiko für Stentthrombosen (Thrombenbildung am Stent) besteht als nach dem Einsetzen eines BMS. Das liegt daran, dass der DES zeitverzögert einheilt und einwächst. Bis zur eintretenden Medikamenteneinwirkung liegt er frei in der Blutbahn und ist als Fremdkörper Gerinnungsprozessen ausgesetzt, was mit einem höheren Risiko für eine Thrombenbildung am Stent einhergeht.

Hierdurch begründet sich auch die unterschiedliche Dauer der notwendigen intensiven antithrombotischen medikamentösen Begleittherapie (leitliniengerechte duale Thrombozytenaggregationshemmung, DTAH). Diese muss nach Einsatz eines DES über einen längeren Zeitraum (6-12 Monate) gegeben werden als dies nach Einsatz eines BMS (in der Regel

¹⁰ IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, Bericht Nr. 138, Rapid Report zu Auftrag N12-01, Version 1.1 vom 7.9.2012.

¹¹ Klomp M, Beij M, Verouden N et al. Design and rationale of the TRI-stent Adjudication Study (TRIAS) Program. Am Heart J 2009; 158: 527-532.

über 4 Wochen) der Fall ist. Da diese antithrombotische Therapie das generelle Blutungsrisiko des Patienten erhöht, sind Nutzen und Risikobei der Auswahl des Stents sorgfältig abzuwägen.

Nach einem akuten Koronarsyndrom lautet die Empfehlung für die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung 12 Monate, unabhängig ob ein Stent implantiert wurde oder nicht.

Zu beachten sind aber auch aktuelle Entwicklungen, die zeigen, dass mit der Entwicklung von neueren DES (new generation DES) das Risiko für das Auftreten von Stentthrombosen reduziert werden konnte, so dass in der aktuellen Leitlinie der europäischen Fachgesellschaften (ESC/EACTS)¹² die neueren DES bezüglich des Auftretens von Stentthrombosen als mindestens genauso sicher angesehen werden wie ein BMS und teilweise in bestimmten Situationen sogar die Empfehlungen für die Dauer der antithrombotischen Begleittherapie herabgesetzt wurden.

Betrachtet man also die Vor- und Nachteile der beiden Stentformen, sind bei der Auswahl des einzusetzenden Stents im Wesentlichen folgende Faktoren zu berücksichtigen

3) Restenose-Risiko des Patienten

4) zumutbare Dauer der intensiven antithrombotischen medikamentösen Begleittherapie

An diesen Punkten setzt die Rationale der sich hier in der Bewertung befindenden antikörperbeschichteten Stents (AK-Stents) an. Sie wurden als mögliche Therapiealternative zu DES und BMS entwickelt und sollen aufgrund ihrer Beschichtung mit monoklonalen Maus-Antikörpern gegen das Zelloberflächenmolekül CD34 die Fähigkeit haben, bestimmte Zellen aus dem Blut auf ihrer Oberfläche anzureichern (Endothel-Progenitorzellen), die ihrerseits zu einer zügigen und geordneten zellulären Auskleidung der Stentoberfläche führen sollen. Dies soll einerseits die Ausbildung intimaler Hyperplasien und damit Restenosen verhindern und andererseits eine lang andauernde duale Thrombozytenaggregationshemmung zur Vermeidung von Stentthrombosen überflüssig machen. Herstellerseitig wird eine duale Thrombozytenaggregationshemmung über vier Wochen bei Einsatz eines AK-Stents empfohlen.

¹² Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al: Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2014; 35: 2541-2619.

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Im IQWiG-Rapid-Report wurden nur Patienten mit hohem Restenoserisiko betrachtet. Um auch Aussagen zu den anderen Patientengruppen treffen zu können, erfolgte eine systematische Literaturrecherche der Fachberatung Medizin. Diese berücksichtigt Studien und Leitlinienempfehlungen bei Patienten mit Koronargefäßstenosen, ohne Eingrenzung auf ein bestimmtes Restenoserisiko. Außerdem wurde nach Studien zum Einsatz von AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten, für die die Anwendung eines DES nicht in Betracht kommt, gesucht.

Die Fachberatung Medizin führte dazu in Ihrem *Bericht vom 19.12.2013* aus:

„Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in relevanten Datenbanken (Medline, Embase, BIOSIS Previews, Cochrane-Library) am 15.7.2013 und erneut am 7.11.2013 für den Zeitraum der letzten 10 Jahre. Die Recherchestrategie findet sich im Kap.B-8.1. Es wurden insgesamt 1.195 potentiell relevante Treffer erzielt. Zusätzlich erfolgte eine Recherche nach Leitlinien rückwirkend bis 2008, die 129 Treffer ergab. In den relevanten Studienregistern wurden 18 potentiell relevante Einträge gefunden. Nach einem zweistufigen Screening wurden für die 1. Fragestellung (*Literaturrecherche inklusive Auswertung zu antikörperbeschichteten Stents (AK-Stents) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen unabhängig vom Restenoserisiko, sowohl im Vergleich zu bare-metal Stents (BMS) wie auch zu drug-eluting Stents (DES)*) keine relevanten publizierten Studien, 7 Leitlinien sowie 4 Studienregistereinträge in die Auswertung eingeschlossen.

Für die 2. Fragestellung (*Studien zum Einsatz von AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten, für die die Anwendung eines DES nicht in Betracht kommt*) wurden 62 potentiell relevante Dokumente im Volltext bestellt. Eingeschlossen wurden alle relevanten Publikationen unabhängig vom Studientyp, sofern die Patienten einen AK-Stent aufgrund einer nicht möglichen DES-Implantation erhielten und Daten zur Dauer der DTAH berichtet wurden. Nach Durchsicht der Volltexte wurden 7 Publikationen in die Auswertung eingeschlossen.“

Die Fachberatung Medizin führte am 12.10.2015 eine Update-Recherche durch. Dabei konnte keine zusätzliche Evidenz im Vergleich zur Stellungnahme vom 19.12.2013 indentifiziert werden, die für die o. g. Fragestellungen relevant wären. Die Recherchestrategie findet sich im Kap. B-8.2.

B-3.1 Publierte Studien

Auftragsgegenstand des IQWiG-Rapid Reports war die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissenstandes zur Anwendung von Antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko gem. §139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V. Die Bewertung sollte, soweit medizinisch-fachlich geboten und aufgrund der Erkenntnislage möglich, differenziert nach relevanten Patienten- und Interventionscharakteristika in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen und auf der Grundlage von Studien der Evidenzstufe I durchgeführt werden.

DKG, KBV, PatV	GKV-SV
In diesem Rapid Report wurden neben der TRIAS-HR-Studie, die maßgeblich für die G-BA-Beschlussfassung vom 07.09.2013 war, auch eine Studie identifiziert (Boshra et al, 2011) deren Ergebnisse in die vorliegende Bewertung eingeschlossen werden können ¹³ .	In diesem Rapid Report wurden neben der TRIAS-HR-Studie, die maßgeblich für die G-BA-Beschlussfassung vom 07.09.2013 war, auch eine Studie identifiziert (Boshra et al, 2011) deren Ergebnisse in die vorliegende Bewertung eingeschlossen werden können ¹⁴ .

Dabei handelt es sich um eine randomisierte Studie aus Ägypten zum Effekt von AK-Stents bei Patienten mit Indikation zur Stentimplantation und Koronarstenosen mit hohem Restenoserisiko, bei denen aber keine Notwendigkeit eines Notfalleingriffs vorlag. Als Vergleichsintervention diente der BMS. In dieser Studie erfolgte die Rekrutierung von Studienteilnehmern zwischen März 2008 und April 2010 und wurde nach dem Einschluss von 38 Patienten vermutlich wegen fehlender Verfügbarkeit der AK-Stents abgebrochen. Angaben zur geplanten Fallzahl wurden nicht genannt. Aufgrund methodischer Mängel wurde diese Studie vom IQWiG als potenziell hochverzerrt eingestuft.

Bei Patienten beider Gruppen wurde eine Dauertherapie mit Aspirin 150 mg empfohlen. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung durch die Gabe von Clopidogrel (75 mg) wurde bei Patienten der Interventionsgruppe für 1 Monat empfohlen, bei Patienten der Kontrollgruppe für mindestens 3 Monate. Angaben zur tatsächlichen Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung lagen nicht vor. Die Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Stentimplantation nachbeobachtet. Zu den Endpunkten Mortalität und Myokardinfarkt ließ sich für den Vergleich AK-Stents vs. BMS kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten. Ergebnisse zur Gesamtrate der klinisch indizierten Revaskularisation wurden nicht berichtet. Der Endpunkt Blutungsereignisse wurde zwar von Boshra 2011 berücksichtigt, es traten aber weder schwere noch leichte Blutungsereignisse auf. Dementsprechend ließ für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt hinsichtlich eines geringeren Schadens ableiten.

¹³ Boshra H, Abdel Hady Y, El-Naggar W et al. Comparison between endothelial progenitor cell capture and bare metal stents in coronary artery disease patients at high risk for in-stent restenosis and thrombosis. Heart Mirror Journal 2011; 5(2): 341-348

¹⁴ Boshra H, Abdel Hady Y, El-Naggar W et al. Comparison between endothelial progenitor cell capture and bare metal stents in coronary artery disease patients at high risk for in-stent restenosis and thrombosis. Heart Mirror Journal 2011; 5(2): 341-348

DKG, KBV, PatV	GKV-SV
<p>Allerdings zeigte der Endpunkt Angina pectoris ein statistisch signifikantes Ergebnis (p = 0,036). Von den jeweils 19 Patienten in beiden Gruppen trat dieses Ereignis in der AK-Stent-Gruppe bei 2 (11 %) Patienten auf, in der Kontrollgruppe (BMS) bei 9 (47 %) Patienten. Dieses Ergebnis wurde, auch unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials der Studie, als Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents gegenüber den BMS interpretiert.</p>	<p>Allerdings zeigte der<u>Für den</u> Endpunkt Angina pectoris <u>zeigte sich</u> ein statistisch signifikantes Ergebnis (p = 0,036). Von den jeweils 19 Patienten in beiden Gruppen trat dieses das Ereignis in der AK-Stent-Gruppe bei 2 (11 %) Patienten auf, in der Kontrollgruppe (BMS) bei 9 (47 %) Patienten. Dieses Ergebnis wurde, auch unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials der Studie,<u>vom IQWiG zwar</u> als Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents gegenüber den BMS interpretiert, <u>jedoch bewertet das IQWiG die Aussagekraft der Studie wie folgt:-</u></p> <p><u>„Die Studie Boshra 2011, die als einzige BMS als Vergleichsinterventionen gewählt hatte, muss aufgrund gleich mehrerer methodischer Probleme als vermutlich grob mangelhaft bewertet werden. Hier sind primär die fehlenden Angaben zur Randomisierungstechnik, die fehlende Verblindung, und die kurze Nachuntersuchungsdauer von 6 Monaten zu nennen“.</u></p>

Gegenstand der vorliegenden Bewertung sind Patientinnen und Patienten, für die ein DES unabhängig vom Restenoserisiko z.B. auf Grund von Begleiterkrankungen, erhöhtem Blutungsrisiko oder in naher Zukunft geplanter operativer Eingriffe nicht ein Betracht kommt.

Zur Klärung der Frage, ob Studiendaten vorliegen, die den Einsatz von AK-Stents in genau dieser Patientengruppe untersuchen erfolgte wie oben erwähnt, eine Literaturrecherche durch die Fachberatung Medizin.

DKG, KBV, PatV:

Durch die systematische Literaturrecherche konnte eine Registerstudie, eine multizentrische Beobachtungsstudie¹⁵ und vier Fallserien (Piscione et al. 2011¹⁶, Scacciatella et al. 2011a¹⁷ und 2011b¹⁸, Sangiorgi et al. 2011¹⁹) als relevant für die Fragestellung der AG identifiziert werden. Die Fachberatung Medizin führt hierzu in ihrem Bericht vom 19.12.2013 aus: „Bei der multizentrischen Beobachtungsstudie und bei der Registerdatenauswertung wurden post hoc Vergleiche zwischen Patienten mit kürzerer vs. längerer Dauer der DTAH durchgeführt. Drei der Fallserien (davon zwei mit überlappender Patientenpopulation) werteten Daten zu Patienten aus, die aufgrund unaufschiebbarer chirurgischer Eingriffe keinen DES erhielten, sondern einen AK-Stent mit verkürzter Dauer der DTAH. Bei einer Fallserie wurden Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und AK-Stent weniger als einen Monat mit DTAH behandelt. Die Registerstudie erlaubt keine Aussagen zum Nutzen, da eine Vergleichsgruppe fehlt. Somit liegt lediglich Evidenz aus Beobachtungsstudien zum Einsatz des AK-Stents mit sehr kurzer DTAH-Dauer bei Patienten vor, bei denen ein DES aufgrund medizinischer Gründe nicht indiziert ist.“

Allerdings konnte in den Fallserien gezeigt werden, dass bei Patienten, für die ein DES aus verschiedenen Gründen nicht in Frage kommt, die Verwendung eines AK-Stents erfolgsversprechend sein kann.

Scacciatella et al. 2011²⁰ konnten anhand von Registerdaten an 61 Patienten (Rekrutierung 2005 bis 2008) mit hohem Restenoserisiko und klarer Kontraindikation für eine intensive gerinnungshemmende Medikation zeigen, dass der Einsatz des AK-Stents in dieser Patientengruppe erfolgsversprechend ist. Dazu gehörten Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko oder Patienten, bei denen in den nächsten 60 Tagen eine Operation geplant war. Auch Patienten mit einer Hypersensitivität/Allergie gegen ASS wurden eingeschlossen. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung wurde für einen Zeitraum von 15 bis 30 Tagen verabreicht. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich auf bis zu 24 Monate nach Stentimplantation. Lediglich bei einem Patienten kam es zu einer akuten Stentthrombose; subakute, späte oder sehr späte Stentthrombosen traten nicht auf. Bei den Patienten, die der vorab geplanten Operation unterzogen wurden, waren perioperativ keine major adverse cardiac events (MACE) oder Blutungen zu verzeichnen.

In der Folge wurde eine prospektive multizentrische Registerstudie initiiert, in deren Verlauf zwischen 2008 und 2010 384 Patienten rekrutiert wurden und deren Ergebnisse 2012 publiziert worden sind. In dieser Studie erhielten Patienten, bei denen der DES aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden konnte, eine Versorgung mit dem AK-Stent. Die Analyse erfolgte abhängig von der Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung.

¹⁵ Cassese S, Galasso G, Sciahbasi A, Scacciatella P, Mucaj A, Piccolo R et al. Antiplatelet therapy after Genous EPC-capturing coronary stent implantation: the ARGENTO Study; a prospective, multicenter registry. *Int J Cardiol* 27.03.2012 [Epub ahead of print].

¹⁶ Piscione F, Cassese S, Galasso G et al. A new approach to percutaneous coronary revascularization in patients requiring undeferrable non-cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2011;146:399-403.

¹⁷ Scacciatella P, D'Amico M, Meynet I et al. Rationale and results of percutaneous coronary revascularization with endothelial progenitor cell capture stent in high-risk patients requiring undeferrable non-cardiac surgery. *Minerva Cardioangiol* 2011a;59:411-8.

¹⁸ Scacciatella P, Meliga E, D'Amico M et al. Percutaneous coronary interventions with an endothelial progenitor cell capture stent (EPC) for high risk patients with no option for drug eluting stents: long term clinical outcomes of a single centre registry. *EuroIntervention* 2011b;6:826-30.

¹⁹ Sangiorgi GM, Morice MC, Bramucci E et al. Evaluating the safety of very short-term (10 days) dual antiplatelet therapy after Genous bio-engineered R stent implantation: the multicentre pilot GENOUS trial. *EuroIntervention* 2011;7:813-9.

²⁰ Scacciatella P, Meliga E, D'Amico M, Amato G et al.: Percutaneous coronary intervention with an endothelial progenitor cell capture stent (EPC) for high risk patients with no option for drug eluting stents: long term clinical outcomes of a single centre registry, *EuroIntervention* 2011; 6: 826-830

Verglichen wurden Patienten mit einer Therapiedauer von weniger als 15 Tagen mit Patienten, die länger als 15 Tage die duale Gerinnungshemmung erhielten. Unabhängig von der Dauer der gerinnungshemmenden Medikation wurden in der Nachbeobachtung (Median 22.8 Monate) bei 8.6 % der Patienten major adverse cardiac events (MACE), bei 3.4% kardiale Mortalität und bei 2.3% Stentthrombosen beobachtet. Die Autoren bezeichnen die Methode als sicher und effektiv und sehen in der verkürzten gerinnungshemmenden Therapie keine Nachteile²¹.

Nach Abschluss der Recherchen der Fachberatung Medizin erfolgte die Publikation der Ergebnisse eines in den Studienregistern genannten RCTs (NCT00494247)²². In dieser Studie wurden 60 Patienten mit akutem Koronarsyndrom randomisiert und erhielten entweder einen BMS oder einen AK-Stent. Dabei zeigte sich bei der Verwendung des AK-Stents (und zusätzlicher hochdosierter Therapie mit Atorvastatin und einjähriger dualer Thrombozytenaggregationshemmung, wie sie bei akutem Koronarsyndrom in den Leitlinien empfohlen wird) nach 6 Monaten ein geringeres Restenoserisiko als beim BMS.

Fazit:

Auf Grund der vorliegenden, publizierten Datenlage, besteht also in der Verwendung des mit Antikörpern beschichteten Stents bei Patienten, für die ein DES nicht in Betracht kommt, eine Behandlungsalternative zum BMS durch Vermeidung von Restenosen und Verkürzung der Erforderlichkeit einer gerinnungshemmenden Begleittherapie. Dies ist vor allem für die Patientengruppe relevant, für die aufgrund eines hohen Restenoserisikos der BMS eigentlich nicht empfohlen wird.

²¹ Cassese S et al: Antiplatelet Therapy after Genous EPC-capturing coronary stent implantation, the ARGENTO Study: a prospective, multicenter registry. Int J Cardiol 2012

²² Wojakowski et al. 2013: Circulating endothelial progenitor cells are inversely correlated with in-stent restenosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with EPC-capture stents (JACK-EPC trial), Minerva Cardiologia. 2013 Jun; 61(3):301-11

GKV-SV:

Durch die systematische Literaturrecherche konnte eine Registerstudie (Damman et al. 2012)²³, eine multizentrische Beobachtungsstudie (Cassese et al., 2013)²⁴ und vier Fallserien (Piscione 2011²⁵; Scacciatella et al. 2011a²⁶ und 2011b²⁷, Sangiorgi et al. 2011²⁸) als relevant für die Fragestellung der AG identifiziert werden. Die Auswertung ergab folgende Ergebnisse (im Folgenden wird die Ergebnisdarstellung der Fachberatung Medizin zitiert):

a) Registerstudie

Damman et al. (2012) werteten post hoc das von OrbusNeich finanzierte eHealing-Register hinsichtlich des Einflusses der Dauer der DTAH auf kardiale Ereignisse und Stentthrombosen aus. Bei 309 der 4.939 ausgewerteten Patienten (6,3%) war die DTAH nach maximal 30 Tagen beendet. Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich kardialer Ereignisse und Stentthrombosen beobachtet werden, allerdings kam es zu signifikant mehr Blutungsereignissen in der Gruppe mit verkürzter DTAH.

b) Multizentrische Beobachtungsstudie

In der multizentrischen Beobachtungsstudie von Cassese et al. (2012) wurden 91 von 384 Patienten mit hohem Restenoserisiko durchschnittlich für 7,2 Tage einer DTAH unterzogen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von kardialen Ereignissen. In einer (post hoc geplanten) Regressionsanalyse war DTAH kein signifikanter Prädiktor für kardiale Ereignisse. 87% der Patienten erhielten auf-grund einer onkologischen Erkrankung keinen DES, bei den übrigen Patienten bestanden Allergien gegen Aspirin bzw. Clopidogrel. Damman et al. (2012) werteten post hoc das von OrbusNeich finanzierte eHealing-Register hinsichtlich des Einflusses der Dauer der DTAH auf kardiale Ereignisse und Stentthrombosen aus. Bei 309 der 4.939 ausgewerteten Patienten (6,3%) war die DTAH nach maximal 30 Tagen beendet. Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich kardialer Ereignisse und Stentthrombosen beobachtet werden, allerdings kam es zu signifikant mehr Blutungsereignissen in der Gruppe mit verkürzter DTAH.

c) Fallserien

In drei Fallserien (Piscione et al. 2011, Scacciatella et al. 2011a, 2011b) wird über Patienten berichtet, für die ein DES aus verschiedenen Gründen nicht in Frage kam. In den meisten Fällen (ca. 80%) handelte sich um Krebspatienten, bei denen eine Operation unaufschiebbar, aber ein Stent dennoch indiziert war. Bei den übrigen Fällen handelte sich um Medikamentenunverträglichkeit oder hohes Blutungsrisiko. In der Fallserie wurden bis zum Ende des Follow-up (30 Tage) keine kardialen Ereignisse beobachtet, die DTAH-Dauer betrug 12 Tage. Die Patientenpopulation bei Scacciatella et al. überschneidet sich

²³ Damman P, Klomp M, Silber S et al. Duration of dual antiplatelet therapy and outcomes after coronary stenting with the Genous bio-engineered R stent in patients from the e-HEALING registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:243-52.

²⁴ Cassese S, Galasso G, Sciahbasi A et al. Antiplatelet therapy after Genous EPC-capturing coronary stent implantation: The ARGENTO Study: a prospective, multicenter registry. *Int J Cardiol* 2013;167:757-61.

²⁵ Piscione F, Cassese S, Galasso G et al. A new approach to percutaneous coronary revascularization in patients requiring undeferrable non-cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2011;146:399-403.

²⁶ Scacciatella P, D'Amico M, Meynet I et al. Rationale and results of percutaneous coronary revascularization with endothelial progenitor cell capture stent in high-risk patients requiring undeferrable non-cardiac surgery. *Minerva Cardioangiologica* 2011a;59:411-8.

²⁷ Scacciatella P, Meliga E, D'Amico M et al. Percutaneous coronary interventions with an endothelial progenitor cell capture stent (EPC) for high risk patients with no option for drug eluting stents: long term clinical outcomes of a single centre registry. *EuroIntervention* 2011b;6:826-30.

²⁸ Sangiorgi GM, Morice MC, Bramucci E et al. Evaluating the safety of very short-term (10 days) dual antiplatelet therapy after Genous bio-engineered R stent implantation: the multicentre pilot GENOUS trial. *EuroIntervention* 2011;7:813-9.

vermutlich, so dass von insgesamt 61 Patienten auszugehen ist. Bei 20% der Patienten war die DTAH nach 21 beendet, bei 80% bis Tag 30. Bei rund 20% der Patienten traten kardiale Ereignisse auf, eine akute Stentthrombose mit er-neuter PCI wurde beobachtet. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 15 Monate. In einer weiteren Fallserie (Sangiorgi et al. 2011) wurde bei 49 Patienten mit niedrigem Restenoserisiko untersucht, ob nach einer Dauer der DTAH von 10 Tagen das Risiko für Stentthrombosen zunimmt. Die DTAH war bei 70% der Patienten nach 10 Tagen und bei weiteren 20% nach 30 Tagen beendet. Nach 3 Monaten wurde eine Stentthrombose beobachtet (allerdings bei einem bereits früher implantierten Stent).

d) Leitlinie

In einer konsensbasierten Leitlinie (Staritz et al. 2013) werden Empfehlungen zum Management des akuten Koronarsyndroms bei Patienten mit Hämophilie, die mittels Delphi-Methode entwickelt wurden, berichtet. Für Hämophiliepatienten, für die eine PCI erforderlich ist, werden bare metal Stents (BMS) empfohlen, weil die Zeit bis zur Endothelialisierung, das Risiko für eine Stentthrombose und die DTAH-Dauer verkürzt sind. Bei Hämophiliepatienten mit Diabetes und bei früherer Restenose soll gleichwohl ein DES erwogen werden.

Die Fachberatung Medizin zog in ihrem Bericht vom 19.12.2013 das folgende Fazit: „Bei der multizentrischen Beobachtungsstudie und bei der Registerdatenauswertung wurden post hoc Vergleiche zwischen Patienten mit kürzerer vs. längerer Dauer der DTAH durchgeführt. Drei der Fallserien (davon zwei mit überlappender Patientenpopulation) werteten Daten zu Patienten aus, die aufgrund unaufschiebbarer chirurgischer Eingriffe keinen DES erhielten, sondern einen AK-Stent mit verkürzter Dauer der DTAH. Bei einer Fallserie wurden Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und AK-Stent weniger als einen Monat mit DTAH behandelt. Die Registerstudie erlaubt keine Aussagen zum Nutzen, da eine Vergleichsgruppe fehlt. Somit liegt lediglich Evidenz aus Beobachtungsstudien zum Einsatz des AK-Stents mit sehr kurzer DTAH-Dauer bei Patienten vor, bei denen ein DES aufgrund medizinischer Gründe nicht indiziert ist.“

Nach Abschluss der Recherchen der Fachberatung Medizin erfolgte die Publikation der Ergebnisse eines in den Studienregistern genannten RCTs (NCT00494247)²⁹. In diese Studie wurden 60 Patienten mit akutem Koronarsyndrom eingeschlossen und erhielten randomisiert entweder einen BMS oder einen AK-Stent. Zwar zeigte sich in der AK-Stent-Gruppe nach sechs Monaten eine signifikant geringere Restenoserate in der Bildgebung (late lumen loss), jedoch liegen keine Informationen dazu vor, ob diese Restenosen klinisch relevant waren und zu einer erhöhten Revaskularisationsrate führten. Außerdem ist anzumerken, dass alle Patienten zusätzlich eine hochdosierte Therapie mit Atorvastatin sowie über ein Jahr eine duale Thrombozytenaggregationshemmung erhielten. Bei diesen Patienten war somit eigentlich die Einlage eines DES indiziert. Außerdem waren Patienten mit bestimmten Kriterien, die ein erhöhtes Risiko einer Restenose bedeuten (wie z. B. Diabetes), von der Studie ausgeschlossen.

Fazit:

Auf Grund der vorliegenden, publizierten Datenlage ist der Nutzen der Verwendung des mit Antikörpern beschichteten Stents bei Patienten, für die ein DES nicht in Betracht kommt nicht belegt. Für den Beleg eines Nutzens wäre es erforderlich, dass aus zur Nutzenbewertung hinreichend ergebnissicheren Studien das Ergebnisse hervorgeht, dass

²⁹ Wojakowski et al. 2013: Circulating endothelial progenitor cells are inversely correlated with in-stent restenosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with EPC-capture stents (JACK-EPC trial), *Minerva Cardiologia*. 2013 Jun; 61(3):301-11

der AK-Stent klinisch relevante Restenosen vermeiden kann oder bei gleichbleibenden Ereignisraten die Gabe von DTAH sicher verkürzt werden kann. Dies ist jedoch nicht der Fall.

B-3.2 Laufende Studien

Bei der Recherche der Fachberatung Medizin im Dezember 2013 wurde auch nach laufenden Studien gesucht. In den Studienregistereinträgen finden sich Beschreibungen von 4 RCTs (siehe Kap. B-8.1). Zwei RCTs (NCT01394848, EUDRACT 2007-001794-28) werden bei Patienten mit stabiler KHK durchgeführt; allerdings wurde eine Studie (NCT01394848), die ältere Patienten (>70 Jahre) vergleicht, die entweder einen DES und eine 12-monatige DTAH oder einen AK-Stent und eine einmonatige DTAH erhalten haben nach Auskunft der Autoren gestoppt. Es wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Ergebnisse veröffentlicht. Die EUDRACT 2007-001794-28-Studie ist im EU-Clinical Trials-Register weiterhin als ‚ongoing‘ gekennzeichnet. Es ist unklar, ob es Auswertungen und Veröffentlichungen zu dieser Studie geben wird.

DKG, KBV, PatV	GKV-SV
<p>Ein weiteres RCT, die TRIAS LR-Studie (IS-RCTN47701105), ist zum Recherchezeitpunkt noch als ‚ongoing‘ gekennzeichnet. Inzwischen ist der Eintrag im Studienregister auf ‚Stopped‘ geändert worden. Es ist also unklar, ob es Auswertungen zu den bereits rekrutierten Patienten geben wird. Im Rahmen dieser Studien wurden Patienten mit niedrigem Restenoserisiko entweder mit einem BMS oder einem AK-Stent versorgt. Im kompletten TRIAS-Studienprogramm sind jedoch Patienten, die Kontraindikationen für die Anwendung eines DES aufweisen, explizit ausgeschlossen (Klomp et al. 2009). Dementsprechend sind für Patientinnen und Patienten, die Kontraindikationen für die Verwendung eines DES aufweisen (mit hohem und niedrigem Restenoserisiko) keine genau auf diese Patientengruppen zutreffenden Erkenntnisse aus der TRIAS-LR-Studie zu erwarten.</p>	<p>Eine weiteres RCT, die TRIAS LR-Studie (IS-RCTN47701105), ist zum Recherchezeitpunkt noch als ‚ongoing‘ gekennzeichnet. Seit März 2014 ist Eintrag im Studienregister auf ‚Stopped‘ geändert worden. Laut Aussagen des Herstellers gegenüber dem G-BA ist mit einer Nachverfolgung der Patienten über den geplanten Fünfjahreszeitraum zu rechnen. Außerdem sollten die Einjahresdaten bereits im März 2015 vorliegen. Schriftliche Anfragen des G-BA an die TRIAS-Studiengruppe zu Datenauswertungen blieben allerdings unbeantwortet. Es ist also unklar, ob es Auswertungen zu den bereits rekrutierten Patienten geben wird. Im Rahmen dieser Studien wurden Patienten mit niedrigem Restenoserisiko entweder mit einem BMS oder einem AK-Stent versorgt. Einer Tabelle des veröffentlichten Studienprotokolls zum TRIAS-Studienprogramm ist zu entnehmen, dass Patienten mit einer Kontraindikation für DES von einer Studienteilnahme komplett ausgeschlossen sind – auch von einer Berücksichtigung im TRIAS-LR-Arm (Klomp et al. 2009). Es konnte nicht abschließend geklärt werden, ob diese (eigentlich unsinnige) Regelung tatsächlich zutrifft oder auf einem Fehler im Publikationstext beruht .</p>

Ein weiteres RCT bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist als abgeschlossen eingetragen (NCT00494247) und wurde in der Zwischenzeit publiziert¹¹. Auf diese Studie wird unter B-3.1.1 näher eingegangen.

Bei einer erneuten Studienregisterrecherche im Oktober 2015 wurde keine relevante Studie gefunden (siehe Kap. B-8.2).

B-3.3 Leitlinien

Es finden sich in verschiedenen Leitlinien unterschiedliche Aussagen zur Indikationsstellung für die Verwendung eines DES oder eines anderen Stents. Siehe nachfolgende Liste (aus Dokument vom 19.12.2013 der Fachberatung Medizin):

Ergebnisse der Leitlinienrecherche

Leitlinie	Empfehlung
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (Bonzel et al. 2008)	<p>„5.3.1 PCI vor größeren nicht kardialen Operationen</p> <p>Wenn die PCI zuerst durchgeführt wird, ist das Verfahren ggf. anzupassen, z. B. durch generellen Verzicht auf DES oder Stents, um die Dauer der Thrombozytenhemmung zu verkürzen. Keinesfalls dürfen Thrombozytenhemmer früh nach einer PCI unkritisch für eine Operation abgesetzt werden (s. auch Kap. 8). Ein erhöhtes Blutungsrisiko stellt für den Patienten u.U. ein geringeres Risiko als eine akute Stentthrombose dar und ist eher einzugehen.“</p>
Japanese Circulation Society (JCS 2013)	<p>“Effectiveness of DES in the Prevention of Restenosis and Decreasing Repeat Revascularization</p> <ul style="list-style-type: none"> - DES significantly decreases the rates of restenosis (to $\leq 10\%$) and repeat revascularization through local administration of the drugs that inhibit the intimal proliferation. [Class I, Level of Evidence: A] <p>Class I³⁰</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A DES should be considered as an alternative to the BMS in subsets of patients in whom trial data demonstrate efficacy and safety. [Level of Evidence: A] <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. At this point, the effectiveness and safety of DES have not been fully documented in published clinical trials, but the use of DES may be considered if the usefulness is expected from a clinical or an anatomical point of view. [Level of Evidence: C] 2. The use of DES may be considered for the treatment of short lesions in large (≥ 3.5 mm) vessels. [Level of Evidence: B].” <p>“Measures for Patients Who Discontinued Antiplatelet Therapy After DES Implantation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antiplatelet therapy should not be discontinued in the early phase after DES implantation. - Patients planning to undergo surgery should postpone surgery, or should be treated with BMS rather than DES. - Patients should be instructed not to stop antiplatelet therapy without consulting with their physicians. - During surgical or endoscopic procedures, discontinuation of both aspirin and thienopyridines should be avoided whenever possible. - In patients who are planning to undergo surgery with a high risk of bleeding, the duration of discontinuation of both aspirin and thienopyridines should be shortest possible. In the j-Cypher registry, the incidence of stent thrombosis within 1 week after the discontinuation of antiplatelet therapy was low. - Patients may receive intravenous heparin.”

³⁰ Classification of Recommendations: Class I: There is evidence and/or general agreement that a given procedure/treatment is useful / effective. Class II: There is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a given procedure / treatment. Class IIa: Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness / efficacy. Class IIb: Usefulness/efficacy is less well established by evidence / opinion. Class III: There is evidence and/or general agreement that the procedure/treatment is not useful / effective, and in some cases may be harmful.

Leitlinie	Empfehlung
<p>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (Levine et al. 2011)</p>	<p>“2.9.7. DAPT Compliance and Stent Thrombosis: Recommendation CLASS III³¹: HARM 1. PCI with coronary stenting (BMS or DES) should not be performed if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with DAPT for the appropriate duration of treatment based on the type of stent implanted (208–211). (Level of Evidence: B³²)”</p> <p>“5.2.4. Revascularization Before Noncardiac Surgery: Recommendations CLASS IIa 1. For patients who require PCI and are scheduled for elective noncardiac surgery in the subsequent 12 months, a strategy of balloon angioplasty, or BMS implantation followed by 4 to 6 weeks of DAPT, is reasonable (442–448). (Level of Evidence: B) 2. For patients with DES who must undergo urgent surgical procedures that mandate the discontinuation of DAPT, it is reasonable to continue aspirin if possible and restart the P2Y12 inhibitor as soon as possible in the immediate postoperative period (444). (Level of Evidence: C)”</p> <p>“5.3. Coronary Stents: Recommendations CLASS I 1. Before implantation of DES, the interventional cardiologist should discuss with the patient the need for and duration of DAPT and the ability of the patient to comply with and tolerate DAPT (212). (Level of Evidence: C) 2. DES are useful as an alternative to BMS to reduce the risk of restenosis in cases in which the risk of restenosis is increased and the patient is likely to be able to tolerate and comply with prolonged DAPT (Level of Evidence: A for elective PCI [453,453a,454–456]; Level of Evidence: C for UA/NSTEMI (453); Level of Evidence: A for STEMI [453,456–459]). 3. Balloon angioplasty or BMS should be used in patients with high bleeding risk, inability to comply with 12 months of DAPT, or anticipated invasive or surgical procedures within the next 12 months, during which time DAPT may be interrupted (208,460–462). (Level of Evidence: B) CLASS III: HARM 1. PCI with coronary stenting should not be performed if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with DAPT (208–211). (Level of Evidence: B) 2. DES should not be implanted if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with prolonged DAPT or this cannot be determined before stent implantation (208,460–462). (Level of Evidence: B)”</p>

³¹ Class I: benefit>>>risk; Class IIa: benefit>>risk; Class IIb: benefit>risk; Class III: no benefit or harm

³² Level A: Multiple populations evaluated. Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses; Level B: Limited populations evaluated. Data derived from a single randomized clinical trial or nonrandomized studies; Level C: Very limited populations evaluated. Only consensus opinion of experts, case studies or standard of care.

Leitlinie	Empfehlung				
	<p>Table 11. Clinical Situations Associated With DES or BMS Selection Preference</p> <table border="1" data-bbox="448 327 1337 725"> <thead> <tr> <th data-bbox="448 327 927 405">DES Generally Preferred Over BMS (Efficacy Considerations)</th> <th data-bbox="927 327 1337 405">BMS Preferred Over DES (Safety Considerations)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="448 405 927 725"> <ul style="list-style-type: none"> • Left main disease • Small vessels • In-stent restenosis • Bifurcations • Diabetes • Long lesions • Multiple lesions • Saphenous vein grafts </td> <td data-bbox="927 405 1337 725"> <ul style="list-style-type: none"> • Unable to tolerate or comply with DAPT • Anticipated surgery requiring discontinuation of DAPT within 12 mo • High risk of bleeding </td> </tr> </tbody> </table> <p>BMS indicates bare-metal stent(s); DAPT, dual antiplatelet therapy; and DES, drug-eluting stent(s).</p>	DES Generally Preferred Over BMS (Efficacy Considerations)	BMS Preferred Over DES (Safety Considerations)	<ul style="list-style-type: none"> • Left main disease • Small vessels • In-stent restenosis • Bifurcations • Diabetes • Long lesions • Multiple lesions • Saphenous vein grafts 	<ul style="list-style-type: none"> • Unable to tolerate or comply with DAPT • Anticipated surgery requiring discontinuation of DAPT within 12 mo • High risk of bleeding
DES Generally Preferred Over BMS (Efficacy Considerations)	BMS Preferred Over DES (Safety Considerations)				
<ul style="list-style-type: none"> • Left main disease • Small vessels • In-stent restenosis • Bifurcations • Diabetes • Long lesions • Multiple lesions • Saphenous vein grafts 	<ul style="list-style-type: none"> • Unable to tolerate or comply with DAPT • Anticipated surgery requiring discontinuation of DAPT within 12 mo • High risk of bleeding 				
<p>European Heart Rhythm Association / European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis (Lip et al. 2011)</p>	<p>Statement bezogen auf Patienten mit Vorhofflimmern:</p> <p>“Our recommendations can be summarized as follows: (i) avoid the use of DES for patients who require triple antithrombotic therapy; (ii) when OAC is given in combination with clopidogrel and/or low-dose aspirin, the intensity must be carefully regulated, with a target INR of 2.0–2.5; and (iii) in the case of combined antithrombotic strategies, gastric protection is recommended at least for the duration of combination therapy. In elective PCI for patients with chronic stable coronary disease, DES, which require a more prolonged antithrombotic combination therapy compared with bare metal stents (BMS), should be avoided or strictly limited to those clinical and/or anatomical situations, such as long lesions, small vessels, diabetes, etc., where a significant benefit is expected as compared with BMS. Triple therapy (OAC, aspirin, and clopidogrel) should be given for the duration and at the dosages shown in Table 7. After implantation of a BMS, clopidogrel needs to be given in combination with OAC plus aspirin only for 1 month after implantation, but at least 3 months after the use of a ‘-limus’ (sirolimus, everolimus, and tacrolimus) eluting stent and at least 6 months after a paclitaxel-eluting stent. For OAC patients at moderate–high risk of thromboembolism, an uninterrupted anticoagulation strategy can be followed, and radial access can be used as the first choice even during therapeutic anticoagulation (INR 2.0–3.0).”</p>				
<p>Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology (Montalescot et al. 2013)</p>	<p>“8.1.1 Type of stent and dual antiplatelet therapy</p> <p>Second-generation DES—preferring those tested in large all-comers trials and compared with other DES with proven outcome—are therefore the recommended option in SCAD patients with no contra-indication to DAPT (see Table 30).”</p> <p>“Recommendations:</p> <p>DES is recommended in SCAD patients undergoing stenting if there is no contraindication to prolonged DAPT. Class I Level A”</p>				
<p>NICE technology appraisal guidance 152: Drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease (NICE 2008)</p>	<p>“1 Guidance</p> <p>1.1 Drug-eluting stents are recommended for use in percutaneous coronary intervention for the treatment of coronary artery disease, within their instructions for use, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the target artery to be treated has less than a 3-mm calibre or the lesion is longer than 15 mm, and • the price difference between drug-eluting stents and bare-metal stents is no more than £300.” 				

Leitlinie	Empfehlung
Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (Wijns et al. 2010)	<p>“Indications for drug-eluting stent DES with proven efficacy should be considered by default in nearly all clinical conditions and lesion subsets, except if there are concerns or contraindications for prolonged DAPT (Table 35). Indications for DES in a few specific patient or lesion subsets remain a matter of debate.”</p> <p>“Recommendations for specific percutaneous coronary intervention devices and pharmacotherapy DES are recommended for reduction of restenosis/re-occlusion, if no contraindication to extended DAPT. Class I Level A.”</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>Table 35 Relative clinical contraindications to the use of drug-eluting stents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical history difficult to obtain, especially in the setting of acute severe clinical conditions (STEMI or cardiogenic shock). • Expected poor compliance with DAPT, including patients with multiple comorbidities and polypharmacy. • Non-elective surgery required in the short term that would require interruption of DAPT. • Increased risk of bleeding. • Known allergy to ASA or clopidogrel/prasugrel/ticagrelor. • Absolute indication for long-term anticoagulation. </div> <p>ASA = acetylsalicylic acid; DAPT = dual antiplatelet therapy; DES = drug-eluting stent; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.</p>

DKG, KBV, PatV:

Einige Leitlinien sind in den Ausführungen zur Empfehlung einer hauptsächlichen bzw. vorrangigen Verwendung von DES im Vergleich zu BMS zurückhaltender und treffen differenzierte Aussagen in Bezug auf das Restenoserisiko.

So wird zum Beispiel in der Leitlinie der US-amerikanischen Fachgesellschaften der DES als eine sinnvolle Alternative zu BMS für Patienten empfohlen, bei denen das Restenoserisiko erhöht ist und die voraussichtlich eine verlängerte Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung tolerieren. Hierbei ist jedoch auch das erhöhte Risiko von Blutungskomplikationen durch eine bei DES für einen längeren Zeitraum notwendige Thrombozytenaggregationshemmung zu beachten. Daher sollte bei Patientinnen und Patienten mit hohem Blutungsrisiko, absehbar nicht über 12 Monate durchführbarer dualer Thrombozytenaggregationshemmung oder geplantem operativem Eingriff ein BMS verwendet werden. Es ist also bei reiner Betrachtung der Effektivität der DES, bei Abwägung der Sicherheit jedoch der BMS zu bevorzugen (Levine et al. 2011).

In der NICE-Guideline wird ein DES erst bei einem Gefäßdurchmesser <3mm und einer Gefäßverengung länger als 15 mm empfohlen (NICE 2008).

Auch in einer japanischen Leitlinie aus dem Jahr 2013 werden DES nicht grundsätzlich für alle Patienten, sondern nur in bestimmten Patientengruppen, bei denen in Studien die Effektivität und Sicherheit gezeigt werden konnte, empfohlen (JCS Joint Working Group 2012).

In der Leitlinie der ESC (European Society of Cardiology) aus dem Jahr 2010 wird dagegen die Verwendung von DES standardmäßig bei fast allen klinischen Bedingungen und Läsionsarten empfohlen, bei denen keine Bedenken oder Kontraindikationen für eine verlängerte duale Thrombozytenaggregationshemmung bestehen. (Wijns et al. 2010).

Auch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) empfiehlt in ihrem Positionspapier die bevorzugte Verwendung von DES bei erhöhtem Risiko einer ISR („In-stent restenosis“, In-stentstenose), aber nicht grundsätzlich bei allen Patienten (Scheller et al. 2011).

In der Neufassung der europäischen Leitlinie³³ aus dem Jahr 2014 wird die Empfehlung für die Verwendung von DES sogar nochmals ausgeweitet, indem darin die neuen DES auch noch für weitere Patientengruppen empfohlen werden.

Empfehlungen zur Verwendung von AK-Stents gegenüber der Verwendung von DES oder BMS wurden bei der Recherche der Fachberatung Medizin in den Leitlinien nicht identifiziert.

GKV-SV:

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die Mehrheit der Leitlinien insgesamt empfiehlt, grundsätzlich einen DES einem BMS vorzuziehen, sofern keine Kontraindikationen insbesondere mit Bezug auf die Notwendigkeit einer verlängerten DTAH-Gabe dagegen sprechen.

In der Neufassung der europäischen Leitlinie³⁴ aus dem Jahr 2014 wird die Empfehlung für die Verwendung von DES sogar nochmals ausgeweitet, indem darin DES neuerer Generation auch noch für weitere Patientengruppen empfohlen werden. So heißt es dort: “There is no indication for BMS over new-generation DES, irrespective of patient and lesion subset. Similarly, there is no clear evidence of a difference between DES and BMS in the risk of stent thrombosis following unplanned disruption of DAPT”.

Empfehlungen zur Verwendung von AK-Stents gegenüber der Verwendung von DES oder BMS wurden bei der Recherche der Fachberatung Medizin in den Leitlinien nicht identifiziert. In der neu gefassten europäischen Leitlinie findet der Stent überhaupt keine Erwähnung mehr.

³³ Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2014; 35: 2541-2619

³⁴ Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2014; 35: 2541-2619

B-3.3.1 Informationen aus vorausgehenden Stellungnahmen, Expertenanhörungen und Schriftwechseln des G-BA

Expertengespräch

Am 28.05.2013 fand ein Gespräch der Arbeitsgruppe des G-BA mit Experten statt. Es waren Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) anwesend.

Es wurde von den Experten geschätzt, dass bei ungefähr 5-10% der Patienten (unabhängig vom Restenoserisiko), die für eine Koronarstent-Implantation in Frage kommen, Kontraindikationen für die Verwendung eines DES bestünden. Dem AK-Stent wurde daher von seiten der Vertreter der DGK ein Stellenwert als Therapieoption bei Patienten gesehen, bei denen Einschränkungen bezüglich einer längerfristigen DTAH bestehen. Besonders hervorgehoben wird hier die Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern, die schon mit einer oralen Antikoagulation behandelt werden. Die Vertreter der DEGAM und der DGTHG waren sehr viel zurückhaltender und legten differenziert die bestehenden konservativen und chirurgischen Behandlungsalternativen zur Behandlung mit einem Stent dar.

DKG, KBV, PatV	GKV-SV
<p>Die Wirksamkeit und Sicherheit des AK-Stents sei nach Aussage des Vertreters der DGK in großen Registern³⁵ gezeigt worden.</p> <p>Eine generelle Verwendung des AK-Stents in allen Patientengruppen wird nicht befürwortet. Insbesondere sollte entsprechend der Leitlinienempfehlungen nur dann auf einen DES verzichtet werden, wenn die Einnahme einer 6-monatigen DTAH nicht oder nicht sicher möglich ist, wenn größere Operationen geplant sind oder eine zusätzliche orale Antikoagulation notwendig ist.</p>	<p>Die Wirksamkeit und Sicherheit des AK-Stents sei nach Aussage des Vertreters der DGK in großen Registern³⁶ gezeigt worden.</p> <p>Eine generelle Verwendung des AK-Stents in allen Patientengruppen wird <u>nicht von keinem der Experten</u> befürwortet. Insbesondere sollte entsprechend der Leitlinienempfehlungen nur dann auf einen DES verzichtet werden, wenn die Einnahme einer 6-monatigen DTAH nicht oder nicht sicher möglich ist, wenn größere Operationen geplant sind oder eine zusätzliche orale Antikoagulation notwendig ist.</p>

Bei einem Vergleich zwischen AK-Stent und BMS ist zu berücksichtigen, dass für den BMS die Evidenzlage hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wesentlich besser sei und dieser Stent schon viel länger verwendet würde.

³⁵ Silber S, Damman P, Klomp M, Beijk MA, Grisold M, Ribeiro EE et al. Clinical results after coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent: 12-month outcomes of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry. EuroIntervention 2011; 6(7): 819-825.

~~³⁶ Silber S, Damman P, Klomp M, Beijk MA, Grisold M, Ribeiro EE et al. Clinical results after coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent: 12-month outcomes of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry. EuroIntervention 2011; 6(7): 819-825.~~

DKG, KBV, PatV:**B-3.4 Auswertung der beim G-BA eingegangenen ersten Einschätzungen**

Folgende erste Einschätzungen im Rahmen der Bekanntmachung des Beratungsthemas beim G-BA eingegangen:

Orbus Neich

In der ersten Einschätzung von Orbus Neich werden zunächst verschiedene Therapieverfahren zur Behandlung von Koronargefäßstenosen und geeignete Klassifizierungssystematiken benannt. Es wird außerdem auf das Wirkprinzip des AK-Stents eingegangen und die Zielsetzung bei der Entwicklung verdeutlicht. Es wird angemerkt, für welche Patientengruppe der AK-Stent zum Einsatz kommen könnte: Da bei (relativen) Kontraindikationen für einen DES aktuelle Leitlinien und Positionspapiere noch auf den BMS verweisen, von dem jedoch die recht hohe Restenoserate im Nachbeobachtungszeitraum ein seit Längerem bekanntes Faktum sei, könne der antikörperbeschichtete Stent im Falle dieser relativen Kontraindikationen aufgrund seiner Funktionsweise eine Alternative zu DES und BMS bieten.

Weiterhin werden verschiedene laufende oder bereits publizierte Studien, auch zu ökonomischen Aspekten benannt.

Berufsverband interventioneller Kardiologen

In der ersten Einschätzung des Berufsverbands interventioneller Kardiologen (BIK) nach Veröffentlichung des Beratungsthemas, wird zunächst das Konzept des AK-Stents erklärt. Vor allem Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko (aus verschiedenen Gründen) würden vom AK-Stent profitieren und die Sicherheit des AK-Stents sei in zahlreichen Registerstudien belegt worden. Die TRIAS-HR-Studie sei für die Bewertung der Sicherheit des Stents ungeeignet, da der Stent in dieser Studie bezüglich der Wirksamkeit zum DES geprüft werde, was jedoch nicht dem Konzept des AK-Stents entspräche.

Der AK-Stent wäre also für eine ausreichende Versorgung für Patienten, bei denen ein DES nicht in Betracht kommt, notwendig und zweckmäßig, da es keine Alternative bei diesen Patienten gäbe.

B-3.5 Fazit

Bisher liegen aus dem TRIAS-Studienprogramm nur Ergebnisse der TRIAS-HR vor, die auf die hier betrachteten Patientengruppen nicht übertragbar sind. Ergebnisse der TRIAS-LR, die möglicherweise Erkenntnisse für den vorliegenden Beratungsgegenstand liefern könnten, liegen nicht vor, weil die Studie aus bisher unbekanntem Gründen gestoppt wurde und dem G-BA keine Ergebnisse zur Verfügung gestellt worden sind.

Betrachtet man publizierte Daten, vergleicht die Studie von Boshra et al. 2011³⁷ den AK-Stent mit dem BMS und konnte einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bezüglich des Endpunktes Angina pectoris zeigen. Dieser Studie wird jedoch im IQWiG-Bericht (Rapid Report) ein hohes Verzerrungspotenzial bescheinigt. In der Studie von Wojakowski et al.³⁸ zeigte sich bei der Verwendung des AK-Stents gegenüber dem BMS (bei allerdings einjähriger dualer Thrombozytenaggregationshemmung, wie sie bei akutem Koronarsyndrom in den Leitlinien empfohlen wird) nach 6 Monaten ein geringeres Restenoserisiko als beim BMS.

³⁷ Boshra H, Abdel Hady Y, El-Naggar W et al. Comparison between endothelial progenitor cell capture and bare metal stents in coronary artery disease patients at high risk for in-stent restenosis and thrombosis. Heart Mirror Journal 2011; 5(2): 341-348

³⁸ Wojakowski et al. 2013: Circulating endothelial progenitor cells are inversely correlated with in-stent restenosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with EPC-capture stents (JACK-EPC trial), Minerva Cardiologia. 2013 Jun; 61(3):301-11

Auch auf niedrigerem Evidenzniveau gibt es durchaus Anhaltspunkte dafür, dass dieser Stent für Patienten, für die ein DES nicht in Betracht kommt eine sichere und effektive Therapie darstellt und auch bei Patienten mit hohem Restenoserisiko durch eine verkürzte DTAH (<15 Tage)³⁹ keine Nachteile entstehen.

Von Fachexperten, wird der AK-Stent als notwendige Therapieoption für genau diese Patientengruppen, bei denen der DES auf Grund notwendiger langer DTAH nicht in Betracht kommt und bei denen gleichzeitig ein hohes Restenoserisiko vorliegt, so dass kein BMS verwendet werden kann, angesehen.

GKV-SV:

Stellungnahmen und Anhörungen

Im Frühjahr 2013 hat der G-BA im Rahmen einer Beschlussfassung zum AK-Stent das Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Fachgesellschaften DGK und DGTHG haben im Wesentlichen die Positionen des Expertengesprächs vertreten. Da das Stellungnahmeverfahren mittelbar Einfluss auf die hier gegenständliche Methodenbewertung hat, ist es dieser zusammenfassenden Dokumentation als Anlage beigefügt.

Schriftwechsel mit dem Hersteller und der TRIAS-Studiengruppe

Im Nachgang zur Anhörung am 28.05.2014 wurde OrbusNeich Medical schriftlich gebeten, innerhalb einer Frist von 14 Tagen die in der Anhörung angeführten aktuellen Ergebnisse der TRIAS-Pilotstudie zu übersenden. [Der G-BA ist gemäß 2. Kapitel § 10 Verfo G-BA gehalten, die Aussagekraft der vorgelegten Unterlagen zu prüfen. Im Einklang mit allgemein anerkannten Empfehlungen sind die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Unterlagen, die Konsistenz der Ergebnisse und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext zu bewerten. Unveröffentlichte Studien bzw. Studienergebnisse können nur vom G-BA berücksichtigt werden, wenn diese im Rahmen der Zusammenfassenden Dokumentation über das Beratungsverfahren veröffentlicht werden können.]

Mit Schreiben vom 21.06.2014 übersendete OrbusNeich Medical ein Preview des für den ESC 2014 akzeptierten Abstracts zu den 5-Jahresergebnissen der TRIAS (HR) Pilotstudie (Abstract 89969)

Eine Vollpublikation der im Abstract dargestellten Studienergebnisse oder eine differenzierte Darstellung der Studiendaten wurde dem G-BA allerdings bis zum 08.10.2015 nicht zur Verfügung gestellt. Es blieb auch offen, wann die im Anhörungsverfahren erwähnten weiteren relevanten Studiendaten dem G-BA zur Verfügung gestellt werden können.

Der G-BA hat in Folge der angekündigten Studiendaten die Beschlussfassung um mehr als 15 Monate zurückgestellt und in dieser Zeit mehrfach Kontakt mit dem Hersteller Orbus Neich Medical und der TRIAS-Studiengruppe aufgenommen, um entsprechende Datenauswertungen zu erhalten. Diese sind jedoch nicht zur Verfügung gestellt worden.

³⁹ Cassese S, Galasso G, Sciahbasi A et al. Antiplatelet therapy after Genous EPC-capturing coronary stent implantation: The ARGENTO Study: a prospective, multicenter registry. Int J Cardiol 2013;167:757-61.

B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

B-4.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Die Koronare Herzkrankheit ist eine der häufigsten klinischen Manifestationen der Atherosklerose und Atherothrombose. Grundsätzlich ist hier zwischen einer chronischen KHK und dem akuten Koronarsyndrom zu unterscheiden. Letzteres fasst die unmittelbar lebensbedrohlichen Phasen der KHK zusammen: Instabile Angina, akuter Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod.

Das statistische Bundesamt erfasste im Jahr 2010 diese beiden zentralen Erscheinungsformen der koronaren Herzkrankheit als häufigste Todesursachen: chronisch ischämische Herzkrankheit (8,5 % der gemeldeten Todesfälle), gefolgt vom akuten Myokardinfarkt (6,5 % der gemeldeten Todesfälle). Die medizinische Relevanz der Erkrankung ist daher sehr hoch.

B-4.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung

Die Entstehung einer Atherosklerose ist ein in Stadien ablaufender, schleichender und fortschreitender Prozess, der über viele Jahre bis Jahrzehnte andauert. Zahlreiche Risikofaktoren begünstigen die Entstehung der Atherosklerose, insbesondere Rauchen, Bewegungsarmut, Fehlernährung, Diabetes, Bluthochdruck oder Störungen des Lipidstoffwechsels.

Demzufolge lässt sich der Spontanverlauf der Atherosklerose durch entsprechendes Risikomanagement, u. a. durch Änderungen des Lebensstils, beeinflussen. Bei einer manifestierten koronaren Herzerkrankung wird stadienabhängig eine der genannten Therapieoptionen notwendig.

Wesentliche Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind laut Nationaler Versorgungsleitlinie eine Steigerung der Lebensqualität durch Verminderung der Häufigkeit einer Angina pectoris sowie der damit einhergehenden Beschwerden, eine Verhinderung der klinischen Manifestationen wie Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz, sowie die Reduktion der genannten Sterblichkeit.

B-4.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen unter Berücksichtigung spezieller Patientengruppen

Betrachtet man die Erkenntnislage nach der TRIAS-HR-Studie und die Empfehlungen der Fachwelt, sollten Patienten mit Indikation zur Stentanlage, die keine Kontraindikationen für eine längere duale Thrombozytenaggregationshemmung aufweisen, einen DES bekommen, da dieser im Vergleich zu BMS eine niedrigere Restenoserate aufweist. Dies wurde auch im Sachverständigengespräch am 28.05.2013 im G-BA so gesehen.

DKG, KBV, PatV	GKV-SV
<p>Kann der DES aufgrund von Kontraindikationen, vor allem für eine längerfristige DTAH, nicht verwendet werden und besteht seitens des Patienten kein erhöhtes Restenoserisiko (gemäß den oben erwähnten ACC/AHA- bzw. SCAI-Kriterien oder einer vergleichbaren Definition), kann der in der Fachwelt in Bezug auf Stentthrombosen als sicher angesehene BMS verwendet werden, da für diesen Stent viele Ergebnisse aus langjährigen Anwendungen vorliegen und auch nur eine relative kurze DTAH-Dauer von 4 Wochen notwendig ist.</p> <p>Mit der Frage, ob der AK-Stent hier eine Alternative zum BMS sein könnte, hat sich das TRIAS-Studienprogramm in einem zweiten Studienarm, der TRIAS-LR-Studie (ISRCTN 47701105: TRI-stent Adjudication Study – Low Risk of Restenosis) beschäftigt. In diese Studie wurden Patienten mit niedrigem Risiko für eine Restenose eingeschlossen und der Einsatz des AK-Stents in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte mit einem BMS verglichen⁴⁰. Diese Studie wurde mittlerweile gestoppt und es liegen zum jetzigen Zeitpunkt –trotz Nachfragen bei der Studiengruppe- noch keine Ergebnisse aus dieser Studie vor. Ein bevorzugter Einsatz von AK-Stents gegenüber dem BMS würde sich dann begründen, wenn bei gleich kurzer Erforderlichkeit der DTAH Vorteile bezüglich der Raten von Stentthrombosen, Restenosen oder anderen patientenrelevanten Endpunkten konstatiert werden könnten. Dies konnte bisher nicht auf hohem Evidenzniveau gezeigt werden, so dass bisher kein Nachweis für die Wirksamkeit des AK-Stents sowohl im Vergleich zum BMS als auch zum DES vorliegt. Die Rechtfertigung für den Einsatz der AK-Stents erschließt sich hier also bisher weder zweifelsfrei aufgrund der Evidenzlage, noch aus der medizinischen Notwendigkeit heraus, da mit dem BMS nach heutigem Erkenntnisstand für diese Patienten mit niedrigem Restenoserisiko eine gute bzw. vergleichbare Alternativmethode zur</p>	<p>Kann der DES aufgrund von Kontraindikationen, vor allem für eine längerfristige DTAH, nicht verwendet werden und besteht seitens des Patienten kein <u>erhöhtesein</u> <u>niedriges Restenoserisiko</u> (gemäß den oben erwähnten ACC/AHA- bzw. SCAI-Kriterien oder einer vergleichbaren Definition), kann der in der Fachwelt in Bezug auf Stentthrombosen als sicher angesehene BMS verwendet werden, da für diesen Stent viele Ergebnisse aus langjährigen Anwendungen vorliegen und auch nur eine relative kurze DTAH-Dauer von 4 Wochen notwendig ist.</p> <p>Mit der Frage, ob der AK-Stent hier eine Alternative zum BMS sein könnte, hat sich das TRIAS-Studienprogramm in einem zweiten Studienarm, der TRIAS-LR-Studie (ISRCTN 47701105: TRI-stent Adjudication Study – Low Risk of Restenosis) beschäftigt. In diese Studie wurden Patienten mit niedrigem Risiko für eine Restenose eingeschlossen und der Einsatz des AK-Stents in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte mit einem BMS verglichen⁴⁴. Diese Studie wurde mittlerweile gestoppt und <u>es liegen zum jetzigen Zeitpunkt –dem G-BA wurden</u> trotz Nachfragen bei der Studiengruppe- noch keine Ergebnisse aus dieser Studie <u>vorgelegt, obwohl laut Aussagen des Herstellers die Einjahresdaten im März 2015 hätten vorliegen können</u>. Ein bevorzugter Einsatz von AK-Stents gegenüber dem BMS würde sich <u>allenfalls</u> dann begründen, wenn bei gleich kurzer Erforderlichkeit der DTAH Vorteile bezüglich der Raten von Stentthrombosen, Restenosen oder anderen patientenrelevanten Endpunkten konstatiert werden könnten. Dies konnte bisher nicht <u>auf hohem Evidenzniveau in ausreichendem Maße</u> gezeigt werden, so dass bisher kein Nachweis für die Wirksamkeit des AK-Stents sowohl im Vergleich zum BMS als auch zum DES vorliegt. <u>Die Rechtfertigung für den Einsatz der AK-Stents erschließt sich hier also bisher weder zweifelsfrei aufgrund der Evidenzlage, noch aus der</u></p>

⁴⁰ Klomp M, Beij M, Veroiden N et al. Design and rationale of the TRI-stent Adjudication Study (TRIAS) Program. Am Heart J 2009; 158: 527-532

⁴⁴ ~~Klomp M, Beij M, Veroiden N et al. Design and rationale of the TRI-stent Adjudication Study (TRIAS) Program. Am Heart J 2009; 158: 527-532~~

Verfügung steht.	medizinischen Notwendigkeit heraus <u>Es gibt somit derzeit keine Anforderlichkeit für den AK-Stent in diesem Behandlungskontext</u> , da mit dem BMS nach heutigem Erkenntnisstand für diese Patienten mit niedrigem Restenoserisiko eine gute bzw. vergleichbare Alternativmethode zur Verfügung steht.
------------------	--

DKG, KBV, PatV:

Anders einzuschätzen ist die Situation bei der Betrachtung der Patientengruppe, die ein **hohes Restenoserisiko** aufweist, bei der aber aufgrund von (relativen) Kontraindikationen bezüglich einer längeren dualen Thrombozytenaggregationshemmung der DES nicht in Betracht kommt. Für diese Patientengruppe existiert mit dem BMS keine gute Behandlungsalternative, da man dieser Patientengruppe keinen Stent implantieren möchte, der mit einem hohem Restenoserisiko behaftet ist. Hier ist die Notwendigkeit einer Behandlungsalternative gegeben.

(Relative) Kontraindikationen für eine (längere) duale Thrombozytenaggregationshemmung, und damit das Einsetzen eines DES, können z. B. bei folgenden Konstellationen bestehen:

- Patienten, die eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder oralen nicht-Vitamin-K-Antagonisten erhalten (und ein hohes Blutungsrisiko haben, HAS-BLED score ≥ 3)
- Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko anderer Ursache haben
- Patienten, bei denen eine unaufschiebbare Operation in der nächsten Zeit geplant ist
- Patienten mit schwierig zu erhebende Anamnese, v.a. bei schwerer akuter Erkrankung
- Patienten mit zu erwartender schlechter Compliance hinsichtlich der DTAH
- Patienten mit multiplen Komorbiditäten und Polypharmazie.

Auch unter Experten wird hier der mögliche Einsatz eines AK-Stents als Therapieoption gesehen. Der Berufsverband interventioneller Kardiologen stellt zum Beispiel in seiner ersten Einschätzung zur Bekanntmachung des Beratungsthemas fest, „dass vor allem Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko [profitieren]: dieses kann sich aus einer Grunderkrankung (z. B. gastrointestinale Erkrankungen) oder aufgrund einer notwendigen Dauer-Antikoagulation (z.B. Vorhofflimmern) ergeben. Ferner ist der AK-Stent entscheidend bei demnächst geplanten, nicht aufschiebbaren Operationen.“ Der Hersteller Orbus Neich argumentiert in seiner Stellungnahme ähnlich.

Der AK-Stent kann bei dieser Patientengruppe als Alternative zum BMS wegen der Notwendigkeit einer ebenso kurzen DTAH und möglicherweise besseren Ergebnissen insbesondere in Bezug auf Restenosen zur Anwendung kommen. Hierzu gibt es auch in kleineren Studien Anhaltspunkte für Vorteile des AK-Stents gegenüber dem BMS, z.B. beim Endpunkt Angina pectoris⁴².

Es bedarf unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkenntnisse zum AK-Stent und der besonderen Patientensituation in diesen Fällen aber in jedem Falle einer besonderen Nutzen-Risiko-Abwägung.

⁴² Boshra H, Abdel Hady Y, El-Naggar W et al. Comparison between endothelial progenitor cell capture and bare metal stents in coronary artery disease patients at high risk for in-stent restenosis and thrombosis. Heart Mirror Journal 2011; 5(2): 341-348

GKV-SV:

Für Patientinnen und Patienten mit **hohem Restenoserisiko**, für die ein DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, stellt sich die Behandlungssituation wie folgt dar: Liegen relative Kontraindikationen zum Einsatz eines DES vor, so ist über die Notwendigkeit einer Revaskularisation im Hinblick auf die spezifische Ausprägung dieser relativen Kontraindikationen bzw. weitere, patientenseitig relevante Faktoren zu entscheiden (z. B. Dringlichkeit eines operativen Eingriffs, Einschätzung der erwarteten Therapieadhärenz in Bezug auf die DTAH). In den aktuellen Leitlinienempfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der europäischen Gesellschaft für Herz-Thorax-Chirurgie wird dargelegt, dass es - unabhängig von Merkmalen der Patientinnen und Patienten oder von Läsionsausprägungen – keine Subgruppen gebe, in denen ein BMS einem DES der neuen Generation vorzuziehen sei. Es gebe ferner keine klare Evidenz für einen Unterschied zwischen DES der neuen Generation und BMS hinsichtlich eines Risikos für Stentthrombosen aufgrund eines ungeplanten Abbruchs der DTAH. Dennoch ist davon auszugehen, dass im aktuellen Versorgungsgeschehen in bestimmten Fällen auch Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko mit einem BMS behandelt werden, wenn die Notwendigkeit besteht, die Dauer der DTAH-Gabe zu verkürzen. Dies gilt insbesondere für Anwendungsfälle, in denen zwar eine mindestens 6-monatige DTAH als nicht durchführbar erscheint, eine wesentlich kürzere DTAH jedoch möglich ist. Generell gilt eine 4-wöchige DTAH-Gabe bei BMS als angemessen, in bestimmten Fällen (elektiver Eingriff, erhöhtes Blutungsrisiko) wird jedoch auch eine lediglich 2-wöchige DTAH für möglich gehalten⁴³. Entsprechende Empfehlungen wurden auch im Rahmen der ergänzenden Literatur- und Leitlinienrecherche der Fachberatung Medizin des G-BA gefunden.

Zusätzlich sollte erwogen werden, ob alternativ zur Stenteinlage andere therapeutische Verfahren (wie z. B. alleinige Ballondilatation oder koronare Bypass-Chirurgie) zur Anwendung kommen können.

Zur Frage, welchen Stellenwert der Einsatz eines AK-Stents bei Patienten mit relativen Kontraindikationen für die Anwendung eines DES haben könnte, hat die Fachberatung Medizin des G-BA ebenfalls eine ergänzende Literatur- und Leitlinienrecherche durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass lediglich Ergebnisse aus Beobachtungsstudien zum Einsatz des AK-Stents mit sehr kurzer DTAH-Dauer bei Patienten vorliegen, bei denen ein DES aufgrund medizinischer Gründe nicht indiziert ist. Aus diesen Studienergebnissen lässt sich kein Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen nachweisen. Zwar hat bereits das IQWiG in seinem Rapid Report auch die Ergebnisse einer randomisierten Studie einbezogen, in der bei Patienten mit hohem Restenoserisiko die Anwendung von AK-Stents mit BMS verglichen wurde⁴⁴, diese Studie muss jedoch laut Bewertung des IQWiG „aufgrund gleich mehrerer methodischer Probleme als vermutlich grob mangelhaft bewertet werden“⁴⁵.

Der AK-Stent besitzt in dieser Patientengruppe auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Dieses könnte dann vorliegen, wenn Studien geringer Ergebnissicherheit Ergebnisse für den AK-Stent aufwiesen, die wesentlich besser sind als sie von einer der genannten, relevanten Therapiealternativen erwartet werden können. Solche

⁴³ 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2011;124:e574-e651; Gawaz M, Geisler T. Update orale Plättchenhemmer. Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 2012 • 6:195-209.

⁴⁴ Boshra H, Abdel Hady Y, El-Naggar W et al. Comparison between endothelial progenitor cell capture and bare metal stents in coronary artery disease patients at high risk for in-stent restenosis and thrombosis. *Heart Mirror Journal* 2011; 5(2): 341-348.

⁴⁵ IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, Rapid Report zu Auftrag N12-01, Version 1.1 vom 7.9.2012, S. 50.

Ergebnisse liegen jedoch nicht vor. Es könnte auch dann das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative vorliegen, wenn aufgrund der Ergebnisse der TRIAS-LR-Studie für den AK-Stent gegenüber BMS bei gleich kurzer Erforderlichkeit der DTAH Vorteile bezüglich der Raten von Stentthrombosen, Restenosen oder anderen patientenrelevanten Endpunkten konstatiert werden könnten. Solche Ergebnisse könnten zumindest die Erwartung stützen, dass auch für Patienten mit hohem Restenoserisiko, für die ein DES nicht in Betracht kommt, ähnliche Resultate möglich sind. Dies konnte bisher nicht gezeigt werden, so dass bisher kein Nachweis für die Wirksamkeit des AK-Stents im Vergleich zum BMS vorliegt (s. o.). Es liegen somit in keiner Patientengruppe Ergebnisse vor, die ein Potenzial erkennen lassen und eine Studie zum Nachweis eines Potenzials rechtfertigen könnten, in der bei Patienten mit hohem Restenoserisiko und relativer Kontraindikation für einen DES, aber gleichzeitiger Möglichkeit einer vierwöchigen DTAH-Einnahme, der Einsatz von AK-Stents mit der Einlage von BMS verglichen wird. Eine solche Studie erscheint angesichts der gegenwärtig vorliegenden Ergebnisse nicht durchführbar. Zusammenfassend stellt der G-BA daher fest, dass auch in dieser Patientengruppe der Einsatz von AK-Stents als therapeutische Alternative nicht erforderlich und sein Einsatz nicht zu rechtfertigen ist.

B-5 Bewertung des Potenzials

Ergibt die Überprüfung einer Untersuchungs- und Behandlungsmethode, dass der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist, ist nach § 137c Abs. 1 SGB V bei der Bewertung der Methode auch zu prüfen, ob die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.

Ein Potenzial als erforderliche Behandlungsalternative kann sich etwa dadurch ergeben, dass die Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 VerfO ergibt sich das Potenzial einer Erprobung insbesondere dann, wenn zumindest so aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, dass auf dieser Grundlage eine Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

DKG, KBV, PatV:

B-5.1 Bewertung der Unwirksamkeit und/oder Schädlichkeit

Mit G-BA-Beschluss vom 21.03.2013 stellte der Gemeinsame Bundesausschuss fest, dass Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit des AK-Stents zur Behandlung von Patienten mit Koronargefäßstenosen, die ein hohes Restenoserisiko aufweisen und bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, nicht gegeben ist. Außerdem wurde festgestellt, dass der AK-Stent bei diesem Patientenkollektiv auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt.

Die nun vorliegende Bewertung soll beleuchten, ob der AK-Stent eine mögliche Behandlungsoption sein kann bei Patienten, für die ein DES nicht in Betracht kommt.

Der Frage, ob der Stent in Patientengruppe mit niedrigem Restenoserisiko möglicherweise als Alternative zum BMS angesehen werden kann, ist die TRIAS-LR-Studie nachgegangen. Diese hat Patienten, bei denen der BMS empfohlen werden kann, randomisiert mit einem BMS oder einem AK-Stent behandelt. Diese Studie wurde aus bisher unbekanntem Gründen gestoppt und die Daten wurden bisher –trotz Nachfragen des G-BAs bei der Studiengruppe- nicht zur Verfügung gestellt. Daher liegen zum jetzigen Zeitpunkt weder Daten zur Wirksamkeit noch zu einem möglichen Schaden des AK-Stents in dieser Patientengruppe vor.

B-5.2 Möglicher Ersatz einer aufwändigeren oder invasiveren Methode

Gegenüber alternativ einzusetzenden Stents stellt die Anlage eines AK-Stents keine weniger aufwändige Methode dar. Die postulierte Notwendigkeit einer kürzeren DTAH (1 bis 4 Wochen) im Vergleich zur längeren DTAH nach Einsatz von BMS (mind. 4 Wochen) oder DES (6-12 Monate) und die damit verbundene Minimierung des Blutungsrisikos konnte in der Gruppe der Patienten mit niedrigem Restenoserisiko bisher nicht gezeigt werden.

B-5.3 Möglicher Einsatz für spezielle Patienten(-sub)gruppen

Für die Patienten mit **niedrigem Restenoserisiko** ist aufgrund der vorhandenen Stentalternativen (wenn möglich DES, ansonsten BMS) keine spezielle Subgruppe verifizierbar, für die der Einsatz eines AK-Stents Vorteile bringen könnte.

Bei der Patientengruppe, die ein **hohes Restenoserisiko** aufweist, bei der aber aufgrund von (relativen) Kontraindikationen bezüglich einer längeren dualen Thrombozytenaggregationshemmung der DES nicht in Betracht kommt, ist aufgrund des postulierten Wirkmechanismus des AK-Stents und mangels adäquater Behandlungsalternativen die Notwendigkeit einer Behandlungsalternative gegeben. Die fehlende Behandlungsalternative begründet sich auch darin, dass aufgrund des hohen Restenoserisikos der BMS in dieser Patientengruppe nicht uneingeschränkt empfohlen werden kann.

Auch unter Experten wird für diese Patientengruppe der mögliche Einsatz eines AK-Stents als Therapieoption gesehen. Der AK-Stent könnte bei dieser Patientengruppe als Alternative zum BMS wegen der Notwendigkeit einer ebenso kurzen oder kürzeren DTAH und möglicherweise besseren Ergebnissen insbesondere in Bezug auf Restenosen zur Anwendung kommen. Hierzu gibt es auch in kleineren Studien Anhaltspunkte für Vorteile des AK-Stents gegenüber dem BMS, z.B. beim Endpunkt Angina pectoris (Boshra et al. 2011).

Bei den beschriebenen Patientengruppen handelt es sich um ein kleines und heterogenes Patientenkollektiv, da u. a. die (relativen) Kontraindikationen für die Thrombozytenaggregationshemmung sehr unterschiedlich sein können. So kann zum Beispiel eine bereits bestehende Antikoagulation wegen anderer Erkrankungen, z.B. Vorhofflimmern, ein Grund gegen die beim DES notwendige duale Thrombozytenaggregationshemmung sein. Außerdem können Patienteneigenschaften (z.B. schlechte Compliance) oder nicht aufschiebbar Operationen der Durchführung einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung und damit der Verwendung eines DES entgegenstehen.

B-5.4 Erwartung weniger Nebenwirkungen

Die Methode verspricht bei ihrem Einsatz bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko keine geringeren Nebenwirkungen in Bezug auf die Vergleichstherapie BMS. Bei Patienten mit hohem Restenoserisiko bestehen aufgrund der kürzeren Notwendigkeit einer begleitenden DTAH-Gabe Vorteile.

B-5.5 Erwartung in sonstiger Weise effektivere Behandlung

Die Methode lässt bei ihrem Einsatz bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko auch keine in sonstiger Weise effektivere Behandlung erwarten.

B-5.6 Abschließende Beurteilung des Potenzials

Der Einsatz des AK-Stents bei **Patienten mit niedrigem Restenoserisiko**, bei denen der Einsatz des DES nicht in Betracht kommt, besitzt nicht das Potenzial einer Behandlungsalternative, da mit der vorhandenen Alternative BMS eine etablierte Behandlungsmethode zur Verfügung steht und außerdem die Frage, ob der Stent in dieser Gruppe möglicherweise als Alternative zum BMS anzusehen ist, bisher – trotz der randomisiert durchgeführten TRIAS-LR-Studie - bisher nicht beantwortet werden konnte. Die TRIAS-LR-Studie wurde aber aus bisher unbekanntem Gründen gestoppt und die Daten wurden bisher – trotz mehrfachen Nachfragen des G-BAs bei der Studiengruppe - nicht zur Verfügung gestellt. Daher liegen zum jetzigen Zeitpunkt weder Daten zur Wirksamkeit noch zu einem möglichen Schaden des AK-Stents in dieser Patientengruppe vor. Eine sichere Aussage hierzu kann erst getroffen werden, wenn die Ergebnisse der TRIAS-LR-Studie zur Verfügung stehen. Bis zu diesem Zeitpunkt sieht der G-BA keine Notwendigkeit und Grundlage, auch im Hinblick auf verfügbare Alternativmethoden (Verwendung eines BMS) und der bereits durchgeführten Studie (TRIAS-LR), die Evidenzlücke mit eigenen Mitteln zu schließen.

Bei Patienten, bei denen der DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt und zusätzlich aufgrund eines **hohen Restenoserisikos** der BMS nicht empfohlen werden kann, kann der AK-Stent als Alternative zum BMS wegen der Notwendigkeit einer ebenso kurzen oder kürzeren DTAH und teilweise besseren Ergebnissen insbesondere in Bezug auf Restenosen oder andere Endpunkte, wie z.B. Angina pectoris-Beschwerden⁴⁶ zur Anwendung kommen. Allerdings handelt es sich bei den beschriebenen Patientengruppen um ein kleines und heterogenes Patientenkollektiv, da u. a. die (relativen) Kontraindikationen für die Thrombozytenaggregationshemmung sehr unterschiedlich sein können. Aus diesen Gründen ist es überaus schwierig, eine genau auf dieses Patientenkollektiv fokussierte Studie mit adäquaten patientenrelevanten Endpunkten zu planen und in der Praxis durchzuführen.,

Daher ist in der genannten Patientengruppe die Forderung nach Studienergebnissen auf höchstem Evidenzniveau als nicht sachgemäß zu bewerten. Für diese Patienten wird auf Grund des Vorliegens der Ergebnisse der Boshra-Studie und anderer Studien auf niedrigerem Evidenzniveau (Beobachtungs- und Registerstudien: siehe Kapitel B-3.1) nicht nur von einem Potenzial sondern von einem Nutzen des AK-Stents in dieser speziellen Patientengruppe ausgegangen. Vorliegende Aussagen von Fachexperten, die den AK-Stent insbesondere für diese Patientengruppe als Therapieoption ansehen, unterstützen diese Auffassung.

GKV-SV:

B-5.1 Potenzial des AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES aufgrund von relativen Kontraindikationen nicht in Betracht kommt

Für die Patienten mit niedrigem Restenoserisiko ist aufgrund der vorhandenen Stentalternativen (insbesondere BMS) keine spezielle Subgruppe darstellbar, für die der Einsatz eines AK-Stents Vorteile bringen könnte. Der AK-Stent bietet hier kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative

B-5.2 Potenzial des AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES aufgrund von relativen Kontraindikationen nicht in Betracht kommt

Liegen relative Kontraindikationen zum Einsatz eines DES vor, so ist über die Notwendigkeit einer Revaskularisation im Hinblick auf die spezifische Ausprägung dieser relativen Kontraindikationen bzw. weitere, patientenseitig relevante Faktoren zu entscheiden (z. B. Dringlichkeit eines operativen Eingriffs, Einschätzung der erwarteten Therapieadhärenz in Bezug auf die DTAH). Auch wenn spezifische Hinweise fehlen, welche alternative Vorgehensweise in diesen Fällen zu wählen wäre, kann doch davon ausgegangen werden, dass BMS zumindest für Teile der Patientinnen- bzw. Patientengruppen mit relativen DES-Kontraindikationen eine Therapiealternative bzw. Methode der Revaskularisation darstellen. Dies gilt insbesondere für Anwendungsfälle, in denen zwar eine mindestens 6-monatige DTAH als nicht durchführbar erscheint, eine wesentlich kürzere DTAH jedoch möglich ist. Generell gilt eine 4-wöchige DTAH-Gabe bei BMS als angemessen, in bestimmten Fällen (elektiver Eingriff, erhöhtes Blutungsrisiko) wird jedoch auch eine lediglich 2-wöchige DTAH für möglich gehalten.

⁴⁶ Boshra H, Abdel Hady Y, El-Naggar W et al. Comparison between endothelial progenitor cell capture and bare metal stents in coronary artery disease patients at high risk for in-stent restenosis and thrombosis. Heart Mirror Journal 2011; 5(2): 341-348

Entsprechende Empfehlungen wurden auch im Rahmen der ergänzenden Literatur- und Leitlinienrecherche der Fachberatung Medizin des G-BA gefunden.

Zusätzlich sollte in der Praxis erwogen werden, ob alternativ zur Stenteinlage andere therapeutische Verfahren (wie z. B. alleinige Ballondilatation oder koronare Bypass-Chirurgie) zur Anwendung kommen können.

Zur Frage, welchen Stellenwert der Einsatz eines AK-Stents bei Patienten mit relativen Kontraindikationen für die Anwendung eines DES hat, hat die Fachberatung Medizin des G-BA eine ergänzende Literatur- und Leitlinienrecherche durchgeführt. Diese kommt zu dem Ergebnis, dass lediglich Ergebnisse aus Beobachtungsstudien zum Einsatz des AK-Stents mit sehr kurzer DTAH-Dauer bei Patienten vorliegen, bei denen ein DES aufgrund medizinischer Gründe nicht indiziert ist. Ein auf die Ergebnisse dieser Studien begründetes Potenzial wäre ggf. anzunehmen, wenn deren Ergebnisse erwarten ließen, dass sich mit dem AK-Stent klinisch relevante Restenosen vermieden werden könnten oder bei gleichbleibenden Ereignisraten die Gabe von DTAH sicher verkürzt werden könnte.

Letzteres scheint insbesondere aufgrund der Auswertung des eHealing-Registers fragwürdig, denn dort war nach 30 Tagen erst bei 6,3 % der Patienten die DTAH-Gabe beendet. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass 93,7 % der Patienten des Registers, trotz Behandlung mit einem AK-Stent über den 30. Tag hinaus die Einnahme einer DTAH fortsetzen mussten. Nach sechs Monaten erhielten immer noch knapp 54 % der Patienten eine DTAH.

Auch in Bezug auf die mögliche Reduktion klinisch relevante Restenosen zeigt die kritische Bewertung der Studien von Boshra et al. und Wojakowski et al., dass auch diese ein Potenzial der Methode nicht begründen können. Im Bezug auf die Studie von Boshra et al. sind hierfür insbesondere eklatante methodische Mängel verantwortlich. Die Ergebnisse von Wojakowski et al. beziehen sich nicht auf klinisch relevante Stenosen. Im vorliegenden Fall sind scheinbar günstige Ergebnisse von Wojakowski et al. nicht potenzialbegründend, da sie lediglich auf Surrogatparameter beruhen, wobei bereits – allerdings eben eine mögliche Überlegenheit der AK-Stents nicht bestätigenden – Ergebnisse zu klinisch relevanten Stenosen vorliegen.

Die einzige Studie, die hier noch einen Hinweis auf den Stellenwert und das Potenzial des AK-Stents gegenüber BMS liefern könnte, ist die aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten vorzeitig abgebrochene TRIAS-LR-Studie. Dem G-BA wurden auf Nachfrage keine Daten aus dieser Studie zur Verfügung gestellt, obwohl Informationen, die dem G-BA im Laufe des mehrjährigen Beratungsverfahrens zugegangen sind nahelegen, dass der Rekrutierungsstand bei Abbruch der Studie bereits im Sommer 2013 erreicht war. Es wurden auch bei den einschlägigen Kongressen keine Auswertungen der TRIAS-LR-Studie vorgestellt, sodass der G-BA davon ausgehen muss, dass das Studienziel, nämlich der Nachweis einer Überlegenheit des AK-Stents gegenüber BMS in der Gruppe von Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, nicht erreicht hat.

Somit gibt es keine belastbaren wissenschaftlichen Daten, die annehmen lassen, dass der AK-Stent in der Hochrisikogruppe bei gleichzeitiger Gabe einer DTAH über maximal 30 Tage bessere Behandlungsergebnisse liefern könnte als BMS. Aus diesem Grunde erscheint eine Erprobung des AK-Stents im Vergleich zum BMS in dieser Patientengruppe nicht durchführbar. Somit besitzt der AK-Stent auch für die Behandlung von Patienten mit einem hohen Restenoserisiko nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

B-6 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

DKG, KBV, PatV:

Angesichts der dargestellten Ergebnisse stellt der G-BA fest, dass der AK-Stent in der Patientengruppe mit niedrigem Restenoserisiko, bei der ein DES nicht in Betracht kommt, keinen Nutzen hat und auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Er ist somit auch nicht für die medizinische Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung erforderlich.

In der Patientengruppe mit hohem Restenoserisiko, bei der ein DES nicht in Betracht kommt, ist von einem Nutzen des AK-Stents auszugehen und es besteht für diese Gruppe die Notwendigkeit einer Behandlungsalternative. Der AK-Stent ist für diese Patientengruppe als mögliche Behandlungsalternative im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung beizubehalten. Der Einsatz bedarf aber aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung.

GKV-SV:

Angesichts der dargestellten Ergebnisse stellt der G-BA fest, dass der AK-Stent in keiner untersuchten Patientengruppe einen Nutzen hat und auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Er ist somit auch nicht für die medizinische Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung erforderlich.

B-7 Anhang

B-7.1 Stellungnahme der Fachberatung Medizin vom 19.12.2013 zu antikörperbeschichteten Stents unabhängig vom Restenoserisiko bzw. wenn ein Drug-eluting-Stent nicht in Frage kommt

B-7.1.1 Sachverhalt

Im Rapid-Report des IQWiG Nr. N12-01 vom 7.9.2012 wurden drei Studien zu antikörperbeschichteten Stents (AKS) bei Patienten mit *hohem* Restenoserisiko in den Studienpool eingeschlossen (Boshra 2011, TRIAS-Pilot 2010, TRIAS-HR 2011). Kriterien für hohes Restenoserisiko in den Studien waren: Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, chronisch okkludierte Koronargefäße, Stenosenlänge ≥ 20 mm oder Gefäßdurchmesser $\leq 2,8$ mm.

Ergänzend zur Beratung des IQWiG-Berichts hat die AG AK Stents

1. eine Literaturrecherche inklusive Auswertung zu antikörperbeschichteten Stents (AKS) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen *unabhängig* vom Restenoserisiko beauftragt, sowohl im Vergleich zu bare-metal Stents (BMS) wie auch zu drug-eluting Stents (DES) angefordert. Zusätzlich sollte eine Leitlinienrecherche erfolgen.

Außerdem sollten

2. Studien zum Einsatz von AKS zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten, für die die Anwendung eines DES nicht in Betracht kommt, recherchiert werden.

Die AG hat die Abt. FBMed am 28. Mai und der UA MB die ergänzende Recherche am 31.10.2013 beauftragt.

B-7.1.2 Vorgehen

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in relevanten Datenbanken (Medline, Embase, BIOSIS Previews, Cochrane-Library) am 15.7.2013 und erneut am 7.11.2013 für den Zeitraum der letzten 10 Jahre. Die Recherchestrategie findet sich im Anhang. Es wurden insgesamt 1.195 potentiell relevante Treffer erzielt. Zusätzlich erfolgte eine Recherche nach Leitlinien rückwirkend bis 2008, die 129 Treffer ergab. In den relevanten Studienregistern wurden 18 potentiell relevante Einträge gefunden.

Nach einem zweistufigen Screening wurden für die 1. Fragestellung keine relevanten publizierten Studien, 7 Leitlinien sowie 4 Studienregistereinträge in die Auswertung eingeschlossen. Für die 2. Fragestellung wurden 62 potentiell relevante Dokumente im Volltext bestellt. Eingeschlossen wurden alle relevanten Publikationen unabhängig vom Studientyp, sofern die Patienten einen AK-Stent aufgrund einer nicht möglichen DES-Implantation erhielten und Daten zur Dauer der DTAH berichtet wurden. Nach Durchsicht der Volltexte wurden 7 Publikationen in die Auswertung eingeschlossen.

B-7.1.3 Ergebnisse

B-7.1.3.1 Literaturrecherche inklusive Leitlinienrecherche zu antikörperbeschichteten Stents (AKS) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen unabhängig vom Restenoserisiko

Für diese Fragestellung standen 7 Leitlinien sowie 4 Studienregistereinträge zur Verfügung. Die bereits im Rapid Report des IQWiG ausgeschlossene randomisierte kontrollierte Studie von Bystron et al. 2010 wurde in dieser Stellungnahme ebenfalls nicht berücksichtigt, weil ausschließlich Patienten mit akutem Herzinfarkt (STEMI) in die Studie eingeschlossen wurden.

In der folgenden Tabelle werden relevante Leitlinienempfehlungen zu DES zitiert. Empfehlungen zu AKS vs. DES oder BMS wurden nicht identifiziert.

B-7.1.3.1.1 Ergebnisse der Leitlinienrecherche

Leitlinie	Empfehlung
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (Bonzel et al. 2008)	<p>„5.3.1 PCI vor größeren nicht kardialen Operationen</p> <p>Wenn die PCI zuerst durchgeführt wird, ist das Verfahren ggf. anzupassen, z. B. durch generellen Verzicht auf DES oder Stents, um die Dauer der Thrombozytenhemmung zu verkürzen. Keinesfalls dürfen Thrombozytenhemmer früh nach einer PCI unkritisch für eine Operation abgesetzt werden (s. auch Kap. 8). Ein erhöhtes Blutungsrisiko stellt für den Patienten u.U. ein geringeres Risiko als eine akute Stentthrombose dar und ist eher einzugehen.“</p>
Japanese Circulation Society (JCS 2013)	<p>“Effectiveness of DES in the Prevention of Restenosis and Decreasing Repeat Revascularization</p> <p>- DES significantly decreases the rates of restenosis (to $\leq 10\%$) and repeat revascularization through local administration of the drugs that inhibit the intimal proliferation. [Class I, Level of Evidence: A]</p> <p>Class I⁴⁷</p> <p>1. A DES should be considered as an alternative to the BMS in subsets of patients in whom trial data demonstrate efficacy and safety. [Level of Evidence: A]</p> <p>Class IIb</p> <p>1. At this point, the effectiveness and safety of DES have not been fully documented in published clinical trials, but the use of DES may be considered if the usefulness is expected from a clinical or an anatomical point of view. [Level of Evidence: C]</p> <p>2. The use of DES may be considered for the treatment of short lesions in large (≥ 3.5 mm) vessels. [Level of Evidence: B].”</p> <p>“Measures for Patients Who Discontinued Antiplatelet Therapy After DES Implantation</p> <p>- Antiplatelet therapy should not be discontinued in the early phase after DES implantation.</p> <p>- Patients planning to undergo surgery should postpone surgery, or should be treated with BMS rather than DES.</p> <p>- Patients should be instructed not to stop antiplatelet therapy without consulting with their physicians.</p> <p>- During surgical or endoscopic procedures, discontinuation of both aspirin and thienopyridines should be avoided whenever possible.</p> <p>- In patients who are planning to undergo surgery with a high risk of bleeding, the duration of discontinuation of both aspirin and thienopyridines should be shortest possible. In the j-Cypher registry, the incidence of stent thrombosis within 1 week after the discontinuation of antiplatelet therapy was low.</p> <p>- Patients may receive intravenous heparin.”</p>

⁴⁷ Classification of Recommendations: Class I: There is evidence and/or general agreement that a given procedure/treatment is useful / effective. Class II: There is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a given procedure / treatment. Class IIa: Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness / efficacy. Class IIb: Usefulness/efficacy is less well established by evidence / opinion. Class III: There is evidence and/or general agreement that the procedure/treatment is not useful / effective, and in some cases may be harmful.

Leitlinie	Empfehlung
<p>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (Levine et al. 2011)</p>	<p>“2.9.7. DAPT Compliance and Stent Thrombosis: Recommendation CLASS III⁴⁸: HARM 1. PCI with coronary stenting (BMS or DES) should not be performed if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with DAPT for the appropriate duration of treatment based on the type of stent implanted (208–211). (Level of Evidence: B⁴⁹)”</p> <p>“5.2.4. Revascularization Before Noncardiac Surgery: Recommendations CLASS IIa 1. For patients who require PCI and are scheduled for elective noncardiac surgery in the subsequent 12 months, a strategy of balloon angioplasty, or BMS implantation followed by 4 to 6 weeks of DAPT, is reasonable (442–448). (Level of Evidence: B) 2. For patients with DES who must undergo urgent surgical procedures that mandate the discontinuation of DAPT, it is reasonable to continue aspirin if possible and restart the P2Y12 inhibitor as soon as possible in the immediate postoperative period (444). (Level of Evidence: C)”</p> <p>“5.3. Coronary Stents: Recommendations CLASS I 1. Before implantation of DES, the interventional cardiologist should discuss with the patient the need for and duration of DAPT and the ability of the patient to comply with and tolerate DAPT (212). (Level of Evidence: C) 2. DES are useful as an alternative to BMS to reduce the risk of restenosis in cases in which the risk of restenosis is increased and the patient is likely to be able to tolerate and comply with prolonged DAPT (Level of Evidence: A for elective PCI [453,453a,454–456]; Level of Evidence: C for UA/NSTEMI (453); Level of Evidence: A for STEMI [453,456–459]). 3. Balloon angioplasty or BMS should be used in patients with high bleeding risk, inability to comply with 12 months of DAPT, or anticipated invasive or surgical procedures within the next 12 months, during which time DAPT may be interrupted (208,460–462). (Level of Evidence: B) CLASS III: HARM 1. PCI with coronary stenting should not be performed if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with DAPT (208–211). (Level of Evidence: B) 2. DES should not be implanted if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with prolonged DAPT or this cannot be determined before stent implantation (208,460–462). (Level of Evidence: B)”</p>

⁴⁸ Class I: benefit>>>risk; Class IIa: benefit>>risk; Class IIb: benefit>risk; Class III: no benefit or harm

⁴⁹ Level A: Multiple populations evaluated. Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses; Level B: Limited populations evaluated. Data derived from a single randomized clinical trial or nonrandomized studies; Level C: Very limited populations evaluated. Only consensus opinion of experts, case studies or standard of care.

Leitlinie	Empfehlung				
	<p>Table 11. Clinical Situations Associated With DES or BMS Selection Preference</p> <table border="1" data-bbox="445 327 1337 725"> <thead> <tr> <th data-bbox="445 327 924 405">DES Generally Preferred Over BMS (Efficacy Considerations)</th> <th data-bbox="924 327 1337 405">BMS Preferred Over DES (Safety Considerations)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="445 405 924 725"> <ul style="list-style-type: none"> • Left main disease • Small vessels • In-stent restenosis • Bifurcations • Diabetes • Long lesions • Multiple lesions • Saphenous vein grafts </td> <td data-bbox="924 405 1337 725"> <ul style="list-style-type: none"> • Unable to tolerate or comply with DAPT • Anticipated surgery requiring discontinuation of DAPT within 12 mo • High risk of bleeding </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="445 748 1337 804">BMS indicates bare-metal stent(s); DAPT, dual antiplatelet therapy; and DES, drug-eluting stent(s).</p>	DES Generally Preferred Over BMS (Efficacy Considerations)	BMS Preferred Over DES (Safety Considerations)	<ul style="list-style-type: none"> • Left main disease • Small vessels • In-stent restenosis • Bifurcations • Diabetes • Long lesions • Multiple lesions • Saphenous vein grafts 	<ul style="list-style-type: none"> • Unable to tolerate or comply with DAPT • Anticipated surgery requiring discontinuation of DAPT within 12 mo • High risk of bleeding
DES Generally Preferred Over BMS (Efficacy Considerations)	BMS Preferred Over DES (Safety Considerations)				
<ul style="list-style-type: none"> • Left main disease • Small vessels • In-stent restenosis • Bifurcations • Diabetes • Long lesions • Multiple lesions • Saphenous vein grafts 	<ul style="list-style-type: none"> • Unable to tolerate or comply with DAPT • Anticipated surgery requiring discontinuation of DAPT within 12 mo • High risk of bleeding 				
<p>European Heart Rhythm Association / European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis (Lip et al. 2011)</p>	<p>Statement bezogen auf Patienten mit Vorhofflimmern:</p> <p>“Our recommendations can be summarized as follows: (i) avoid the use of DES for patients who require triple antithrombotic therapy; (ii) when OAC is given in combination with clopidogrel and/or low-dose aspirin, the intensity must be carefully regulated, with a target INR of 2.0–2.5; and (iii) in the case of combined antithrombotic strategies, gastric protection is recommended at least for the duration of combination therapy. In elective PCI for patients with chronic stable coronary disease, DES, which require a more prolonged antithrombotic combination therapy compared with bare metal stents (BMS), should be avoided or strictly limited to those clinical and/or anatomical situations, such as long lesions, small vessels, diabetes, etc., where a significant benefit is expected as compared with BMS. Triple therapy (OAC, aspirin, and clopidogrel) should be given for the duration and at the dosages shown in Table 7. After implantation of a BMS, clopidogrel needs to be given in combination with OAC plus aspirin only for 1 month after implantation, but at least 3 months after the use of a ‘-limus’ (sirolimus, everolimus, and tacrolimus) eluting stent and at least 6 months after a paclitaxel-eluting stent. For OAC patients at moderate–high risk of thrombo-embolism, an uninterrupted anticoagulation strategy can be followed, and radial access can be used as the first choice even during therapeutic anticoagulation (INR 2.0–3.0).”</p>				
<p>Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology (Montalescot et al. 2013)</p>	<p>“8.1.1 Type of stent and dual antiplatelet therapy</p> <p>Second-generation DES—preferring those tested in large all-comers trials and compared with other DES with proven outcome—are therefore the recommended option in SCAD patients with no contra-indication to DAPT (see Table 30).”</p> <p>“Recommendations:</p> <p>DES is recommended in SCAD patients undergoing stenting if there is no contraindication to prolonged DAPT. Class I Level A”</p>				

Leitlinie	Empfehlung						
<p>NICE technology appraisal guidance 152: Drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease (NICE 2008)</p>	<p>“1 Guidance</p> <p>1.1 Drug-eluting stents are recommended for use in percutaneous coronary intervention for the treatment of coronary artery disease, within their instructions for use, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the target artery to be treated has less than a 3-mm calibre or the lesion is longer than 15 mm, and • the price difference between drug-eluting stents and bare-metal stents is no more than £300.” 						
<p>Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (Wijns et al. 2010)</p>	<p>“Indications for drug-eluting stent</p> <p>DES with proven efficacy should be considered by default in nearly all clinical conditions and lesion subsets, except if there are concerns or contraindications for prolonged DAPT (Table 35). Indications for DES in a few specific patient or lesion subsets remain a matter of debate.”</p> <p>“Recommendations for specific percutaneous coronary intervention devices and pharmacotherapy</p> <p>DES are recommended for reduction of restenosis/re-occlusion, if no contraindication to extended DAPT. Class I Level A.”</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>Table 35 Relative clinical contraindications to the use of drug-eluting stents</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">• Clinical history difficult to obtain, especially in the setting of acute severe clinical conditions (STEMI or cardiogenic shock).</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">• Expected poor compliance with DAPT, including patients with multiple comorbidities and polypharmacy.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">• Non-elective surgery required in the short term that would require interruption of DAPT.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">• Increased risk of bleeding.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">• Known allergy to ASA or clopidogrel/prasugrel/ticagrelor.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">• Absolute indication for long-term anticoagulation.</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">ASA = acetylsalicylic acid; DAPT = dual antiplatelet therapy; DES = drug-eluting stent; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.</p> </div>	• Clinical history difficult to obtain, especially in the setting of acute severe clinical conditions (STEMI or cardiogenic shock).	• Expected poor compliance with DAPT, including patients with multiple comorbidities and polypharmacy.	• Non-elective surgery required in the short term that would require interruption of DAPT.	• Increased risk of bleeding.	• Known allergy to ASA or clopidogrel/prasugrel/ticagrelor.	• Absolute indication for long-term anticoagulation.
• Clinical history difficult to obtain, especially in the setting of acute severe clinical conditions (STEMI or cardiogenic shock).							
• Expected poor compliance with DAPT, including patients with multiple comorbidities and polypharmacy.							
• Non-elective surgery required in the short term that would require interruption of DAPT.							
• Increased risk of bleeding.							
• Known allergy to ASA or clopidogrel/prasugrel/ticagrelor.							
• Absolute indication for long-term anticoagulation.							

B-7.1.3.1.2 Ergebnisse der Studienregisterrecherche

In den Studienregistereinträgen finden sich Beschreibungen von 4 RCTs (siehe Anhang 1). Zwei RCTs (NCT01394848, EUDRA-CT2007-001794-28) werden bei Patienten mit stabiler KHK durchgeführt; allerdings wurde eine Studie (NCT01394848) nach Auskunft der Autoren gestoppt. Eine weitere RCT, die TRIAS LR-Studie (ISRCTN47701105), ist als ‚ongoing‘ gekennzeichnet. Eine weitere RCT bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist als abgeschlossen eingetragen, hierzu findet sich noch keine Publikation (NCT00494247).

B-7.1.3.2 Auswertung von Studien zum Einsatz von AKS zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten, für die die Anwendung eines DES nicht in Betracht kommt

Bei den eingeschlossenen Publikationen handelt es sich um eine Leitlinie, eine Registerstudie, eine multizentrische Beobachtungsstudie und vier Fallserien (siehe Anhang 2).

In der multizentrischen Beobachtungsstudie von Cassese et al. (2012) wurden 91 von 384 Patienten mit hohem Restenoserisiko durchschnittlich für 7,2 Tage einer DTAH unterzogen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von kardialen Ereignissen. In einer (post hoc geplanten) Regressionsanalyse war DTAH kein signifikanter Prädiktor für kardiale Ereignisse. 87% der Patienten erhielten aufgrund einer onkologischen Erkrankung keinen DES, bei den übrigen Patienten bestanden Allergien gegen Aspirin bzw. Clopidogrel. Damman et al. (2012) werteten post hoc das von OrbusNeich finanzierte eHealing-Register hinsichtlich des Einflusses der Dauer der DTAH auf kardiale Ereignisse und Stentthrombosen aus. Bei 309 der 4.939 ausgewerteten Patienten (6,3%) war die DTAH nach maximal 30 Tagen beendet. Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich kardialer Ereignisse und Stentthrombosen beobachtet werden, allerdings kam es zu signifikant mehr Blutungsereignissen in der Gruppe mit verkürzter DTAH. In drei Fallserien (Piscione et al. 2011, Scacciatella et al. 2011a, 2011b) wird über Patienten berichtet, für die ein DES aus verschiedenen Gründen nicht in Frage kam. In den meisten Fällen (ca. 80%) handelte sich um Krebspatienten, bei denen eine Operation unaufschiebbar, aber ein Stent dennoch indiziert war. Bei den übrigen Fällen handelte sich um Medikamentenunverträglichkeit oder hohes Blutungsrisiko. In der Fallserie wurden bis zum Ende des Follow-up (30 Tage) keine kardialen Ereignisse beobachtet, die DTAH-Dauer betrug 12 Tage. Die Patientenpopulation bei Scacciatella et al. überschneidet sich vermutlich, so dass von insgesamt 61 Patienten auszugehen ist. Bei 20% der Patienten war die DTAH nach 21 beendet, bei 80% bis Tag 30. Bei rund 20% der Patienten traten kardiale Ereignisse auf, eine akute Stentthrombose mit erneuter PCI wurde beobachtet. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 15 Monate. In einer weiteren Fallserie (Sangiorgi et al. 2011) wurde bei 49 Patienten mit niedrigem Restenoserisiko untersucht, ob nach einer Dauer der DTAH von 10 Tagen das Risiko für Stentthrombosen zunimmt. Die DTAH war bei 70% der Patienten nach 10 Tagen und bei weiteren 20% nach 30 Tagen beendet. Nach 3 Monaten wurde eine Stentthrombose beobachtet (allerdings bei einem bereits früher implantierten Stent). In einer konsensbasierten Leitlinie (Staritz et al. 2013) werden Empfehlungen zum Management des akuten Koronarsyndroms bei Patienten mit Hämophilie, die mittels Delphi-Methode entwickelt wurden, berichtet. Für Hämophiliepatienten, für die eine PCI erforderlich ist, werden *bare metal* Stents (BMS) empfohlen, weil die Zeit bis zur Endothelialisierung, das Risiko für eine Stentthrombose und die DTAH-Dauer verkürzt sind. Bei Hämophiliepatienten mit Diabetes und bei früherer Restenose soll gleichwohl ein DES erwogen werden.

Bei der multizentrischen Beobachtungsstudie und bei der Registerdatenauswertung wurden post hoc Vergleiche zwischen Patienten mit kürzerer vs. längerer Dauer der DTAH durchgeführt. Drei der Fallserien (davon zwei mit überlappender Patientenpopulation) werteten Daten zu Patienten aus, die aufgrund unaufschiebbarer chirurgischer Eingriffe keinen DES erhielten, sondern einen AK-Stent mit verkürzter Dauer der DTAH. Bei einer Fallserie wurden Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und AK-Stent weniger als einen Monat mit DTAH behandelt. Bei der Leitlinienempfehlung handelt es sich um einen Expertenkonsens zu Stentimplantationen bei Patienten mit Hämophilie, dem keine Daten aus klinischen Studien zugrunde liegen. Somit liegt lediglich Evidenz aus Beobachtungsstudien zum Einsatz des AK-Stents mit sehr kurzer DTAH-Dauer bei Patienten vor, bei denen ein DES aufgrund medizinischer Gründe nicht indiziert ist.

B-7.1.4 Recherchestrategie – AK-Stents**Cochrane Library am 15.07.2013**

#	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Endothelial Cells] explode all trees	188
#2	MeSH descriptor: [Antibodies] explode all trees	12866
#3	MeSH descriptor: [Bioengineering] explode all trees	49
#4	MeSH descriptor: [Stem Cells] explode all trees	500
#5	MeSH descriptor: [Antigens, CD34] explode all trees	263
#6	endotheliali?ation:ab,ti	13
#7	endothelial cell*:ab,ti	1876
#8	"endothelial progenitor cell*":ab,ti	119
#9	epc:ab,ti	92
#10	genous:ab,ti	5
#11	cell captur*:ab,ti	101
#12	stem cell*:ab,ti	3293
#13	antibod*:ab,ti	10270
#14	cd34:ab,ti	641
#15	bio-engineer*:ab,ti	7
#16	bioengineer*:ab,ti	70
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	22705
#18	MeSH descriptor: [Stents] explode all trees	3075
#19	stent*:ab,ti	4183
#20	#18 or #19	4545
#21	#17 and #20	275
#22	MeSH descriptor: [Coronary Artery Disease] explode all trees	2450
#23	MeSH descriptor: [Coronary Stenosis] explode all trees	1124
#24	MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	611
#25	coronary artery disease*:ab,ti	6544
#26	coronary stenosis*:ab,ti	1481
#27	acute coronary syndrome*:ab,ti	1658
#28	dual antiplatelet therap*:ab,ti	175
#29	coronary arteriosclerosis*:ab,ti	35
#30	coronary atherosclerosis*:ab,ti	1107
#31	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	10673
#32	#21 and #31	103

Cochrane Reviews [2] | Other Reviews [0] | Clinical Trials [98] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [0] | Economic Evaluations [0] | Cochrane Groups [xx]

→ importiert: 02 Cochrane Reviews, 31 Clinical Trials

Cochrane Library am 7.11.2013

#	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Endothelial Cells] explode all trees	191
#2	MeSH descriptor: [Antibodies] explode all trees	13073
#3	MeSH descriptor: [Bioengineering] explode all trees	50
#4	MeSH descriptor: [Stem Cells] explode all trees	505
#5	MeSH descriptor: [Antigens, CD34] explode all trees	263
#6	endotheliali?ation:ab,ti	13
#7	endothelial cell*:ab,ti	1898
#8	"endothelial progenitor cell*":ab,ti	123
#9	epc:ab,ti	93
#10	genous:ab,ti	5

#	Suchfrage	Treffer
#11	cell captur*:ab,ti	103
#12	stem cell*:ab,ti	3379
#13	antibod*:ab,ti	10351
#14	cd34:ab,ti	649
#15	bio-engineer*:ab,ti	7
#16	bioengineer*:ab,ti	70
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	23052
#18	MeSH descriptor: [Stents] explode all trees	3145
#19	MeSH descriptor: [Percutaneous Coronary Intervention] explode all trees	626
#20	stent*:ab,ti	4317
#21	percutaneous coronary intervention*:ab,ti	2556
#22	#18 or #19 or #20 or #21	6493
#23	#17 and #22	477
#24	MeSH descriptor: [Coronary Artery Disease] explode all trees	2518
#25	MeSH descriptor: [Coronary Stenosis] explode all trees	1139
#26	MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	636
#27	coronary artery disease*:ab,ti	6666
#28	coronary stenosis*:ab,ti	1493
#29	acute coronary syndrome*:ab,ti	1717
#30	dual antiplatelet therap*:ab,ti	183
#31	coronary arterioscleros*:ab,ti	35
#32	coronary atheroscleros*:ab,ti	1124
#33	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32	10905
#34	#23 and #33	157
#35	#23 and #33 from 2008 to 2013	65

Cochrane Reviews (4) Other Reviews (7) Trials (52) Technology Assessments (1)

Importiert nach Dublettencheck: 2 Cochrane Reviews, 1 Other Reviews, 2 Trials

PubMed am 15.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
#1	Search endothelial cells[MeSH Terms]	28567
#2	Search antibodies[MeSH Terms]	658784
#3	Search "stem cells"[MeSH Terms]	120201
#4	Search antigens, cd34[MeSH Terms]	12750
#5	Search bioengineerings[MeSH Terms]	19374
#6	Search (endothelial[Title/Abstract]) AND cell*[Title/Abstract]	99246
#7	Search (endothelium[Title/Abstract]) AND cell*[Title/Abstract]	21148
#8	Search (endothelialization[Title/Abstract]) OR endothelialisation[Title/Abstract]	1775
#9	Search (endothelial[Title/Abstract] AND progenitor[Title/Abstract] AND cell*[Title/Abstract])	4401
#10	Search epc[Title/Abstract]	3089
#11	Search genous[Title/Abstract]	60
#12	Search cell captur*[Title/Abstract]	299
#13	Search antibod*[Title/Abstract]	673685
#14	Search stem cell*[Title/Abstract]	131828
#15	Search cd34[Title/Abstract]	23056
#16	Search (bioengineer*[Title/Abstract]) OR bioengineer*[Title/Abstract]	3535
#17	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)	1264820

#	Suchfrage	Treffer
	OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16)	
#18	Search stents[MeSH Terms]	48912
#19	Search ((stent[Title/Abstract]) OR stents[Title/Abstract]) OR stenting[Title/Abstract]	58803
#20	Search (#18 OR #19)	68755
#21	Search (#17 AND #20)	2140
#22	Search coronary artery diseases[MeSH Terms]	34092
#23	Search coronary stenosis[MeSH Terms]	12408
#24	Search acute coronary syndrome[MeSH Terms]	6224
#25	Search (coronary[Title/Abstract] AND artery[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract])	72137
#26	Search (coronary[Title/Abstract] AND artery[Title/Abstract] AND diseases[Title/Abstract])	5043
#27	Search (coronary[Title/Abstract] AND stenosis*[Title/Abstract])	25258
#28	Search (acute[Title/Abstract] AND coronary[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract])	18861
#29	Search (dual[Title/Abstract] AND antiplatelet[Title/Abstract] AND therapy[Title/Abstract])	1469
#30	Search (dual[Title/Abstract] AND antiplatelet[Title/Abstract] AND therapies[Title/Abstract])	83
#31	Search (coronary[Title/Abstract] AND arteriosclerosis*[Title/Abstract])	1718
#32	Search (coronary[Title/Abstract] AND atherosclerosis*[Title/Abstract])	20778
#33	Search (#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32)	135382
#34	Search (#21 AND #33)	722
#35	Search (#34) Filters: Other Animals	178
#36	Search (#34) Filters: Humans	594
#37	Search (#35 NOT #36)	99
#38	Search (#34 NOT #37)	623
#39	Search (#38) Filters: published in the last 10 years	476

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 475 von 476 Treffer

PubMed am 7.11.2013

#	Suchfrage	Treffer
#1	Search endothelial cells[MeSH Terms]	29765
#2	Search antibodies[MeSH Terms]	664650
#3	Search "stem cells"[MeSH Terms]	123904
#4	Search antigens, cd34[MeSH Terms]	12937
#5	Search bioengineerings[MeSH Terms]	20402
#6	Search (endothelial[Title/Abstract] AND cell*[Title/Abstract])	101184
#7	Search (endothelium[Title/Abstract] AND cell*[Title/Abstract])	21427
#8	Search (endothelialization[Title/Abstract] OR endothelialisation[Title/Abstract])	1843
#9	Search (endothelial[Title/Abstract] AND progenitor[Title/Abstract] AND cell*[Title/Abstract])	4544
#10	Search epc[Title/Abstract]	3186
#11	Search genous[Title/Abstract]	63
#12	Search cell captur*[Title/Abstract]	316
#13	Search antibod*[Title/Abstract]	681005

#	Suchfrage	Treffer
#14	Search stem cell*[Title/Abstract]	136731
#15	Search cd34[Title/Abstract]	23508
#16	Search (bioengineer*[Title/Abstract]) OR bioengineer*[Title/Abstract]	3675
#17	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16)	1287928
#18	Search stents[MeSH Terms]	50076
#19	Search percutaneous coronary intervention[MeSH Terms]	34137
#20	Search ((stent[Title/Abstract]) OR stents[Title/Abstract]) OR stenting[Title/Abstract]	60409
#21	Search ((percutaneous[Title/Abstract]) AND coronary[Title/Abstract]) AND intervention*[Title/Abstract]	19104
#22	Search (((#18) OR #19) OR #20) OR #21	96516
#23	Search (#17) AND #22	3437
#24	Search coronary artery diseases[MeSH Terms]	35051
#25	Search coronary stenosis[MeSH Terms]	12655
#26	Search acute coronary syndrome[MeSH Terms]	6551
#27	Search (coronary[Title/Abstract] AND artery[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract])	73518
#28	Search (coronary[Title/Abstract] AND artery[Title/Abstract] AND diseases[Title/Abstract])	5215
#29	Search (coronary[Title/Abstract] AND stenosis*[Title/Abstract])	25662
#30	Search (acute[Title/Abstract] AND coronary[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract])	19513
#31	Search (dual[Title/Abstract] AND antiplatelet[Title/Abstract] AND therapy[Title/Abstract])	1585
#32	Search (dual[Title/Abstract] AND antiplatelet[Title/Abstract] AND therapies[Title/Abstract])	94
#33	Search (coronary[Title/Abstract] AND arteriosclerosis*[Title/Abstract])	1732
#34	Search (coronary[Title/Abstract] AND atherosclerosis*[Title/Abstract])	21117
#35	Search (#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34)	138281
#36	Search (#23) AND #35	1200
#37	Search (#36) Filters: Other Animals	245
#38	Search (#36) Filters: Humans	1014
#39	Search (#37) NOT #38	130
#40	Search (#36) NOT #39	1070
#41	Search (#40) AND ("2008/11/01"[PDAT] : "2013/11/07"[PDAT])	349

OVID am 16.07.2013

Datenbanken: BIOSIS Previews <1993 to 2013 Week 32>, Embase <1974 to 2013 July 15>, Embase Daily Alerts <2013/05/20-2013/07/15>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <July 15, 2013>

#	Suchfrage	Treffer
1	*Endothelial Cells/	49799
2	*Antibodies/	83555
3	exp Antigens, CD34/	36076
4	exp CD34 antibody/	1077
5	exp Stem Cells/	315682

#	Suchfrage	Treffer
6	*bioengineering/ or *antibody engineering/ or *cell engineering/	6583
7	exp Bioengineering/	108312
8	7 use prmz,mesx	21993
9	(endothelial adj2 cell*).ab,ti.	397288
10	(endothelium adj2 cell*).ab,ti.	4604
11	endotheliali?ation.ab,ti.	5250
12	epc.ab,ti.	11489
13	genous.ab,ti.	226
14	cell captur*.ab,ti.	988
15	antibod*.ab,ti.	1957801
16	stem cell*.ab,ti.	469770
17	cd34.ab,ti.	87864
18	(bioengineer* or bio-engineer*).ab,ti.	12017
19	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	2942499
20	exp Stents/	142577
21	(stent or stents or stenting).ab,ti.	185227
22	20 or 21	216415
23	19 and 22	5203
24	exp Coronary Artery Disease/	251767
25	exp Coronary Stenosis/	36798
26	exp Acute Coronary Syndrome/	30227
27	(coronary and artery and disease*).ab,ti.	222502
28	(coronary and stenosis*).ab,ti.	73733
29	(acute and coronary and syndrome*).ab,ti.	62595
30	(dual and antiplatelet and therap*).ab,ti.	5207
31	(coronary and arteriosclerosis*).ab,ti.	4434
32	(coronary and atherosclerosis*).ab,ti.	63972
33	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	487159
34	23 and 33	1539
35	limit 34 to animals [Limit not valid in Embase Weekly Alerts; records were retained]	466
36	limit 34 to humans [Limit not valid in Embase Weekly Alerts; records were retained]	1187
37	35 not 36	221
38	34 not 37	1318
39	limit 38 to yr="2003 -Current"	1175
40	remove duplicates from 39	795
41	limit 40 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or conference review) [Limit not valid in BIOSIS Previews,Embase Weekly Alerts,Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Daily Update; records were retained]	368
42	41 use omezd	189
43	40 not 42	606
44	43 use prmz	133
45	43 not 44	473 (Biosis, Embase)

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 259 von 473 Treffer

OVID am 07.11.2013

BIOSIS Previews 1993 to 2013 Week 49, Embase 1974 to 2013 November 06, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present, Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 06, 2013

#	Suchfrage	Treffer
1	*Endothelial Cells/	51594
2	*Antibodies/	84711
3	exp Antigens, CD34/	37010
4	exp CD34 antibody/	1092
5	exp Stem Cells/	330703
6	*bioengineering/ or *antibody engineering/ or *cell engineering/	6852
7	exp Bioengineering/	114277
8	7 use prmz,mesx	23238
9	(endothelial adj2 cell*).ab,ti.	406034
10	(endothelium adj2 cell*).ab,ti.	4673
11	endotheliali?ation.ab,ti.	5461
12	epc.ab,ti.	11903
13	genous.ab,ti.	234
14	cell captur*.ab,ti.	1030
15	antibod*.ab,ti.	1987179
16	stem cell*.ab,ti.	488408
17	cd34.ab,ti.	89658
18	(bioengineer* or bio-engineer*).ab,ti.	12609
19	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	3003527
20	exp Stents/	147741
21	exp Percutaneous Coronary Intervention/	93628
22	(stent or stents or stenting).ab,ti.	190148
23	(percutaneous and coronary and intervention*).ab,ti.	62755
24	20 or 21 or 22 or 23	299063
25	19 and 24	7295
26	exp Coronary Artery Disease/	258837
27	exp Coronary Stenosis/	37792
28	exp Acute Coronary Syndrome/	32058
29	(coronary and artery and disease*).ab,ti.	226975
30	(coronary and stenosis*).ab,ti.	74901
31	(acute and coronary and syndrome*).ab,ti.	64414
32	(dual and antiplatelet and therap*).ab,ti.	5483
33	(coronary and arteriosclerosis*).ab,ti.	4477
34	(coronary and atherosclerosis*).ab,ti.	65122
35	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	497358
36	25 and 35	2387
37	limit 36 to animals [Limit not valid in Embase Weekly Alerts; records were retained]	632
38	limit 36 to humans [Limit not valid in Embase Weekly Alerts; records were retained]	1925
39	37 not 38	279
40	36 not 39	2108
41	limit 40 to yr="2008 -Current"	1144
42	remove duplicates from 41	781

Leitlinien in PM am 17.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
#1	Search coronary artery diseases[MeSH Terms]	34136
#2	Search coronary stenosis[MeSH Terms]	12419
#3	Search acute coronary syndrome[MeSH Terms]	6242
#4	Search (coronary[Title/Abstract] AND artery[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract])	72178
#5	Search (coronary[Title/Abstract] AND artery[Title/Abstract] AND diseases[Title/Abstract])	5049
#6	Search (coronary[Title/Abstract] AND stenos*[Title/Abstract])	25265
#7	Search (acute[Title/Abstract] AND coronary[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract])	18876
#8	Search (coronary[Title/Abstract] AND arterioscleros*[Title/Abstract])	1719
#9	Search (coronary[Title/Abstract] AND atheroscleros*[Title/Abstract])	20787
#10	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	134753
#11	Search (dual[Title/Abstract] AND antiplatelet[Title/Abstract] AND therapy[Title/Abstract])	1472
#12	Search (dual[Title/Abstract] AND antiplatelet[Title/Abstract] AND therapies[Title/Abstract])	83
#13	Search (#11 OR #12)	1480
#14	Search stents[MeSH Terms]	48937
#15	Search ((stent[Title/Abstract]) OR stents[Title/Abstract]) OR stenting[Title/Abstract]	58837
#16	Search (#14 OR #15)	68791
#17	Search (#10 AND #13 AND #16)	478
#18	Search (#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	3
#19	Search (#17) AND guideline*[Title]	9
#20	Search (#18) OR #19	10

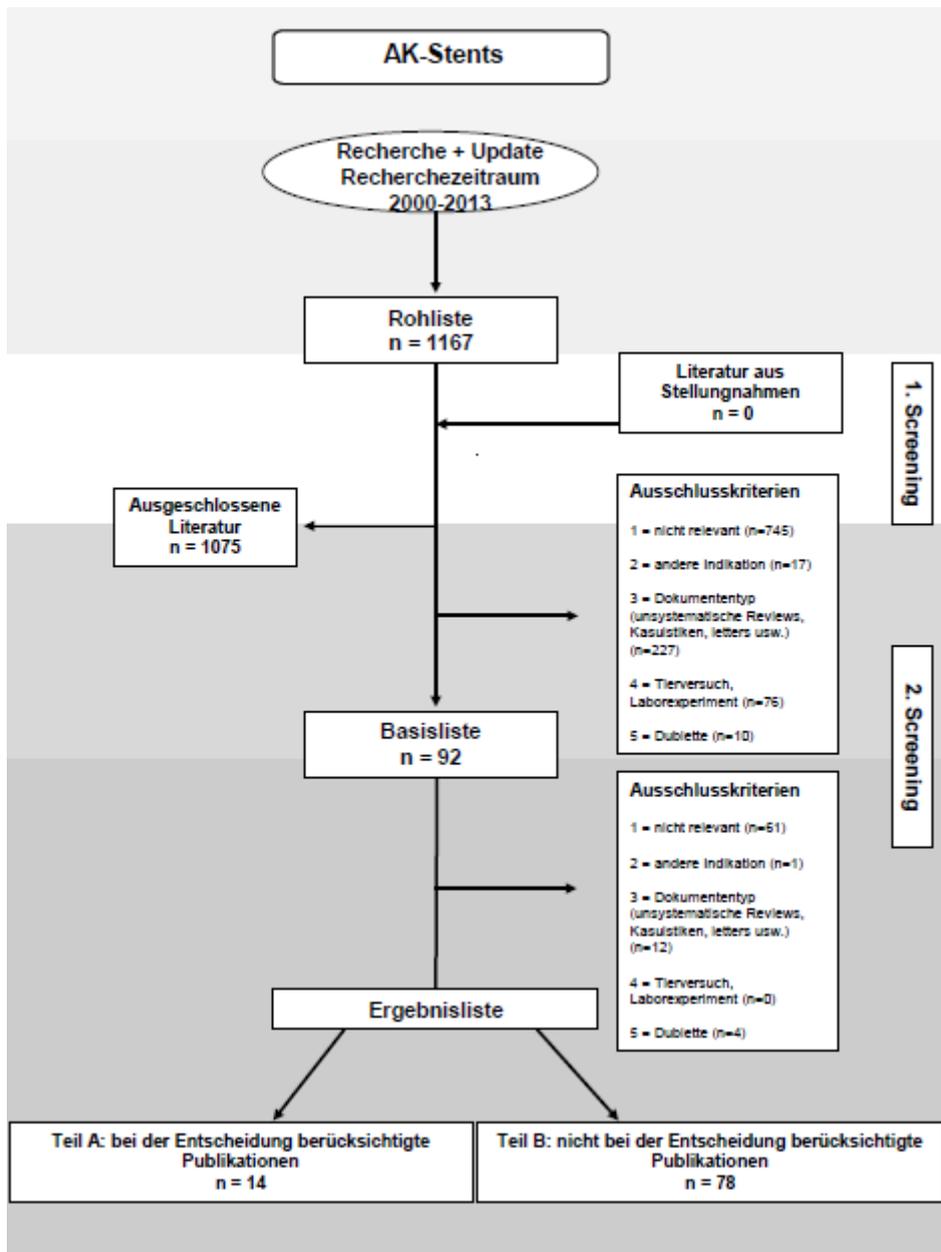
→ nach Dublettenkontrolle importiert: 10 von 10 Treffer

Leitlinien in PM am 7.11.2013

#	Suchfrage	Treffer
#1	Search coronary artery diseases[MeSH Terms]	35051
#2	Search coronary stenosis[MeSH Terms]	12655
#3	Search acute coronary syndrome[MeSH Terms]	6551
#4	Search (coronary[Title/Abstract] AND artery[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract])	73518
#5	Search (coronary[Title/Abstract] AND artery[Title/Abstract] AND diseases[Title/Abstract])	5215
#6	Search (coronary[Title/Abstract] AND stenos*[Title/Abstract])	25662
#7	Search (acute[Title/Abstract] AND coronary[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract])	19513
#8	Search (coronary[Title/Abstract] AND arterioscleros*[Title/Abstract])	1732
#9	Search (coronary[Title/Abstract] AND atheroscleros*[Title/Abstract])	21117

#	Suchfrage	Treffer
#10	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	137511
#11	Search stents[MeSH Terms]	50076
#12	Search percutaneous coronary intervention[MeSH Terms]	34137
#13	Search ((stent[Title/Abstract]) OR stents[Title/Abstract]) OR stenting[Title/Abstract]	60409
#14	Search ((percutaneous[Title/Abstract]) AND coronary[Title/Abstract]) AND intervention*[Title/Abstract]	19104
#15	Search (((#11) OR #12) OR #13) OR #14	96516
#16	Search (#10) AND #15	25899
#17	Search (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])	68333
#18	Search (#16) AND #17	218
#19	Search (#18) AND ("2008/11/01"[PDAT] : "2013/11/07"[PDAT])	129

B-7.1.5 Gesamtgrafik Recherche



B-7.1.6 Literaturliste**B-7.1.6.1 Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde**

Anonymous. Guidelines for elective percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease (JCS 2011) published in 2012--digest version. *Circ J* 2013; 77 (6): 1590-607.

Kommentar: eingeschlossen

Bonzel T, Erbel R, Hamm C, Levenson B, Neumann F, Rupprecht H, Zahn R. Leitlinie Perkutane Koronarintervention (PCI). *Clin Res Cardiol* 2008; 97 513-47.

Kommentar: eingeschlossen

Cassese S, Galasso G, Sciahbasi A, Scacciatella P, Mucaj A, Piccolo R, D'Anna C, Pangrazi A, Liroy E, Marra S, Piscione F. Antiplatelet therapy after Genous EPC-capturing coronary stenosis implantation: The ARGENTO Study: a prospective, multicenter registry. *Int J Cardiol* 2012;

Kommentar: eingeschlossen

Damman P, Klomp M, Silber S, Beijk MA, Ribeiro EE, Suryapranata H, Wojcik J, Sim KH, Tijssen JG, de Winter RJ. Duration of dual antiplatelet therapy and outcomes after coronary stenting with the Genous bio-engineered R stent in patients from the e-HEALING registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79 (2): 243-52.

Kommentar: eingeschlossen

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (24): e44-122.

Kommentar: eingeschlossen

Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane DA, Levi M, Marin F, Palareti G, Kirchhof P, Collet JP, Rubboli A, Poli D, Camm J. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011; 13 (5): 723-46.

Kommentar: eingeschlossen

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, di Mario C., Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeyss MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949-3003.

Kommentar: eingeschlossen

National Institute for Health and Care Excellence. Drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease, TA 152. London: NICE, 2008

Kommentar: eingeschlossen

Piscione F, Cassese S, Galasso G, Cirillo P, Esposito G, Rapacciuolo A, Leosco D, Piccolo R, De Rosa R., Chiariello M. A new approach to percutaneous coronary revascularization in patients requiring undeferrable non-cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2011; 146 (3): 399-403.

Kommentar: eingeschlossen

Sangiorgi GM, Morice MC, Bramucci E, Ferlini M, Grinfeld L, Petronio AS, Pierli C, Iadanza A, Biondi-Zoccai G, Colombo A. Evaluating the safety of very short-term (10 days) dual antiplatelet therapy after Genous bio-engineered R stent implantation: the multicentre pilot GENOUS trial. *EuroIntervention* 2011; 7 (7): 813-9.

Kommentar: eingeschlossen

Scacciatella P, D'Amico M, Meynet I, Pennone M, Conrotto F, Amato G, Frisenda V, Pelloni E, Marra S. Rationale and results of percutaneous coronary revascularization with endothelial progenitor cell capture stent in high-risk patients requiring undeferrable non-cardiac surgery. *Minerva Cardioangiol* 2011; 59 (5): 411-8.

Kommentar: eingeschlossen

Scacciatella P, Meliga E, D'Amico M, Amato G, Pennone M, Conrotto F, Marra S. Percutaneous coronary interventions with an endothelial progenitor cell capture stent (EPC) for high risk patients with no option for drug eluting stents: long term clinical outcomes of a single centre registry. *EuroIntervention* 2011; 6 (7): 826-30.

Kommentar: eingeschlossen

Staritz P, de Moerloose P., Schutgens R, Dolan G. Applicability of the European Society of Cardiology guidelines on management of acute coronary syndromes to people with haemophilia - an assessment by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia* 2013;

Kommentar: eingeschlossen

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 MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa UM, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31 (20): 2501-55.

Kommentar: eingeschlossen

B-7.1.6.2 Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde

Acute coronary syndromes: reperfusion strategy. ARC and NZRC Guideline 2011. *Emerg Med Australas* 2011; 23 (3): 312-6.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Aggarwal A, Schneider DJ, Terrien EF, Terrien CM, Sobel BE, Dauerman HL. Comparison of effects of abciximab versus eptifibatide on C-reactive protein, interleukin-6, and interleukin-1 receptor antagonist after coronary arterial stenting. *The American journal of cardiology* 2003; 91 (11): 1346-9.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, Valenti R, Rodriguez A, Hempel A, Memisha G, Santoro GM. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation* 2004; 109 (14): 1704-6.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Aoki J, Serruys PW, van BH, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, Regar E, de Feyter PJ, Davis HR, Rowland S, Kutryk MJ. 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): 1574-9.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Auer J, Berent R, Lassnig E, Weber T, Maurer E, Eber B. [Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in coronary artery disease] Thrombozytare Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Blocker in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit. *Herz* 2003; 28 (5): 393-403.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Azzarelli S, Amico F, Galassi AR, Giacoppo M, Argentino V, Fiscella A. Two-year clinical follow up of coronary drug-eluting stent in patients at high risk for coronary restenosis. *J Invasive Cardiol* 2008; 20 (2): 62-6.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Azzarelli S, Galassi AR, Grosso G, Tomasello D, Campisano B, Giacoppo M, Argentino V, Amico F, Fiscella A. Clinical and angiographic outcomes in elderly patients treated with endothelial progenitor cell capture coronary stents: results from a prospective single-center registry. *J Invasive Cardiol* 2010; 22 (12): 594-8.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Bagur R, Bertrand OF, Rodes-Cabau J, Rinfret S, Larose E, Tizon-Marcos H, Gleeton O, Nguyen CM, Roy L, Costerousse O, De LR. Comparison of outcomes in patients > or =70 years versus <70 years after transradial coronary stenting with maximal antiplatelet therapy for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104 (5): 624-9.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Batchelor WB, Tolleson TR, Huang Y, Larsen RL, Mantell RM, Dillard P, Davidian M, Zhang D, Cantor WJ, Sketch MH, Ohman EM, Zidar JP, Gretler D, DiBattiste PM, Tchong JE, Califf RM, Harrington RA. Randomized COMparison of platelet inhibition with abciximab, tiRofiban and eptifibatide during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the COMPARE trial. Comparison Of Measurements of Platelet aggregation with Aggrastat, Reopro, and Eptifibatide. *Circulation* 2002; 106 (12): 1470-6.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Beijk MA, Klomp M, Verouden NJ, van GN, Koch KT, Henriques JP, Baan J, Vis MM, Scheunhage E, Piek JJ, Tijssen JG, de Winter RJ. 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): 1055-64.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Beijk MA, Klomp M, van GN, Koch KT, Henriques JP, Baan J, Vis MM, Tijssen JG, Piek JJ, de Winter RJ. Two-year follow-up of the Genous endothelial progenitor cell capturing stent versus the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary artery lesions with a high-risk of restenosis: a randomized, single-center, pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78 (2): 189-95.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Beijk MA, Damman P, Klomp M, Woudstra P, Silber S, Grisold M, Ribeiro EE, Suryapranata H, Wojcik J, Sim KH, Tijssen JG, de Winter AR. Twelve-month clinical outcomes after coronary stenting with the Genous Bio-engineered R Stent in patients with a bifurcation lesion: from the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) registry. *Coron Artery Dis* 2012; 23 (3): 201-7.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, Kraw ME, Lindsay TF, Love MP, Pannu N, Rabasa-Lhoret R, Shuaib A, Teal P, Theroux P, Turpie AG, Welsh RC, Tanguay JF. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2011; 27 Suppl A S1-59.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Bertrand OF, Rodes-Cabau J, Rinfret S, Larose E, Bagur R, Proulx G, Gleeton O, Costerousse O, De LR, Roy L. Impact of final activated clotting time after transradial coronary stenting with maximal antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2009; 104 (9): 1235-40.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Blankenship JC, Moussa ID, Chambers CC, Brilakis ES, Haldis TA, Morrison DA, Dehmer GJ. Staging of multivessel percutaneous coronary interventions: an expert consensus statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79 (7): 1138-52.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Braunwald E, Angiolillo D, Bates E, Berger PB, Bhatt D, Cannon CP, Furman MI, Gurbel P, Michelson AD, Peterson E, Wiviott S. Antiplatelet strategies: evaluating their current role in the setting of acute coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2008; 31 (3 Suppl 1): I2-19.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK, Langfassung, 2. Auflage, Version 1, Stand: Juli 2013. Berlin: BÄK, 2013

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

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): 627-31.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Cannon CP, Waheed S. Evaluating medical, percutaneous coronary intervention, and coronary artery bypass surgery options for chronic angina: an update of the revised guidelines. *Rev Cardiovasc Med* 2009; 10 Suppl 1 S21-S29.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokumententyp

Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the use of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgery. Sydney: CSANZ, 2009

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Chong E, Poh KK, Liang S, Lee RCH, Low A, Teo S-G, Tan HC. Two-year clinical registry follow-up of endothelial progenitor cell capture stent versus sirolimus-eluting bioabsorbable polymer-coated stent versus bare metal stents in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: ACUTE CORONARY SYNDROME. *J Intervent Cardiol* 2010; 23 (2): 101-8.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Co M, Tay E, Lee CH, Poh KK, Low A, Lim J, Lim IH, Lim YT, Tan HC. 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): 128-32.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Cottone RJ, Thatcher GL, Parker SP, Hanks L, Kujawa DA, Rowland SM, Costa M, Schwartz RS, Onuma Y. OrbusNeich fully absorbable coronary stent platform incorporating dual partitioned coatings. *EuroIntervention* 2009; 5 Suppl F F65-F71.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Cuisset T, Valgimigli M, Mudra H, Muller O, Wijns W, Huber K. Rationale and use of antiplatelet and antithrombotic drugs during cardiovascular interventions: May 2010 update. *EuroIntervention* 2010; 6 (1): 39-45.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokumententyp

Damman P, Iniguez A, Klomp M, Beijk M, Woudstra P, Silber S, Ribeiro EE, Suryapranata H, Hian KS, Tijssen JGP, de Winter RJ. Coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent in elderly patients: 12-month outcomes from the e-HEALING registry. *Circ J* 2011; 75 (11): 2590-7.

Kommentar: ausgeschlossen: Dublette

Damman P, Klomp M, Beijk MA, Silber S, Grisold M, Ribeiro EE, Suryapranata H, Wojcik J, Sim KH, Tijssen JG, de Winter RJ. Twelve-month outcomes after coronary stenting with the Genous bio-engineered R Stent in diabetic patients from the e-HEALING registry. *J Interv Cardiol* 2011; 24 (4): 285-94.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Damman P, Iniguez A, Klomp M, Beijk M, Woudstra P, Silber S, Ribeiro EE, Suryapranata H, Sim KH, Tijssen JG, de Winter RJ. Coronary stenting with the Genous Bio-Engineered R Stent in elderly patients. *Circ J* 2011; 75 (11): 2590-7.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

den Dekker WK, Houtgraaf JH, Onuma Y, Benit E, de Winter RJ, Wijns W, Grisold M, Verheye S, Silber S, Teiger E, Rowland SM, Ligtenberg E, Hill J, Wiemer M, den HP, Rensing BJ, Channon KM, Serruys PW, Duckers HJ. Final results of the HEALING IIB trial to evaluate a bio-engineered CD34 antibody coated stent (GenousStent) designed to promote vascular healing by capture of circulating endothelial progenitor cells in CAD patients. *Atherosclerosis* 2011; 219 (1): 245-52.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Dobesh PP, Beavers CJ, Herring HR, Spinler SA, Stacy ZA, Trujillo TC. Key articles and guidelines in the management of acute coronary syndrome and in percutaneous coronary intervention: 2012 update. *Pharmacotherapy* 2012; 32 (12): e348-e386.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Duckers H, Onuma Y, Benit E, de Winter RJ, Wijns W, Grisold M, Verheye S, Silber S, Teiger E, Hill J, Serruys PW, Investigators B. Final Results of the HEALING 2B Trial to Evaluate a Bioengineered CD34 Antibody Coated Stent (Genous (TM) Stent) Designed to Promote Vascular Healing by Capture of Circulating Endothelial Progenitor Cells in CAD Patients. *Circulation* 2008; 118 (18, Suppl. 2): S1042-S1043.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, III, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Jr., Smith SC, Jr., Spertus JA, Williams SV. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (24): e44-e164.

Kommentar: ausgeschlossen: Dublette

Finkel JB, Marhefka GD, Weitz HH. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: what is the risk in noncardiac surgery? A narrative review. *Hosp Pract* (1995) 2013; 41 (1): 79-88.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Finnish Medical Society Duodecim. Coronary heart disease. In: *EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine* [Internet]. Helsinki: Wiley Interscience John Wiley & Sons, 2010

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Goblirsch G, Bershaw S, Cummings K, Hayes R, Kokoszka M, Lu Y, Sanders D, Zarling K, Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Stable coronary artery disease. Updated May 2013. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Gohlke H, Albus C, Gysan DB, Hahmann HW, Mathes P. Cardiovascular prevention in clinical practice (ESC and German guidelines 2007). *Herz* 2009; 34 (1): 4-14.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 (23): 2999-3054.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Haude M, Lee SW, Worthley SG, Silber S, Verheye S, Erbs S, Rosli MA, Botelho R, Meredith I, Sim KH, Stella PR, Tan HC, Whitbourn R, Thambar S, Abizaid A, Koh TH, den HP, Parise H, Cristea E, Maehara A, Mehran R. The REMEDEE trial: a randomized comparison of a combination sirolimus-eluting endothelial progenitor cell capture stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6 (4): 334-43.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Jim M-H, Yiu K-H, Chow W-H. Successful use of endothelial progenitor cell capture stent in a de novo lesion previously covered by vascular brachytherapy. *Int J Cardiol* 2011; 148 (2): 233-4.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokumententyp

Jim M-H, Yung ASY, Tang GKY, Fan KY, Chow W-H. Successful use of endothelial progenitor cell capture stents in a coronary artery disease patient with aspirin hypersensitivity who failed initial aspirin desensitization. *Int J Cardiol* 2011; 148 (3): 350-1.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokumententyp

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (7): 645-81.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Kaiser Permanente Care Management Institute. Coronary artery disease (CAD) clinical practice guidelines. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute, 2008

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Kaul U, Bhatia V, Ghose T, Gupta R, Kachru R, Singh G. Angiographic follow-up of genous bioengineered stent in acute myocardial infarction (GENAMI)-a pilot study. *Indian Heart J* 2008; 60 (6): 532-5.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Klomp M, Beijk MA, de Winter RJ. Genous endothelial progenitor cell-capturing stent system: a novel stent technology. *Expert Rev Med Devices* 2009; 6 (4): 365-75.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokumententyp

Klomp M, Beijk MA, Tijssen JG, de Winter RJ. One-year clinical outcome in an unselected patient population treated with the Genous endothelial progenitor cell capturing stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77 (6): 809-17.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Klomp M, Beijk MA, Varma C, Koolen JJ, Teiger E, Richardt G, Bea F, van GN, Verouden NJ, Chan YK, Woudstra P, Damman P, Tijssen JG, de Winter RJ. 1-year outcome of TRIAS HR (TRI-stent adjudication study-high risk of restenosis) a multicenter, randomized trial comparing genous endothelial progenitor cell capturing stents with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4 (8): 896-904.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant⁵⁰

Klomp M, Beijk MA, Damman P, Woudstra P, Koch KT, Tijssen JG, de Winter RJ. Three-year clinical follow-up of an unselected patient population treated with the genous endothelial progenitor cell capturing stent. *J Interv Cardiol* 2011; 24 (5): 442-9.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Klomp M, Damman P, Beijk MA, Tan KH, Balian V, de LG, Tijssen JG, Silber S, de Winter RJ. Differences in cardiovascular risk factors and clinical outcomes between Western European and Southeast Asian patients treated with the Genous Bio-engineered R stent: an e-HEALING worldwide registry substudy. *Coron Artery Dis* 2012; 23 (4): 271-7.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Klomp MRAA, Beijk MA, Verouden NJ, Koch KT, Henriques JP, Baan J, van der Schaaf RJ, Vis MM, Tijssen JG, Piek JJ, de Winter RJ. One-Year Clinical Outcome of a Real World Experience in Patients Treated with a Genous (TM) EPC Capturing Stent. *Circulation* 2008; 118 (18, Suppl. 2): S899.

Kommentar: ausgeschlossen: Dublette

Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, Eichinger S, von HC, Hofmann N, Rickli H, Spannagl M, Ziegler B, Verheugt F, Huber K. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost* 2011; 105 (5): 743-9.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokumententyp

Lee YP, Tay E, Lee CH, Low A, Teo SG, Poh KK, Yeo WT, Lim J, Lim IH, Lim YT, Tan HC. 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.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Lemesle G, Papanoni F, Delhaye C, Bonello L, Lablanche JM. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation: a review of the current guidelines and literature. *Hosp Pract (1995)* 2011; 39 (4): 32-40.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of

⁵⁰ Die TRIAS-HR Studie wurde bereits im Rapid Report „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“ vom 07.09.2012 durch das IQWiG bewertet und daher hier ausgeschlossen.

Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2010; 31 (11): 1311-8.

Kommentar: ausgeschlossen: Dublette

Liu W, Peng Y, Wu B, Li Q, Chai H, Ren X, Wang X, Zhao Z, Chen M, Huang DJ. A Meta-Analysis of the Impact of EPC Capture Stent on the Clinical Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease. J Interv Cardiol 2013; 26 (3): 228-38.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Martin-Yuste V, Brugaletta S, Ferreira-Gonzalez I, Cola C, Alvarez-Contreras L, de AM, Marti V, Garcia-Picart J, Sabate M. Endothelial progenitor cell capturing stent and short dual antiplatelet therapy in patients on chronic anti-vitamin k regimen undergoing percutaneous coronary interventions: long-term outcomes of a single centre registry. EuroIntervention 2011; 6 (7): 831-7.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

McGillion M, Arthur HM, Cook A, Carroll SL, Victor JC, L'Allier PL, Jolicoeur EM, Svorkdal N, Niznick J, Teoh K, Cosman T, Sessle B, Watt-Watson J, Clark A, Taenzer P, Coyte P, Malysh L, Galte C, Stone J. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. Can J Cardiol 2012; 28 (2 Suppl): S20-S41.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Miglionico M, Patti G, D'Ambrosio A, Di SG. 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): 600-4.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Ministry of Health Malaysia, National Heart Association of Malaysia, Academy of Medicine Malaysia. Clinical Practice Guidelines on management of percutaneous coronary intervention (PCI). Kuala Lumpur: MOH, 2009

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Ochi M. Overview: Japanese guidelines for myocardial revascularization to treat stable ischemic heart disease 2012. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013; 61 (5): 246-53.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokumententyp

Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Coll Cardiol 2009; 53 (6): 530-53.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA, Masoudi FA, Dehmer GJ, Patel MR, Smith PK, Chambers CE, Ferguson TB, Jr., Garcia MJ, Grover FL, Holmes DR, Jr., Klein LW, Limacher MC, Mack MJ, Malenka DJ, Park MH, Ragosta M, III, Ritchie JL, Rose GA, Rosenberg AB, Russo AM, Shemin RJ, Weintraub WS, Wolk MJ, Bailey SR, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, Min JK, Patel MR, Shaw L, Stainback RF, Allen JM. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 143 (4): 780-803.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Piscione F, Cassese S, Galasso G, Rapacciuolo A, De RR, Piccolo R, D'Andrea C, Chiariello M. Coronary stenting early before non-cardiac surgery: Is the endothelial progenitor cell capturing coronary stent a solution? Minerva Cardioangiol 2010; 58 (1): 147-52.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokumententyp

Redwood SR. The Year in Cardiology 2012: coronary intervention. Eur Heart J 2013; 34 (5): 338-44.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Rognoni A, Secco GG, Lupi A, Santagostino M, Sansa M, Bongo AS, Rognoni G. Use of endothelial progenitor capture cell stent during percutaneous treatment of coronary bifurcations: a prospective angiographic registry. Crit Pathw Cardiol 2011; 10 (4): 189-92.
Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Rossi ML, Zavalloni D, Gasparini GL, 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.
Kommentar: ausgeschlossen: Dokumententyp

Savchenko AP, Tereshchenko SN, Rudenko BA, Cherkavskaia OV . [Long-term results of implantation of bioengineered and drug-eluting stents in patients with coronary heart disease: comparative characteristics of predictors of poor prognosis]. Vestn Rentgenol Radiol 2010; (3): 4-9.
Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Scheller B, Levenson B, Joner M, Zahn R, Klauss V, Naber C, Schachinger V, Elsasser A. Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter. Positionspapier der DGK 2011. Kardiologie 2011; 6 (5): 411-35.
Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Silber S. Randomized comparison of the EPC-capturing genous stent versus bare-metal stent in patients with acute coronary syndrome Randomisierter vergleich des EPC-anreichernden genous-stents versus unbeschichtete stents bei patienten mit akutem koronarsyndrom. Herz 2010; 35 (2): 120.
Kommentar: ausgeschlossen: Dokumententyp

Silber S. [Evidence-based management of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Latest guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) 2010] Evidenzbasiertes Vorgehen beim ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI). Neueste Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) 2010. Herz 2010; 35 (8): 558-64.
Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Silber S, Damman P, Klomp M, Beijk MA, Grisold M, Ribeiro EE, Suryapranata H, Wojcik J, Hian SK, Tijssen JG, de Winter RJ. Clinical results after coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent: 12-month outcomes of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry. EuroIntervention 2011; 6 (7): 819-25.
Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Silber SRAA, de Winter R, Grisold M, Wojcik J, Suryapranata H, Ribeiro E, Hian SK. Clinical Outcome for the Endothelial Progenitor Cells Capturing Genous Stent: First Results of the 1-Year Follow-Up in 5000 Patients. Circulation 2008; 118 (18, Suppl. 2): S1043.
Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 815S-43S.
Kommentar: ausgeschlossen: andere Indikation

Szmitko PE, Kutryk MJB, Stewart DJ, Strauss MH, Verma S. Endothelial progenitor cell-coated stents under scrutiny. Can J Cardiol 2006; 22 (13): 1117-9.
Kommentar: ausgeschlossen: Dokumententyp

Tanguay JF, Bell AD, Ackman ML, Bauer RD, Cartier R, Chan WS, Douketis J, Roussin A, Schnell G, Verma S, Wong G, Mehta SR. Focused 2012 update of the canadian cardiovascular society guidelines for the use of antiplatelet therapy. Can J Cardiol 2013; 29 (11): 1334-45.
Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Thomas D, Giugliano RP. Management of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: comparison of the updated guidelines from North America and Europe. Crit Pathw Cardiol 2012; 11 (2): 62-73.
Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Tuinenburg A, Damen SA, Ypma PF, Mauser-Bunschoten EP, Voskuil M, Schutgens RE. Cardiac catheterization and intervention in haemophilia patients: prospective evaluation of the 2009 institutional guideline. *Haemophilia* 2013; 19 (3): 370-7.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e637S-e668S.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Wohrle J, Birkemeyer R, Markovic S, Nguyen TV, Sinha A, Miljak T, Spiess J, Rottbauer W, Rittger H. Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease. *Heart* 2011; 97 (16): 1338-42.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Wohrle J. Drug-coated balloons for coronary and peripheral interventional procedures. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14 (5): 635-41.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokumententyp

B-7.1.7 Publikationen zum Einsatz des AK-Stents mit DTAH-Dauer ≤1 Monat

Studie	Studientyp / Einschlusskriterien	Fragestellung	Anzahl Patienten	Endpunkte	Ergebnisse / Dauer der DTAH	Kommentar
Cassese et al. 2012 ID 57	Multizentrische Beobachtungsstudie Pat. ≥18 J. mit AP oder Herzinfarkt, Durchmesser ≥2,5 mm, erwartete oder bekannte Non- Compliance für DTAH (aufgrund Multimorbidität, Polypharmazie, Malignom, erhöhtes Blutungsrisiko, Langzeit- Antikoagulation, Allergie oder Intoleranz auf DTAH oder anstehender chirurgischer Eingriff)	Sicherheit / Wirksamkeit des AKS bei ≤15 vs. >15 Tage DTAH	384, davon 91 mit ≤15 Tagen DTAH (76 aufgrund onkologischer Komorbidität, 11 wg. Intoleranz für Aspirin, 30 für Clopidogrel, 6 für beide	kumulatives MACE-freies Überleben	Signifikante Gruppenunterschiede (Alter, Raucherstatus, Diabetes, frühere PCI, Niereninsuffizienz) Keine signifikanten Unterschiede bzgl. MACE; in der Regression war Dauer der DTAH kein signifikanter Prädiktor Durchschnittliche Dauer DTAH in Gruppe ≤15 Tage: 7,2 Tage vs. 28,0 in Gruppe >15 Tage DTAH	Gruppenbildung post-hoc Keine Überprüfung der Endpunkte
Damman et al. 2012 ID 105	Prozedurenregister Pat. mit elektiver Indikation zur PCI und Läsionslänge 9-33 mm und Durchmesser 2,5-4 mm	Assoziation von Dauer der DTAH und klinischen Endpunkten nach 12 Monaten	4.939 Patienten von 2006-2007 in 144 Zentren weltweit registriert	TVF und kardialer Tod oder Herzinfarkt als Composite jeweils nach 12 Monaten	Nach 30 Tagen DTAH beendet bei 309 Pat. (6,3%) Kein signifikanter Unterschied bei TVF bei früherem vs. späterem Stopp der DTAH (6,3 vs. 6,5%) bzw. Composite- Endpunkte (2,0 vs. 1,5%); DTAH kein	eHealing-Register von OrbusNeich finanziert post-hoc- Auswertung unabhängiges Endpunktcommittee für Tod, Herzinfarkt,

Studie	Studientyp / Einschlusskriterien	Fragestellung	Anzahl Patienten	Endpunkte	Ergebnisse / Dauer der DTAH	Kommentar
					Prädiktor für TVF in Regressionsanalyse Mehr Blutungsereignisse in der Gruppe mit frühem Stopp der DTAH (2,0 vs. 0,2%, HR 0,11 (95%-KI 0,04;0,30) nach 30 Tagen	TVR, TLR, Stentthrombose
Piscione et al. 2011 ID 197	Fallserie Pat. mit unaufschiebbarem nicht-kardialen chirurgischen Eingriff und Indikation für PCI	Nicht definiert (Machbarkeitsstudie)	30	Nicht definiert	DTAH im Durchschnitt für 12,2±3,9 Tage, Operation im Durchschnitt 17,2±3,9 Tage nach PCI (5 kardiovaskuläre, 25 onkologische Eingriffe) Keine kardialen Ereignisse bis Ende Follow-up	Machbarkeitsstudie 30 Tage Follow-up
Sangiorgi et al. 2011 ID 75	Fallserie Pat. ≥18 J. mit stabiler oder instabiler AP, de novo-Läsion für Stents >2,5mm, Läsionslänge <25mm, keine geplante Intervention in den nächsten 3 Monaten	Risiko für Stentthrombosen nach 10 Tagen DTAH	49	Stentverschluss nach 3 Monaten definiert als plötzlicher kardialer Tod, Myokardinfarkt im Versorgungsgeb iet der gestenteten Arterie, klinisch indizierte Angiographie mit Nachweis eines	70% DTAH bis Tag 10, 20% bis Tag 30 Nach 3 Monaten 1 Myokardinfarkt, 3 Revaskularisationen, 1 Stentthrombose (in einem früher implantierten Stent)	Endpunkte von Critical Event Committee überprüft Pat. mit niedrigem Restenoserisiko (80% der Pat. mit stabiler AP, 18,7% Diabetiker) Kurzes Follow-up, kein angiographisches

Studie	Studientyp / Einschlusskriterien	Fragestellung	Anzahl Patienten	Endpunkte	Ergebnisse / Dauer der DTAH	Kommentar
				Verschlusses; sekundär u.a. TLR		Follow-up Studie finanziert von OrbusNeich
Scacciatella et al. 2011a ID 98	Fallserie Pat. mit Genous-Stentimplantation, hohem Restenoserisiko und geplantem chirurgischen Eingriff innerhalb von 60 Tagen nach PCI	Sicherheit und Wirksamkeit des Genous-Stents bei Pat. mit hohem Restenoserisiko und geplantem nicht-kardialen chirurgischen Eingriff mit DTAH für 21-30 Tage	26	Kardialer Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose, TVR, MACE	19% DTAH bis Tag 21, 81% bis Tag 30 77% der Pat. nach durchschnittlich 49 Tagen operiert (meist onkologisch), keine perioperativen Blutungsereignisse MACE bei 20% (2 kardiale Todesfälle, 2 Myokardinfarkt), keine Stentthrombose	Ca. 50% der Pat. mit stabiler AP, 25% früherer Herzinfarkt, 19% instabile AP; 23% mit Diabetes Mittleres Follow-up 15,4 Monate
Scacciatella et al. 2011b ID 125	Fallserie Pat. mit Genous-Stentimplantation, hohem Restenoserisiko ⁵¹ und „no option“ für DES	Sicherheit und Wirksamkeit des Genous-Stents bei Pat. mit hohem Restenoserisiko, bei denen ein DES aufgrund nicht möglicher längerer	61	Kardialer Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose, TVR, MACE	10% DTAH bis Tag 15, 10% bis Tag 21, 80% bis Tag 30 Gründe für Genous-Stent: 13% Aspirinallergie, 62%	46% der Pat. mit stabiler AP, 45% früherer Herzinfarkt, 30% instabile AP, ca. 20% akuter Herzinfarkt; 23% mit Diabetes

⁵¹ Definiert als: "A high-risk condition was defined as meeting two or more of the following criteria: diabetes, acute coronary syndrome, heart failure, proximal vessel disease, multivessel disease, B2/C type lesion, bifurcating lesion, long lesion. Patients were defined as "no option" for DES in presence of: a) known aspirin hypersensitivity or allergy; b) pathologies requiring surgical intervention within 60 days off the procedure; c) high haemorrhagic risk. High haemorrhagic risk was defined as meeting one of the following criteria:

Studie	Studientyp / Einschlusskriterien	Fragestellung	Anzahl Patienten	Endpunkte	Ergebnisse / Dauer der DTAH	Kommentar
		DTAH nicht indiziert ist			geplante Operation, 25% hohes Blutungsrisiko MACE bei 18% (2 kardiale Todesfälle 1,6%, Myokardinfarkt bei 6,6%, TLR bei 9,8%, TVR bei 11,5%), eine akute Stentthrombose (nach 20 Std.)	Mittleres Follow-up 14,8 Monate Vermutlich Überlappung mit Fallserie in Scacciatella et al. 2011 ID 98

Abkürzungen: DTAH = duale Thrombozytenaggregationshemmung; AKS = antikörperbeschichteter Stent; MACE = major adverse cardiac events; TVF = target vessel failure; eHealing = Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth; PCI = perkutane koronare Intervention; KI = Konfidenzintervall; AP = Angina pectoris; TLR = target lesion revascularization; TVR = target vessel revascularization; DES = drug-eluting Stent

known bleeding disorders, stroke during the preceding six months, neoplasms, recent major trauma/surgery, active peptic ulcer, infective endocarditis, advanced liver disease.” (S. 827)

B-7.1.8 Studienregistersuche für AK-Stents

U.S. National Institutes of Health - <http://www.clinicaltrials.gov> (N=2)

Suchstrategie: (cardiovascular OR myocardial OR coronary OR stenosis OR atherosclero* OR arteriosclero* OR heart) [DISEASE] AND ((antibody OR endothelial OR capturing OR capture OR epc OR genous OR cd34) AND stent*) [TREATMENT]

NCT Nummer	Titel	Status	Indikation	Intervention	Phase	Patientenzahl	Study Design	Completion Date	Outcome Measures	URL
NCT00494247 ⁵²	Endothelial Progenitor Cells-capture Stents in Acute Coronary Syndromes	Completed	Acute Coronary Syndromes Coronary Heart Disease	Device: coronary stent (Genous , OrbusN eich) with immobilised anti-CD34 antibody to capture circulating endothelial progenitor cells	Phase 4	60	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Single Blind (Outcomes Assessor) Einschlusskriterien: Age 18 - 80 years Non ST-segment elevation acute coronary syndrome according to ESC definition (CCS III-IV), including NSTEMI and unstable angina De novo lesion >70% in native coronary artery Target vessel diameter 2.5-4.0mm Target lesion length	August 2009	Safety: MACE (composite CV death, myocardial infarction, heart failure, target vessel revascularization, target lesion revascularization) Neointima volume measured by IVUS In-stent late lumen loss and binary restenosis measured by QCA In stent thrombosis (angiographic, clinical) Clinical status (treadmill stress test) Number, function (migration, eNOS expression), transcriptional activity of circulating EPCs In segment late lumen loss, EEM area (QCA, IVUS) Reactivity of target vessel to adenosine and nitroglycerine (QCA, Doppler) Stent apposition/complete stent expansion (IVUS) Plasma levels of inflammatory/hematopoietic cytokines	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494247

⁵² Die Studie wurde in der Zwischenzeit publiziert (Wojakowski et al. 2013, Minerva Cardioangiol. 2013 Jun; 61(3):301-11)

NCT Nummer	Titel	Status	Indikation	Intervention	Phase	Patientenzahl	Study Design	Completion Date	Outcome Measures	URL
							≤30mm Lesion can be covered with single stent			
NCT 0139 4848	Safety and Efficacy Study of Endothelial Progenitor Cell Capture Stent With 1 Month Dual Antiplatelet Therapy	Not yet recruiting Study stopped (Auskunft der Studienleiter)	Stable Angina	Device: Endothelial cell capture stent with 1 month clopidogrel Device: Everolimus eluting stent with 12 month clopidogrel Drug: Atorvastatin 20mg loading Drug: Atorvastatin 80mg loading	Phase 4	1104	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Factorial Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label Einschlusskriterien: Age ≥70 years patients with coronary artery disease (≤stable angina CCS III, Unstable angina IIb patients with signed informed consent significant coronary artery stenosis (>50%) considered for coronary stenting Reference vessel diameter of 2.5 to 4.0 mm	November 2014	Major adverse cardiovascular events Each component of the primary composite endpoint at 12 months In-stent late loss and angiographic pattern of restenosis at 13 months In-stent and in-segment % diameter stenosis (%DS) at 13 months Overall incidence of deferring or declining the request to discontinue dual antiplatelet between 1-12 months due to major and minor operations or invasive procedures Cost-reducing effect according the duration of duration of anti-platelet therapy Periprocedural myocardial infarction Bleeding defined by Bleeding Academic Research Consortium (BARC)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01394848

WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - <http://www.who.int/ictrp/en/> (N=1)

Studientitel/ NCT (incl Link)	Phase / Status	Anzahl Pat.	Design	Intervention	Indikation	Abschluss antizipiert	Primärer Endpunkt	Date of Registration
Endothelial Function following stenting with Genous vs Drug-Eluting Stents – Vasomotion https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001794-28	Ongoing	36	Randomized, Controlled, prospective	Genous Bio-engineered stent Xience V, stent coated with everolimus	Patients with symptomatic ischemic heart disease expressing one or two de novo native coronary artery lesions Einschlusskriterien: 1. Currently receiving statin therapy for at least 2 weeks prior to the index procedure; 2. 18 to 85 years of age; 3. Symptomatic ischemic heart disease (CCS class 1–4, Braunwald class IB, IC, and/or objective evidence of myocardial ischemia); 4. Single de novo lesions; Patients with an additional lesion in another vessel can be included, however, the vasomotion study is to be performed on only one lesion which is identified by the investigator, prior to randomization, as the one which is most suitable for vasomotion study. 5. Target lesion is located in a native coronary artery, which can be covered by one single; 6. Reference vessel diameter 2.5 and <input type="checkbox"/> 7. Acceptable candidate for coronary artery bypass surgery (CABG); 8. Target lesion stenosis is >50% and <100% (minimum TIMI flow I at the time of the PCI procedure) (visual estimate)		The primary endpoint of this study is mean coronary segment diameter change from baseline after maximal endothelium-dependent vasomotion at 6 months post-procedure.	2007-10-15

Current control Trial - <http://www.controlled-trials.com/>

(N=1)

Studientitel/ NCT (incl Link)	Phase / Status	Anzahl Pat.	Design	Intervention	Indikation	Abschluss antizipiert	Primärer Endpunkt	Date of Registration
TRI-stent Adjudication Study - Low risk of Restenosis, TRIAS-LR, ISRCTN47701105 http://www.controlled-trials.com/ISRCTN47701105/	ongoing	1260	Multicentre randomised single-blinded controlled parallel group trial	All included patients are randomly assigned in a 1:1 ratio to the Genous EPC capturing stent or a bare metal stent. Patients with multiple lesions are eligible if all target lesions are low-risk lesions. The randomised treatment assignment must be followed for all treated lesions. Clopidogrel is started before or during PCI procedure and continued on a daily basis for a minimum of four weeks, irrespectively of the type of stent used. The prescribed statin should be atorvastatin in a dosage of at least 40 mg or other statins in equivalent dosages and should be continued for the duration of the study. Patients are followed clinically by telephone contact at 30 days, six months, one year, two, three, four and five years following the index stenting procedure. Scheduling of angiographic evaluation of the treated lesion(s) is at the discretion of the treating physician. Repeat coronary angiography, if performed, is preferably scheduled after	Coronary artery lesions with a low risk of restenosis	01/03/2013	The primary endpoint is target lesion failure within one year, defined as the composite of cardiac death, myocardial infarction (unless documented to arise from a non-treated coronary artery) and clinically driven repeat revascularisation of the treated target lesion.	01/03/2007

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Studientitel/ NCT (incl Link)	Phase / Status	Anzahl Pat.	Design	Intervention	Indikation	Abschluss antizipiert	Primärer Endpunkt	Date of Registration
				twelve months and angiograms should be suitable for off-line quantitative coronary angiography.				

Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) - https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/ (N=0)

B-7.2 Aktualisierung der Stellungnahme der Fachberatung Medizin vom 19.12.2013 zu antikörperbeschichteten Stents unabhängig vom Restenoserisiko bzw. wenn ein drug-eluting Stent nicht in Frage kommt

B-7.2.1 Sachverhalt

Die o.g. Recherche soll vor der Beschlussfassung aktualisiert werden, um sicherzustellen, dass keine für die Beschlussfassung relevanten Studien übersehen werden.

B-7.2.2 Vorgehensweise

Es erfolgte eine systematische Recherche in Studienregistern sowie in Pubmed (12.10.2015) für den Zeitraum seit 2013. Die Recherchestrategie findet sich im Kapitel B-7.2.5. Es konnten insgesamt 55 potentiell relevante Studienregistereinträge und 128 potentiell relevante Treffer in Pubmed identifiziert werden.

Nach einem zweistufigen Screening wurden weder relevante Studienregistereinträge noch relevante Publikationen identifiziert.

B-7.2.3 Fazit

Es konnte keine zusätzliche Evidenz im Vergleich zur Stellungnahme von 2013 identifiziert werden, die für die o.g. Fragestellung relevant wäre.

B-7.2.4 Literatur

keine

B-7.2.5 Recherchestrategie AK-Stents: Update 2015

PubMed am 12.10.2015

#	Suchfrage
#1	Search endothelial cells[MeSH Terms]
#2	Search antibodies[MeSH Terms]
#3	Search stem cells[MeSH Terms]
#4	Search antigens, cd34[MeSH Terms]
#5	Search bioengineerings[MeSH Terms]
#6	Search (endothelial[Title/Abstract]) AND ((cell[Title/Abstract]) OR cells[Title/Abstract])
#7	Search (endothelium[Title/Abstract]) AND ((cell[Title/Abstract]) OR cells[Title/Abstract])
#8	Search (endothelialization[Title/Abstract]) OR endothelialisation[Title/Abstract]
#9	Search ((endothelial[Title/Abstract]) AND progenitor[Title/Abstract]) AND ((cell[Title/Abstract]) OR cells[Title/Abstract])
#10	Search epc[Title/Abstract]
#11	Search genous[Title/Abstract]
#12	Search cell captur*[Title/Abstract]
#13	Search antibod*[Title/Abstract]
#14	Search stem cell*[Title/Abstract]
#15	Search cd34[Title/Abstract]
#16	Search (bioengineer*[Title/Abstract]) OR bio engineer*[Title/Abstract]
#17	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16)
#18	Search stents[MeSH Terms]
#19	Search percutaneous coronary intervention[MeSH Terms]
#20	Search ((stent[Title/Abstract]) OR stents[Title/Abstract]) OR stenting[Title/Abstract]
#21	Search ((percutaneous[Title/Abstract]) AND coronary[Title/Abstract]) AND intervention*[Title/Abstract]
#22	Search (((#18) OR #19) OR #20) OR #21
#23	Search (#17) AND #22
#24	Search coronary artery diseases[MeSH Terms]
#25	Search coronary stenosis[MeSH Terms]
#26	Search acute coronary syndrome[MeSH Terms]
#27	Search (coronary[Title/Abstract] AND artery[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract])
#28	Search (coronary[Title/Abstract] AND artery[Title/Abstract] AND diseases[Title/Abstract])
#29	Search (coronary[Title/Abstract] AND stenos*[Title/Abstract])
#30	Search (acute[Title/Abstract] AND coronary[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract])
#31	Search (dual[Title/Abstract] AND antiplatelet[Title/Abstract] AND therapy[Title/Abstract])
#32	Search (dual[Title/Abstract] AND antiplatelet[Title/Abstract] AND therapies[Title/Abstract])
#33	Search (coronary[Title/Abstract] AND arterioscleros*[Title/Abstract])
#34	Search (coronary[Title/Abstract] AND atheroscleros*[Title/Abstract])
#35	Search (#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34)
#36	Search (#23) AND #35
#37	Search (#36) AND ("2013/11/07"[PDAT] : "2015/10/12"[PDAT])

B-7.2.6 Suche in Studienregistern

1. U.S. National Institutes of Health (<http://www.clinicaltrials.gov>) am 23.09.2015

Suchstrategie:

(cardiovascular OR myocardial OR coronary OR stenosis OR atherosclerosis OR arteriosclerosis) [DISEASE] AND ((antibody OR endothelial OR capturing OR capture OR epc OR genous OR cd34) AND stent) [TREATMENT]

Treffer: 59, nach Abzug der Studien aus der Recherche von 2013: 45

2. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<http://www.who.int/ictcp/en/>) am 28.09.2015

Suchstrategie:

cardiovascular AND endothelial AND stent* OR myocardial AND endothelial AND stent* OR coronary AND endothelial AND stent* OR stenosis AND endothelial AND stent* OR atherosclerosis AND endothelial AND stent* OR arteriosclerosis AND endothelial AND stent* OR coronary AND epc AND stent*

Treffer: 34, nach Dublettencheck: 14, nach Abzug der Studien aus der Recherche von 2013: 10

3. Current control Trial (<http://www.controlled-trials.com/>) am 30.09.2015

Keine relevanten neuen Studien

4. Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) (https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/) am 30.09.2015 (N=0)

Keine relevanten neuen Studien

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

C-1 Einleitung

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 lit. b) VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen (zur sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gemäß 2. Kapitel § 7 lit. a) VerfO wird auf Kapitel B: Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit verwiesen).

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext

Ob eine Behandlung stationär oder auch ambulant durchgeführt werden kann, ist neben dem Gesamtbehandlungskontext u. a. abhängig von der Invasivität der Behandlung, einer – ggf. auch intensivmedizinischen – Überwachungspflicht und patientenindividuellen Faktoren wie Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen.

Grundsätzlich ist die Anwendung von perkutanen Revaskularisationen sowohl im stationären als auch im Sektor der vertragsärztlichen Versorgung durchführbar; insbesondere bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom sollte jedoch gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie KHK eine stationäre Behandlung erfolgen. Auf eine sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit wird daher verzichtet.

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung des Einsatzes von AK-Stents ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der AK-Stents zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit beim Einsatz von AK-Stents nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

D Stellungnahmeverfahren

D-1 Stellungnahmeverfahren im Jahr 2014

Bereits vor geplanter Beschlussfassung im Jahr 2014 fand ein Stellungnahmeverfahren statt. Aufgrund der seit dem Stellungnahmeverfahren gewonnenen Erkenntnisse, erfuhr die Beschlussentwürfe und die Beschlussunterlagen maßgebliche Änderungen. Daher wurde im Jahr 2015 ein erneutes Stellungnahmeverfahren durchgeführt.

Das Stellungnahmeverfahren vor geplanter Beschlussfassung im Jahr 2014 ist aus Gründen der Übersichtlichkeit in einem separaten Dokument („Addendum zur Zusammenfassenden Dokumentation“) abgebildet. Das Dokument ist auf der Homepage des G-BA abrufbar.

D-2 Stellungnahmeverfahren im Jahr 2015

D-2.1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 29. Oktober 2015 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Feststellung zur Beteiligung der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel D-2.4 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen keinen Gebrauch.
- Feststellung der Betroffenheit des Medizinprodukteherstellers *ObusNeich Medical GmbH*
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der MP-Hersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der Strahlenschutzkommission gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V

D-2.2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 29. Oktober 2015 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 3. November 2015 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

D-2.3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können und
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

D-2.4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer	01.12.2015	Verzicht auf mündliche Stellungnahme
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)	Keine SN	
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF)	Keine SN	
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin - Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e.V. (DGG)	04.11.2015	
Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention - Deutsche Hochdruckliga e.V. (DHL)	Keine SN	
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Keine SN	
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)	30.11.2015	
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR)	Keine SN	
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK)	Keine SN	
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)	Keine SN	
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Keine SN	
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	Keine SN	
maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)	Keine SN	
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Keine SN	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Keine SN	
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.	Keine SN	
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Keine SN	
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)	Keine SN	
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)	Keine SN	
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)	Keine SN	
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	Keine SN	
Verband Deutscher Zahn techniker-Innungen (VDZI)	Keine SN	
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)	Keine SN	
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)	Keine SN	
betroffene Medizinproduktehersteller		
OrbusNeich Medical GmbH	Keine SN	

D-2.5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Neben dem nachgenannten Beschlussentwurf wurden den Stellungnehmern die Tragenden Gründe und die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 29.10.2015) übermittelt.

D-2.5.1 Beschlussentwurf, Stand 29.10.2015

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für die der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006 S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

III. § 4 Absatz 2 wird wie folgt geändert:

DKG	GKV-SV
<p>1. Die Nummern 1.1 und 1.2 werden gestrichen.</p> <p>2. Unter Nummer 1 wird folgender Satz angefügt:</p> <p>„Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen bei denen aufgrund von Kontraindikationen für eine langfristige duale Thrombozytenaggregationshemmung der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt und zusätzlich aufgrund eines hohen Restenoserisikos der Einsatz von Bare Metal Stents nicht empfohlen wird.“</p>	<p>Die Nummern 1.1 und 1.2 werden gestrichen.</p>

IV. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

D-2.5.2 Tragende Gründe, Stand 29.10.2015

Stand: 29.10.2015

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden
Krankenhausbehandlung:
Einsatz von ausschließlich
antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung
von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und
Patienten, für die der Einsatz von
medikamentenbeschichteten Stents nicht in
Betracht kommt**

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen.....	3
2.2 Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit relativen Kontraindikationen für eine intensive duale Thrombozytenaggregationshemmung	5
2.3 Würdigung der Stellungnahmen	8
3. Bürokratiekostenermittlung.....	8
4. Verfahrensablauf.....	9
5. Fazit.....	11

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137c Abs. 1 SGB V eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Ein Antrag des GKV-Spitzenverband auf Überprüfung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde am 30. März 2011 gestellt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 21.03.2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Einsatz von mit Antikörpern gegen CD 34 beschichtete Stents (AK-Stents) für Patienten mit einem hohen Restenoserisiko, für die der Einsatz eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt, aus der Krankenhausversorgung ausgeschlossen. Dieser Beschluss wurde durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.06.2013 B1) am 07.06.2013 rechtskräftig.

Der Beschluss basierte auf einer eingehenden Prüfung und dem Nachvollzug eines „Rapid Report“ (IQWiG-Berichte Nr. 138) des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), weiteren Beratungen des G-BA und unter Berücksichtigung der Ergebnisse des zugehörigen Stellungnahmeverfahrens. Wie in den jeweils veröffentlichten Tragenden Gründen sowie der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem Beschluss (www.g-ba.de) dargelegt, waren die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten TRIAS-HR-Studie für die Entscheidung maßgeblich. Die 1-Jahres-Ergebnisse dieser Studie, die Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko einschloss, zeigten eine statistisch signifikante Unterlegenheit des AK-Stents gegenüber einem DES in Bezug auf den kombinierten, primären Endpunkt „Target lesion failure“ (Tod aufgrund kardialer Ursachen, Myokardinfarkt, Notwendigkeit einer Revaskularisation), was zum vorzeitigen Abbruch der Studie führte. Im Ergebnis war von einer Unterlegenheit des AK-Stents gegenüber DES-Stents in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte auszugehen. Der G-BA stellte gleichzeitig fest, dass die AK-Stents in dieser Patientengruppe nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzen.

Gleichzeitig wurde festgehalten, dass

- Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES aufgrund von relativen Kontraindikationen für eine intensive duale Thrombozytenaggregationshemmung nicht Betracht kommt und
- Patienten mit einem niedrigen Restenoserisiko

von dem Ausschluss unberührt und noch Gegenstand weiterer Beratungen sind. Ausschlaggebend für dieses Vorgehen war, dass für diese beiden Fallkonstellationen die Erkenntnislage für eine G-BA Entscheidung noch nicht ausreichend war.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit von antikörperbeschichteten Stents in den restlichen Patientengruppen (Patienten mit niedrigem oder mit hohem Restenoserisiko, bei denen der DES nicht in Betracht kommt) sind Gegenstand der vorliegenden Tragenden Gründe.

Bezüglich der parallel beratenen Patientengruppe mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz eines DES in Betracht kommt erfolgt eine gesonderte Beschlussfassung.

2.1 Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Die koronare Herzkrankheit resultiert aus einer Minderdurchblutung des Herzmuskels aufgrund einer Verengung oder eines Verschlusses der Koronararterien. Sie bildet mit ihren beiden zentralen Erscheinungsformen (chronische ischämische Herzkrankheit und Myokardinfarkt) eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Neben einer optimalen medikamentösen Therapie besteht bei entsprechend festgestellter medizinischer Notwendigkeit ein wesentliches Therapieprinzip darin, verengte oder verschlossene Koronargefäße zu ersetzen oder wieder zu eröffnen bzw. zu weiten. Eine solche Revaskularisierung kann entweder mittels der koronaren Bypass-Chirurgie oder durch eine perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention, PCI) erfolgen. Fällt die Behandlungswahl auf eine PCI, wird hierbei das Gefäß mit Hilfe eines Ballonkatheters geweitet und in der Regel eine Gefäßstütze (Stent) implantiert. Die Stenteinlage soll eine dauerhafte Offenhaltung des Gefäßes gewährleisten.

Es können verschiedene Stent-Technologien unterschieden werden:

Die Bare Metal Stents (BMS, unbeschichtete Stents) bestehen allein aus Metall. Da ein Wiederverschluss bzw. eine gravierende Einengung (Restenose) der betroffenen Gefäße durch ein überstarkes Wachstum der Zellen der inneren Gefäßwand (Neointima-Hyperplasie), wesentlich aufgrund einer durch den Stent initiierten Gewebeverletzung, beobachtet wurde, erwies sich der Einsatz dieser Stents in manchen Fällen als problematisch. Um dieser Problematik zu begegnen, wurden medikamentenbeschichtete Stents (drug eluting stents, DES) mit verschiedenen Wirkstoffen entwickelt, die ein solches unkontrolliertes Zellwachstum hemmen sollen. Der Einsatz von DES gegenüber BMS wurde zunächst insbesondere dann als vorteilhaft angesehen, wenn ein höheres Risiko des Patienten bzw. der Patientin für Restenosen vorliegt. Das Risiko einer Restenose nach koronarer Stentimplantation ist in verschiedenen Patientengruppen unterschiedlich hoch und ist u.a. abhängig von Begleiterkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, und der Art der Gefäßverengung (lang- oder kurzstreckig) bzw. dem Ausmaß der Gefäßverengung (Gefäßdurchmesser). Es gibt zum Beispiel eine Risikoklassifikation des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA), die im Verlauf der Beratungen des G-BA von der Society of Coronary Angiography and Interventions (SCAI) angepasst wurde.¹

Ein möglicher Nachteil von DES ist jedoch, dass nach Einsatz eines DES ein höheres Risiko für Stentthrombosen (Thrombenbildung am Stent) besteht als nach dem Einsetzen eines BMS. Das liegt daran, dass der DES aufgrund der zellwachstumshemmenden Wirkstoffe nur langsam von den Endothelzellen des Blutgefäßes ausgekleidet wird und somit zeitverzögert

¹ IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, Rapid Report zu Auftrag N12-01, Version 1.1 vom 7.9.2012

einheit und einwächst. Bis zum Nachlassen der Medikamenteneinwirkung liegt er frei in der Blutbahn und ist als Fremdkörper Gerinnungsprozessen ausgesetzt, was mit einem höheren Risiko für eine Thrombenbildung am Stent einhergeht.

Hierdurch begründet sich auch die unterschiedliche Dauer der notwendigen intensiven antithrombotischen medikamentösen Begleittherapie (leitliniengerechte duale Thrombozytenaggregationshemmung, DTAH). Diese muss nach Einsatz eines DES über einen längeren Zeitraum (6-12 Monate) gegeben werden, als dies nach Einsatz eines BMS (in der Regel über 4 Wochen) der Fall ist. Da diese antithrombotische Therapie das generelle Blutungsrisiko des Patienten erhöht, sind Nutzen und Risiko bei der Auswahl des Stents sorgfältig abzuwägen.

Zu beachten sind aber auch aktuelle Entwicklungen, die zeigen, dass mit der Entwicklung von neueren DES (new generation DES) das Risiko für das Auftreten von Stentthrombosen reduziert werden konnte, so dass in der aktuellen Leitlinie der europäischen Fachgesellschaften (ESC/EACTS) die neueren DES bezüglich des Auftretens von Stentthrombosen als mindestens genauso sicher angesehen werden wie BMS und teilweise in bestimmten Situationen für diese Produkte sogar die Empfehlungen für die Dauer der antithrombotischen Begleittherapie herabgesetzt wurden.

Betrachtet man also die Vor- und Nachteile der beiden Stentformen, sind bei der Auswahl des einzusetzenden Stents im Wesentlichen folgende Faktoren zu berücksichtigen

- 1) Restenose-Risiko des Patienten (spielt eine zunehmend geringere Rolle)
- 2) zumutbare Dauer der intensiven antithrombotischen medikamentösen Begleittherapie

An diesen Punkten setzt die Rationale der sich hier in der Bewertung befindenden antikörperbeschichteten Stents (AK-Stents) an. Sie wurden als mögliche Therapiealternative zu DES und BMS entwickelt und sollen aufgrund ihrer Beschichtung mit monoklonalen Maus-Antikörpern gegen das Zelloberflächenmolekül CD 34 die Fähigkeit haben, bestimmte Zellen aus dem Blut auf ihrer Oberfläche anzureichern (Endothel-Progenitorzellen), die ihrerseits zu einer zügigen und geordneten zellulären Auskleidung der Stentoberfläche führen sollen. Dies soll einerseits die Ausbildung intimaler Hyperplasien und damit Restenosen verhindern und andererseits eine lang andauernde duale Thrombozytenaggregationshemmung zur Vermeidung von Stentthrombosen überflüssig machen. Herstellerseitig wird eine duale Thrombozytenaggregationshemmung über vier Wochen bei Einsatz eines AK-Stents empfohlen.

Die Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien bezüglich der Auswahl des jeweils bevorzugt zu verwendenden Stents sind nicht einheitlich. Während einige, ältere Leitlinien (Leitlinie der US-amerikanischen² und japanischen³ Fachgesellschaften, NICE-Guideline⁴) in ihren Ausführungen zur Empfehlung der hauptsächlich bzw. vorrangigen Verwendung von DES unabhängig vom Restenoserisiko im Vergleich zu BMS zurückhaltend sind, wurde die Verwendung von DES in der Leitlinie der European Society of Cardiology⁵ aus 2010 standardmäßig bei fast allen klinischen Bedingungen und Läsionsarten empfohlen, bei denen keine Kontraindikationen für eine verlängerte duale Thrombozytenaggregationshemmung bestehen. In der Neufassung aus dem Jahr 2014 wird die Empfehlung für die Verwendung von DES nochmals ausgeweitet, indem darin die neuen DES auch noch für weitere Patientengruppen empfohlen werden⁶. Der AK-Stent hat keinen Eingang in maßgebliche aktuelle Leitlinienempfehlungen gefunden.

2.2 Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit relativen Kontraindikationen für eine intensive duale Thrombozytenaggregationshemmung

Patienten, bei denen aufgrund von relativen Kontraindikationen gegen die erforderliche längere duale Thrombozytenaggregationshemmung der Einsatz von DES nicht in Betracht kommt, müssen differenziert betrachtet werden. Diese Patienten wurden nicht in das TRIAS-Studienprogramm eingeschlossen.

(Relative) Kontraindikationen für eine (längere) duale Thrombozytenaggregationshemmung, und damit das Einsetzen eines DES, können z. B. bei folgenden Konstellationen bestehen:

- Patienten, die eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder oralen nicht-Vitamin-K-Antagonisten erhalten (und ein hohes Blutungsrisiko haben, HAS-BLED score ≥ 3)
- Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko anderer Ursache haben
- Patienten, bei denen eine unaufschiebbare Operation in der nächsten Zeit geplant ist
- Patienten mit schwierig zu erhebende Anamnese, v.a. bei schwerer akuter Erkrankung
- Patienten mit zu erwartender schlechter Adhärenz hinsichtlich der Einnahme von DTAH
- Patienten mit multiplen Komorbiditäten und Polypharmazie.

Betrachtet man die Patientengruppe mit **niedrigem Restenoserisiko**, bei denen (relative) Kontraindikationen für eine intensive duale Thrombozytenaggregationshemmung vorliegen und damit der DES nicht in Betracht kommt, gelangt man zu der Erkenntnis, dass aufgrund der derzeitigen Evidenzlage bei diesen Patienten im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung in der Regel ein BMS zur Anwendung kommen kann. Mit der Frage, ob der AK-Stent eine Alternative zum BMS darstellt, hat sich das TRIAS-Studienprogramm in einem zweiten

2 Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2011; 124: e574-e651.

3 JCS Joint Working Group. Guidelines for elective percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease (JCS 2011) published in 2012 – digest version. *Circ J* 2013; 77 (6): 1590-1607

4 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease, TA 152. London: NICE, 2008

5 Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31 (20): 2501-2555.

6 Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-2619.

Studienarm, der TRIAS-LR-Studie (ISRCTN 47701105: TRI-stent Adjudication Study – Low Risk of Restenosis⁷) beschäftigt. In diese Studie wurden Patienten mit niedrigem Risiko für eine Restenose eingeschlossen und der Einsatz des AK-Stents in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte mit einem BMS verglichen⁸. Die Patientenrekrutierung wurde Anfang des Jahres 2014 gestoppt. Im Rahmen früherer Stellungnahmeverfahren wurde dem G-BA mitgeteilt, dass eine Auswertung der Einjahresergebnisse der TRIAS-LR-Studie voraussichtlich im März 2015 vorliegen würden. Trotz Nachfragen bei der Studiengruppe wurden dem G-BA allerdings noch keine Ergebnisse aus dieser Studie vorgelegt.

Ein bevorzugter Einsatz von AK-Stents gegenüber dem BMS würde sich lediglich dann begründen, wenn bei gleich kurzer Erforderlichkeit der DTAH Vorteile bezüglich der Raten von Stentthrombosen, Restenosen oder anderen patientenrelevanten Endpunkten konstatiert werden könnten. Dies konnte bisher nicht gezeigt werden, so dass bisher kein Nachweis für die Wirksamkeit des AK-Stents im Vergleich zum BMS vorliegt. Es gibt somit derzeit keine Rechtfertigung für den Einsatz von AK-Stents für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, da mit dem BMS nach heutigem Erkenntnisstand für diese Patienten mit niedrigem Restenoserisiko eine gute bzw. vergleichbare Alternativmethode zur Verfügung steht.

Position DKG

Anders einzuschätzen ist die Situation bei der Betrachtung der Patientengruppe, die ein hohes Restenoserisiko aufweist, bei der aber aufgrund von (relativen) Kontraindikationen bezüglich einer längeren dualen Thrombozytenaggregationshemmung der DES nicht in Betracht kommt. Für diese Patientengruppe stellt der BMS keine gute Behandlungsalternative dar, da man dieser Patientengruppe keinen Stent implantieren möchte, der als solcher bereits mit einem hohem Restenoserisiko behaftet ist. Hier ist die Notwendigkeit einer Behandlungsalternative gegeben.

Auch unter Experten wird hier der mögliche Einsatz eines AK-Stents als Therapieoption gesehen. Der Berufsverband interventioneller Kardiologen stellt zum Beispiel in seiner Stellungnahme (vgl. Abschlussbericht zu Antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko, Abschnitt B-3.4)¹ fest, „dass vor allem Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko [profitieren]: dieses kann sich aus einer Grunderkrankung (z. B. gastrointestinale Erkrankungen) oder aufgrund einer notwendigen Dauer-Antikoagulation (z. B. Vorhofflimmern) ergeben. Ferner ist der AK-Stent entscheidend bei demnächst geplanten, nicht aufschiebenden Operationen.“ Der Hersteller Orbus Neich argumentiert in seiner Stellungnahme ähnlich (vgl. Abschlussbericht zu Antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko, Abschnitt B-3.4)¹.

Der AK-Stent könnte bei dieser Patientengruppe als Alternative zum BMS wegen der Notwendigkeit einer ebenso kurzen DTAH und möglicherweise besseren Ergebnissen insbesondere in Bezug auf Restenosen zur Anwendung kommen. Hierzu gibt es auch in kleineren Studien Anhaltspunkte für Vorteile des AK-Stents gegenüber dem BMS, z.B. beim Endpunkt Angina pectoris⁹.

7 <http://www.isrctn.com/search?q=47701105>

8 Klomp M, Beij M, Verouden N et al. Design and rationale of the TRI-stent Adjudication Study (TRIAS) Program. Am Heart J 2009; 158: 527-532.

9 Boshra H, Abdel Hady Y, El-Naggar W et al. Comparison between endothelial progenitor cell capture and bare metal stents in coronary artery disease patients at high risk for in-stent restenosis and thrombosis. Heart Mirror Journal 2011; 5(2): 341-348

Es bedarf unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkenntnisse zum AK-Stent und der besonderen Patientensituation bei dem Einsatz von AK-Stents auf jeden Fall einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung.

Bei den beschriebenen Patientengruppen handelt es sich um ein kleines und heterogenes Patientenkollektiv, da u. a. die (relativen) Kontraindikationen für die Thrombozytenaggregationshemmung sehr unterschiedlich sein können. Aus diesen Gründen wäre es überaus schwierig, eine genau auf dieses Patientenkollektiv fokussierte Studie mit adäquaten patientenrelevanten Endpunkten zu planen und in der Praxis durchzuführen, so dass die Durchführung einer Erprobungsstudie mit dieser Fragestellung als nicht zielführend angesehen wird.

Position GKV-SV

Für Patientinnen und Patienten mit **hohem Restenoserisiko**, für die ein DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, stellt sich die Behandlungssituation wie folgt dar: Liegen relative Kontraindikationen zum Einsatz eines DES vor, so ist über die Notwendigkeit einer Revaskularisation im Hinblick auf die spezifische Ausprägung dieser relativen Kontraindikationen bzw. weitere, patientenseitig relevante Faktoren zu entscheiden (z. B. Dringlichkeit eines operativen Eingriffs, Einschätzung der erwarteten Therapieadhärenz in Bezug auf die DTAH). Auch wenn spezifische Hinweise fehlen, welche alternative Vorgehensweise in diesen Fällen zu wählen wäre¹⁰, kann doch davon ausgegangen werden, dass BMS zumindest für erhebliche Teile der Patientinnen- bzw. Patientengruppen mit relativen DES-Kontraindikationen eine häufig gewählte Therapieform bzw. Methode der Revaskularisation darstellen. Dies gilt insbesondere für Anwendungsfälle, in denen zwar eine mindestens 6-monatige DTAH als nicht durchführbar erscheint, eine wesentlich kürzere DTAH jedoch möglich ist. Generell gilt eine 4-wöchige DTAH-Gabe bei BMS als angemessen, in bestimmten Fällen (elektiver Eingriff, erhöhtes Blutungsrisiko) wird jedoch auch eine lediglich 2-wöchige DTAH für möglich gehalten¹¹. Entsprechende Empfehlungen wurden auch im Rahmen der ergänzenden Literatur- und Leitlinienrecherche der Fachberatung Medizin des G-BA gefunden.

Zusätzlich sollte erwogen werden, ob alternativ zur Stenteinlage andere therapeutische Verfahren (wie z. B. alleinige Ballondilatation oder koronare Bypass-Chirurgie) zur Anwendung kommen können.

Zur Frage, welchen Stellenwert der Einsatz eines AK-Stents bei Patienten mit relativen Kontraindikationen für die Anwendung eines DES haben könnte, hat die Fachberatung Medizin des G-BA ebenfalls eine ergänzende Literatur- und Leitlinienrecherche durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass lediglich Ergebnisse aus Beobachtungsstudien zum Einsatz des AK-Stents mit sehr kurzer DTAH-Dauer bei Patienten vorliegen, bei denen ein DES aus medizinischen Gründen nicht indiziert ist. Aus diesen Studienergebnissen lässt sich kein Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen nachweisen. Zwar hat bereits das IQWiG in seinem Rapid Report auch die Ergebnisse einer randomisierten Studie einbezogen, in der bei Patienten mit hohem Restenoserisiko die Anwendung von AK-Stents mit BMS verglichen

10 Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal (2014) 35, 2541-2619.

11 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. Circulation. 2011;124:e574-e651; Gawaz M, Geisler T. Update orale Plättchenhemmer. Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Kardiologie 2012 • 6:195-209.

wurde¹², diese Studie muss jedoch laut Bewertung des IQWiG „aufgrund gleich mehrerer methodischer Probleme als vermutlich grob mangelhaft bewertet werden“¹³.

Der AK-Stent besitzt in dieser Patientengruppe auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Dieses könnte dann vorliegen, wenn Studien geringer Ergebnissicherheit Ergebnisse für den AK-Stent aufwiesen, die signifikant besser sind als sie von einer der genannten, relevanten Therapiealternativen erwartet werden können. Solche Ergebnisse liegen jedoch nicht vor. Es könnte auch dann das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative vorliegen, wenn aufgrund der Ergebnisse der TRIAS-LR-Studie für den AK-Stent gegenüber BMS bei gleich kurzer Erforderlichkeit der DTAH Vorteile bezüglich der Raten von Stentthrombosen, Restenosen oder anderen patientenrelevanten Endpunkten konstatiert werden könnten. Solche Ergebnisse könnten zumindest die Erwartung stützen, dass auch für Patienten mit hohem Restenoserisiko, für die ein DES nicht in Betracht kommt, ähnliche Resultate möglich sind. Dies konnte bisher nicht gezeigt werden, so dass bisher kein Nachweis für die Wirksamkeit des AK-Stents im Vergleich zum BMS vorliegt (s. o.). Es liegen somit in keiner Patientengruppe Ergebnisse vor, die ein Potenzial erkennen lassen und eine Studie zum Nachweis eines Potenzials rechtfertigen könnten, in der bei Patienten mit hohem Restenoserisiko und relativer Kontraindikation für einen DES, aber gleichzeitiger Möglichkeit einer vierwöchigen DTAH-Einnahme, der Einsatz von AK-Stents mit der Einlage von BMS verglichen wird. Eine solche Studie erscheint angesichts der gegenwärtig vorliegenden Ergebnisse nicht durchführbar. Zusammenfassend stellt der G-BA fest, dass auch in dieser Patientengruppe der Einsatz von AK-Stents als therapeutische Alternative nicht erforderlich und ihr Einsatz nicht zu rechtfertigen ist.

2.3 Würdigung der Stellungnahmen

Text wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Kapitel 1 VerFO Anlage II. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

12 Boshra H, Abdel Hady Y, El-Naggar W et al. Comparison between endothelial progenitor cell capture and bare metal stents in coronary artery disease patients at high risk for in-stent restenosis and thrombosis. Heart Mirror Journal 2011; 5(2): 341-348.

13 IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, Rapid Report zu Auftrag N12-01, Version 1.1 vom 7.9.2012, S. 50.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
30.03.2011		Antrag des GKV-Spitzenverband auf Überprüfung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V
18.08.2011	G-BA	Der Antrag wird angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet. Der UA Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Bewertung beauftragt.
03.11.2011	UA MB	Einrichtung und Beauftragung einer Arbeitsgruppe
23.02.2012	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
15.03.2012		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger
15.03.2012	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Erstellung eines Rapid Reports zur Bewertung des Nutzens antikörperbeschichteter Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenose-Risiko
10.08.2012		Rapid Report des IQWiG an G-BA Version 1.0, Stand: 10. August 2012 „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“
10.09.2012		Rapid Report des IQWiG an G-BA Version 1.1, Stand: 7. September 2012 „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“
29.11.2012	UA MB	Annahme des Rapid Reports des IQWiG „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“ als auftragsgemäß
ab 29.11.2012	UA MB	Beratung der antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko
21.03.2013	Plenum	Ausschluss des Einsatzes von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit <u>hohem Restenoserisiko</u> , für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, <u>DES</u>) in Betracht kommt.
28.05.2013	AG Koronare Stents	Fachgespräch mit Sachverständigen
22.11.2013	AG Koronare Stents	Beratung der beauftragten Literaturrecherchen und deren Auswertung
30.01.2014	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Beratung der Ergebnisse der AG Koronare Stents • Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
18.02.2014		Stellungnahme der DGK
17.03.2014		Stellungnahme der BÄK
17.03.2014		Stellungnahme der DGTHG
17.03.2014		Stellungnahme von ObusNeich
17.03.2014		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
28.05.2014	UA MB	Anhörung
bis 08.2015		Anfragen bei ObusNeich und der TRIAS Studiengruppe zu den Ergebnissen der TRIAS Pilot-, TRIAS HR- und TRIAS LR Studie
29.10.2015	UA MB	<p>Einsatz von antikörperbeschichteten Stents bei Patientinnen und Patienten mit <u>niedrigem Restenoserisiko</u>, für die die Anwendung eines <u>DES in Betracht</u> kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen • Abschluss der Beratungen im UA MB zu den entsprechenden Beschlussdokumenten <p>Einsatz von antikörperbeschichteten Stents bei Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines <u>DES nicht in Betracht</u> kommt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
TT.MM.JJJJ	Plenum	<p>Einsatz von antikörperbeschichteten Stents bei Patientinnen und Patienten mit <u>niedrigem Restenoserisiko</u>, für die die Anwendung eines <u>DES in Betracht</u> kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschlussfassung
		Prüfung durch das BMG
		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
		Inkrafttreten des Beschlusses

5. Fazit

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt:

Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt

Die Anwendung von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents (AK-Stent) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt, ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V) in der Regel nicht erforderlich und weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Sie bleibt insoweit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien.

Zusätzliche Position DKG:

Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund von Kontraindikationen für eine langfristige duale Thrombozytenaggregationshemmung der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt und zusätzlich aufgrund eines hohen Restenoserisikos der Einsatz von Bare Metal Stents nicht empfohlen wird. Bei dieser Patientengruppe kann der AK-Stent weiterhin als eine Therapieoption im Rahmen einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkenntnisse zum AK-Stent und der besonderen Patientensituation verwendet werden.

Ende zusätzliche Position DKG

Der G-BA behält sich vor, bei Vorliegen neuer Erkenntnisse zu der ausgeschlossenen Patientengruppe die Methode erneut zu überprüfen und ggf. gesonderte Richtlinienbeschlüsse zu treffen.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben von dieser Beschlussfassung unberührt.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

D-2.6 Schriftliche Stellungnahmen

D-2.6.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Bundesärztekammer · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Frau Katrin Althoff
Wegelystr. 8
10623 Berlin

Berlin, 01.12.2015

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430

Fax +49 30 400 456-378

E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd

Aktenzeichen: 872.010

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für die der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt

Ihr Schreiben vom 03.11.2015

Sehr geehrte Frau Althoff,

als Anlage senden wir Ihnen unsere Stellungnahme in o. g. Angelegenheit.
Für Ihre Hinweise auf die Gelegenheit zur zusätzlichen mündlichen Stellungnahme danken wir – wir werden hiervon in der bezeichneten Angelegenheit keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3

Anlage



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung
von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für die der
Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt

Berlin, 01.12.2015

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 03.11.2015 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung zu folgendem Thema aufgefordert: Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für die der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt.

Im März 2013 hatte der G-BA die Behandlung von Koronargefäßstenosen mit antikörperbeschichtete Stents (AK-Stents) für Patientinnen und Patienten, die ein hohes Risiko einer Restenose haben, und für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents in Betracht kommt, als Methode der stationären Versorgung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen. Begründet wurde dieser Ausschluss mit einem deutlich höheren und schwerwiegenderen Schadenspotenzial von AK-Stents im Vergleich zu DES. Von diesem Ausschluss unberührt waren Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES aufgrund von relativen Kontraindikationen für eine intensive duale Thrombozytenaggregationshemmung nicht Betracht kommt, und Patienten mit einem niedrigen Restenoserisiko. Für weitere Beschlüsse sollte zunächst die Erkenntnis- bzw. Studienlage genauer eruiert werden.

Nach entsprechender Fortsetzung seiner Beratungen liegt nunmehr auch ein Beschlussentwurf über die Bewertung des medizinischen Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit von antikörperbeschichteten Stents in den restlichen Patientengruppen (Patienten mit niedrigem oder mit hohem Restenoserisiko, bei denen der DES nicht in Betracht kommt) vor. Im Ergebnis gibt es unterschiedliche Auffassungen zur Bedeutung bzw. Anwendung antikörperbeschichteter Stents in der beschriebenen Patientengruppe. Eine vom GKV-SV vertretene Position erkennt weder Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen noch das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Die DKG hingegen verweist auf die Notwendigkeit einer Behandlungsalternative zu Bare Metal Stents (BMS) bei einer kleinen Anzahl bestimmter (und dabei in den jeweiligen Risikoprofilen heterogener) Patienten, für die es zumindest Anhaltspunkte für Vorteile von AK-Stents gegenüber BMS gäbe. Für diese Patienten solle die Möglichkeit des Einsatzes von AK-Stents als Therapieoption möglich bleiben.

Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hatte sich bereits in ihrer Stellungnahme vom 17.03.2014 zu dieser Thematik dahingehend geäußert, das methodische Spektrum zur Behandlung von Koronargefäßstenosen möglichst so zu gestalten, dass auch für kleine Gruppen von Patienten mit besonderen Risikokonstellationen zumindest die Option besteht – unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung – auch auf AK-Stents zurückgreifen zu können. Dies erscheint bei der hier im Fokus stehenden Gruppe von Patienten, für die der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt, gegeben zu sein. Die Bun-

Stellungnahme der Bundesärztekammer

des Ärztekammer unterstützt daher die in der DKG-Position vorgesehene Ausnahmeregelung in § 4 Abs. 2 der Richtlinie.

Berlin, 01.12.2015



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3 – Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und Patientensicherheit

D-2.6.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e.V., Gesellschaft für operative, endovasculäre und präventive Gefäßmedizin (DGG)

Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):

Einsatz von antikörperbeschichteten Stents (AK-Stents) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für die der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) nicht in Betracht kommt

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e.V., Gesellschaft für operative, endovasculäre und präventive Gefäßmedizin (DGG)	
4.11.2015	
Stellungnahme Änderungsvorschlag	/ Begründung
Keine Änderungsvorschläge	Der vorgegebene Begründungsweg ist nachvollziehbar

D-2.6.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-0
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: info@dgk.org
Web: www.dgk.org

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung &
Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Düsseldorf, den 30. November 2015
DGK_V2015_016_Antikörperbeschichtete Stents

**Stellungnahme gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):**

Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents (AK-Stents) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für die der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) nicht in Betracht kommt.

„Beratung zum Einsatz von AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines DES in Betracht kommt“

Sehr geehrte Damen und Herren,

bezugnehmend auf Ihre Mail an die AWMF vom 3.11.2015 dürfen wir zu der o.a. Frage wie folgt Stellung nehmen:

In unserer Ihnen vorliegenden Stellungnahme vom 18.02.2014 (s. Anlage) haben wir uns für: „einen Ausschluss des Einsatzes von AK-beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko die Anwendung eines DES in Betracht kommt“ ausgesprochen.

Diese umfasst das aktuelle angesprochene Patientenkollektiv mit niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines DES in Betracht kommt. Hier ist für AK-beschichtete Stents kein zusätzliches Therapiepotential zu erwarten. Neue Daten, welche etwas an dieser Einschätzung ändern würden sind nicht bekannt. Unsere Stellungnahme vom 18.02.2014 behält daher unverändert Ihre Gültigkeit.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Karl-Heinz Kuck
Präsident der
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

Prof. Dr. Stephan Baldus
Vorsitzender der Kommission
für Klinische Kardiologie

Vorstand: Prof. Dr. Karl-Heinz Kuck (Präsident) – Prof. Dr. Christian W. Hamm – Prof. Dr. Hugo A. Katus
Geschäftsführer und besonderer Vertreter nach § 30 BGB: Dipl.-Math. Konstantinos Papoutsis
Sitz: Bad Nauheim – Eingetragen beim AG Friedberg unter VR 334 – Steuer-Nr.: 105 5888 1351

D-2.6.4 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
<p>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-forschung e.V. (DGK)</p>	<p><i>In unserer Ihnen vorliegenden Stellungnahme vom 18.02.2014 (s. Anlage) haben wir uns für: „einen Ausschluss des Einsatzes von AK-beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko die Anwendung eines DES in Betracht kommt“ ausgesprochen.</i></p> <p><i>Diese umfasst das aktuelle angesprochene Patientenkollektiv mit niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines DES in Betracht kommt. Hier ist für AK-beschichtete Stents kein zusätzliches Therapiepotential zu erwarten. Neue Daten, welche etwas an dieser Einschätzung ändern würden sind nicht bekannt. Unsere Stellungnahme vom 18.02.2014 behält daher unverändert Ihre Gültigkeit.</i></p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen, bezieht sich jedoch nicht direkt auf den hier im Stellungnahmeverfahren befindlichen Beschlussgegenstand.</p> <p>Zur Gruppe der Patienten, bei denen ein DES nicht in Betracht kommt, wurden bereits 2013 (hohes Restenoserisiko) und am 27.11.2015 (niedriges Restenoserisiko) Beschlüsse getroffen.</p> <p>In der zitierten Stellungnahme vom 18.02.2014 wird gesagt: „Einzig bei Patientinnen und Patienten bei denen kein DES eingesetzt werden kann, besteht theoretisch noch ein Therapiepotential für den Einsatz AK-beschichteter Stents.“</p> <p>DKG, KBV, PatV:</p> <p>Diese STN und damit auch diese Aussage der DGK behalte laut eigener Aussage ihre Gültigkeit. Daher wird eine Zustimmung zum DKG-Beschlussvorschlag gesehen.</p> <p>GKV-SV:</p> <p>Die stellungnehmende Fachgesellschaft hat ihre im Februar 2014 abgegebene Empfehlung somit nur implizit aufrechterhalten. Sie hat auch keine klinische Datengrundlage genannt, um zu begründen, inwieweit dieses Therapiepotential für den AK-Stent angesichts</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
		<p>der in den Beschlussdokumenten des G-BA aufgeführten Argumente dennoch bestehen könnte.</p> <p>Für ein Belassen der Anwendung von AK-Stents im Leistungskatalog der GKV reicht es nicht aus, dass es einen medizinischen Bedarf an Behandlungsalternativen gibt.</p> <p>Es sind auch dem G-BA keinerlei klinische Daten bekannt, die die Behauptung rechtfertigen würden, AK-Stents seien hinsichtlich der Behandlungsergebnisse oder der Dauer der dualen Plättchenhemmung überlegen.</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e.V., Gesellschaft für operative, endovasculäre und präventive Gefäßmedizin (DGG)</p>	<p><i>Keine Änderungsvorschläge</i></p> <p><i>Der vorgegebene Begründungsweg ist nachvollziehbar.</i></p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
Bundesärztekammer	<p><i>Die Bundesärztekammer hatte sich bereits in ihrer Stellungnahme vom 17.03.2014 zu dieser Thematik dahingehend geäußert, das methodische Spektrum zur Behandlung von Koronargefäßstenosen möglichst so zu gestalten, dass auch für kleine Gruppen von Patienten mit besonderen Risikokonstellationen zumindest die Option besteht – unter sorg-fältiger Nutzen-Risiko-Abwägung – auch auf AK-Stents zurückgreifen zu können. Dies erscheint bei der hier im Fokus stehenden Gruppe von Patienten, für die der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt, gegeben zu sein. Die Bundesärztekammer unterstützt daher die in der DKG-Position vorgesehene Ausnahmeregelung in § 4 Abs. 2 der Richtlinie.</i></p>	<p>DKG, KBV, PatV:</p> <p>Die Stellungnahme, die die DKG Position vollumfänglich unterstützt, wird zur Kenntnis genommen. Für den DKG-Beschlussentwurf entstehen daher keine erforderlichen Änderungen.</p> <p>GKV-SV:</p> <p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Allerdings werden auch hier keine Daten vorgelegt, die Hinweise darauf geben könnten, dass der Einsatz von AK-Stents in der angesprochenen Patientengruppe tatsächlich eine bessere therapeutische Alternative darstellt als BMS. Ohne eine derartige Datengrundlage ist es aus Sicht des GKV-SV nicht erkennbar, wie eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen der Anwendung eines BMS und eines AK-Stents möglich sein soll.</p>

D-2.7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben und nicht auf ihr Recht zur Abgabe einer mündlichen Stellungnahme verzichtet haben, wurden fristgerecht zur mündlichen Anhörung am 14. Januar 2016 eingeladen. Da alle Stellungnahmeberechtigten ihre Teilnahme an der Anhörung abgesagt haben, hat keine mündliche Anhörung stattgefunden.

E Gesamtbewertung im Versorgungskontext

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss zu folgender Entscheidung gelangt:

DKG, KBV, PatV:

Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt

Die Anwendung von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen (AK-Stent) bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt, ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V) nicht erforderlich und weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Sie bleibt insoweit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien.

Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund von Kontraindikationen für eine langfristige duale Thrombozytenaggregationshemmung der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt und zusätzlich aufgrund eines hohen Restenoserisikos der Einsatz von Bare Metal Stents nicht empfohlen wird. Bei dieser Patientengruppe kann der AK-Stent weiterhin als eine Therapieoption im Rahmen einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkenntnisse zum AK-Stent und der besonderen Patientensituation verwendet werden.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

GKV-SV:

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt, ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V) nicht erforderlich und weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Sie bleibt insoweit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.