



Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung  
gemäß 137c SGB V:

## **Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen**

23. Dezember 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](http://www.g-ba.de)

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>1</b>
A-1	Tragende Gründe .....	1
A-1.1	Rechtsgrundlage .....	1
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung .....	1
A-1.2.1	Behandlungsmethode Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen .....	1
A-1.2.2	Begründung für den Ausschluss.....	2
A-1.2.3	Vom Ausschluss ausgenommene Indikationen .....	3
A-1.2.4	Würdigung der Stellungnahmen .....	9
A-1.3	Bürokratiekostenermittlung .....	9
A-1.4	Verfahrensablauf .....	9
A-1.5	Fazit .....	11
A-2	Beschluss .....	13
A-3	Anhang .....	14
A-3.1	Antrag auf Bewertung des Einsatzes von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen nach § 137c SGB V .....	14
A-3.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	18
<b>B</b>	<b>Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....</b>	<b>19</b>
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	19
B-2	Medizinische Grundlagen .....	20
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens .....	24
B-3.1	Relevante Studien und Informationssynthesen (aus IQWiG-Rapid-Report und IQWiG- Arbeitspapier (Nr. 303)) .....	24
B-3.1.1	Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität .....	38
B-3.1.1.1	Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität .....	38
B-3.1.2	Zerebrovaskuläre Morbidität.....	41
B-3.1.2.1	Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und zum Endpunkt erneute Revaskularisation .....	41
B-3.1.2.2	Ergebnisse zu den Endpunkten Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und erneute Revaskularisation .....	43
B-3.1.3	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie .....	48
B-3.1.3.1	Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse und Myokardinfarkte .....	48
B-3.1.3.2	Ergebnisse zu den Endpunkten: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse, Myokardinfarkt .....	49
B-3.1.4	Zusammenfassung der Beleglage.....	50

B-3.2	Fazit des IQWiG-Rapid Reports.....	55
B-3.3	Inhaltliche Bewertung und Kommentierung.....	55
B-3.3.1	SAMMPRIS-Studie.....	55
B-3.3.1.1	Periprozedurale Schlaganfälle .....	56
B-3.3.1.2	Erfahrung des Interventionalisten .....	58
B-3.3.1.3	Kontrollgruppe .....	59
B-3.3.1.4	Weitere, in der Nutzenbewertung des IQWiG geprüfte Studien .....	59
B-3.3.2	Wissenschaftliche Diskussion nach Publikation von SAMMPRIS und öffentliche Stellungnahme der Fachgesellschaften zum Rapid Report des IQWiG .....	69
B-3.3.3	Zulassungssituation nach Publikation der SAMMPRIS-Studie.....	72
B-3.3.4	Notwendige Einsatzgebiete für das intrakranielle Stenting aus Sicht der Fachgesellschaften .....	72
B-3.3.5	Leitlinien, Evidenzsynthesen .....	73
B-3.3.6	Fazit.....	74
B-4	Sektorübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit (in Teilen dem IQWiG-Bericht entnommen).....	76
B-4.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik.....	76
B-4.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung.....	78
B-4.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen .....	79
B-4.4	Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität .....	80
B-5	Bewertung des Potenzials .....	82
B-5.1	Bewertung der Unwirksamkeit und/oder Schädlichkeit.....	82
B-5.2	Möglicher Ersatz einer aufwändigeren Methode .....	83
B-5.3	Möglicher Ersatz einer invasiveren Methode.....	83
B-5.4	Möglicher Einsatz für spezielle Patienten(-sub)gruppen .....	83
B-5.5	Erwartung weniger Nebenwirkungen .....	87
B-5.6	Erwartung in sonstiger Weise effektivere Behandlung .....	87
B-5.7	Abschließende Beurteilung des Potenzials .....	88
B-6	Anhang.....	89
B-6.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	89
B-6.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger.....	89
B-6.1.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen.....	90
B-6.1.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen .....	92
B-6.2	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes .....	92

B-6.3	Rapid Report und Arbeitspapier des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes .....	93
<b>C</b>	<b>Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung.....</b>	<b>94</b>
C-1	Einleitung.....	94
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung .....	94
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung .....	94
<b>D</b>	<b>Stellungnahmeverfahren.....</b>	<b>95</b>
D-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen .....	95
D-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....	95
D-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer .....	95
D-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen .....	96
D-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	97
D-5.1	Beschlussentwurf.....	98
D-6	Schriftliche Stellungnahmen.....	100
D-6.1	Stellungnahme der Bundesärztekammer .....	100
D-6.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)....	104
D-6.3	Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG).....	109
D-6.4	Stellungnahme der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN).....	113
D-6.5	Stellungnahme der Phenox GmbH .....	116
D-6.6	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen .....	120
D-7	Mündliche Stellungnahmen.....	145
D-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten .....	145
D-7.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen .....	146
D-8	Würdigung der Stellungnahmen.....	148
D-9	Anhang .....	149
D-9.1	Wortprotokoll der Anhörung .....	149
<b>E</b>	<b>Gesamtbewertung .....</b>	<b>163</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASS	Acetylsalicylsäure
BÄK	Bundesärztekammer
BAnz	Bundesanzeiger
BES-Stentsystem	ballonexpandierendes Stentsystem
DRG	Diagnosis Related Groups
EC-IC Bypass	extracranial-to-intracranial Bypass
FDA	US Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICH GCP	International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice
ITT-Auswertung	Intention-To-Treat-Auswertung
MCA	Arteria cerebri media, engl. middle cerebral artery
NNH	Number needed to harm
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SES-Stentsystem	selbstexpandierendes System
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## **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 zu Lasten der 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 Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde am 27. März 2013 gestellt.

#### **A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung**

##### **A-1.2.1 Behandlungsmethode Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen**

Der Schlaganfall gehört zu den epidemiologisch wichtigsten Ursachen für Behinderung und Tod in Deutschland. Er ist die Folge einer dauerhaften Durchblutungsstörung eines Gehirnareals und führt zu neurologischen Ausfallssymptomen wie Lähmungen, Gleichgewichts-, Seh-, Sprach- und Schluckstörungen. Nicht selten geht einem Schlaganfall eine vorübergehende Durchblutungsstörung (< 24 Stunden) eines Gehirnareals mit Auftreten passagerer neurologischer Symptome ohne Nachweis eines Infarktes in der Bildgebung, eine sogenannte transitorische ischämische Attacke (TIA), voraus.

Hauptursache von TIA und Schlaganfall ist die Arteriosklerose der hirnversorgenden Gefäße. In Europa können etwa 10% der Schlaganfälle auf eine hochgradige (> 70%), Arteriosklerosebedingte Stenose der großen, intrakraniellen Arterien zurückgeführt werden. Das Risiko, ohne medikamentöse Behandlung innerhalb der ersten Woche nach erstmaliger TIA oder Schlaganfall einen (weiteren) Schlaganfall zu erleiden, beträgt etwa 30 %. Schlaganfälle verlaufen zu 19% innerhalb eines Monats und zu 37% innerhalb eines Jahres tödlich.

Stenosen der intrakraniellen Arterien können auf unterschiedliche Weise zu einem Schlaganfall führen. So können Thrombozyten (Blutplättchen) an der Oberfläche der Arterien anhaften und den Blutdurchfluss verringern oder die Stenose verlängern und hierdurch abgehende Gefäße (sogenannte Perforatoren) verengen oder verlegen. Auch können angelagerte Thrombozytenaggregate von einer Stenoseoberfläche mit dem Blutstrom in weiter entfernt gelegene, kleinere Gehirnarterien fortgeschleppt werden und diese blockieren.

Auch wenn es zu keiner vollständigen Blockade kommt, kann die Blutzufuhr durch eine Stenose so stark reduziert sein, dass die Blutversorgung des dahinterliegenden Gehirnareals nicht mehr ausreichend gewährleistet ist. Die Symptome der durch eine Stenose verursachten Durchblutungsstörung können stark variieren und reichen von einer von den Betroffenen unbemerkten Durchblutungsstörung über diskrete, passagere Symptome bis zur akuten Verlegung einer größeren, durch eine Stenose eingeeengten Arterie verbunden mit schweren Lähmungen oder Bewusstlosigkeit.

Die Behandlung solcher hochgradigen Stenosen der intrazerebralen Arterien hat somit einen bedeutenden Platz in der Prophylaxe des Schlaganfalles. Bislang wurde allein für die Thrombozytenaggregationshemmer die Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung nachgewiesen. Insbesondere bei begleitender Blutdruckregulation und Behandlung mit einem Lipidsenker (Statin) kann sie die Zahl von Schlaganfällen reduzieren.

Operative Verfahren zur Behandlung intrakranieller Stenosen sind entweder wegen der anatomischen Lage der Stenose nicht möglich oder haben sich als nicht wirksam herausgestellt. Aus diesem Grund gewannen in den letzten Jahren sogenannte interventionelle Verfahren zunehmend an Bedeutung. Hierbei wird ein Katheter nach Punktion der Leistenarterie intraarteriell bis zum Ort der Stenose vorgeschoben und der stenosierte Abschnitt des Blutgefäßes unter Röntgenkontrolle durch einen Ballonkatheter aufgeweitet. Dieser Ballon kann einen dehnbaren, für den dauerhaften Verbleib bestimmten Drahtkorb, einen Stent, an die Gefäßwand drücken. Alternativ kann ein solcher Stent an die Stelle einer zuvor mittels Ballon aufgeweiteten Stenose platziert werden. Ziel der Einlage eines Stents ist im Wesentlichen die Verhinderung des Wiederauftretens der Stenose.

### **A-1.2.2 Begründung für den Ausschluss**

Während in der frühen Phase der Methodenentwicklung eine Reihe von kleineren Studien für eine Wirksamkeit der Stenteinlage bei intrakraniellen arteriellen Stenosen zur Prophylaxe von Schlaganfällen sprach, fielen die Ergebnisse der ersten multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studie zum Therapieverfahren, der sogenannten SAMMPRIS-Studie, ernüchternd aus. Es zeigte sich bei dem in ihr untersuchten Patientenkollektiv nicht nur kein Nutzen, sondern zudem ein relevanter Schaden der Stenteinlage. Dieser bestand zum einen in der Auslösung von Blutungen im Gehirn, entweder durch Verletzung eines Blutgefäßes durch die Methode, oder weil die Blutgefäßanteile hinter der Stenose den nach deren Beseitigung wieder höheren Blutdruck nicht mehr Stand halten konnten und platzten. Zum anderen wurden auch durch die Methode Schlaganfälle ausgelöst, entweder weil bei der Aufdehnung der Stenose abzweigende Gefäße verlegt oder weil Thromben von der Gefäßwand abgelöst und mit dem Blutstrom fortgeschleppt wurden. Die Studie wurde aufgrund einer deutlich erhöhten Schlaganfallrate im Interventionsarm vorzeitig abgebrochen. Das Ergebnis der Studie war Anlass für die Antragsstellung beim G-BA auf Überprüfung der Methode. Eine zweite, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie, die sogenannte VISSIT-Studie, wurde ebenfalls vorzeitig abgebrochen. Auch hier fand sich bei fehlendem Nutzen ein relevantes Schadenspotential. Beide Studien unterschieden sich in untersuchtem Kollektiv und der verwendeten Methode der Einlage des Stents.

Bereits die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie führten in den USA zu einer deutlichen Einengung des Indikationsspektrums für die Einlage von Stents auf Patienten mit einer hochgradigen Stenose > 70%, die trotz Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern zwei Schlaganfälle hatten, bei denen also die einzige Methode zur Behandlung mit nachgewiesenem Nutzen nicht wirksam war. Nur bei diesen Patienten wurde der in der SAMMPRIS-Studie nachgewiesene Schaden der Methode bei fehlender Behandlungsalternative als vertretbar eingeschätzt, ohne dass die Methode im Hinblick auf ihren Nutzen bei dieser Gruppe untersucht wurde. Eine aktuelle Subgruppenanalyse der SAMMPRIS-Studie deutet darauf hin, dass in dieser Gruppe der Nutzen der Stentbehandlung gegenüber dem Schadensrisiko überwiegt.

Der im Rahmen der Beratung des G-BA in Auftrag gegebene Rapid Report des IQWiG kommt zu dem Fazit, dass sich „für den Endpunkt Schlaganfall ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der PTAS-Gruppe (Stenteinlage) ergibt. Dieser Schaden war insbesondere auf die deutliche Erhöhung der periprozeduralen (als wahrscheinlich durch die Methode verursacht einzuschätzenden) Schlaganfälle zurückzuführen. Für alle anderen betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der PTAS mit medikamentöser Behandlung im Vergleich zur medikamentösen Behandlung feststellen“.

Bei der Behandlung von Patienten mit einer höhergradigen, symptomatischen Stenose der intrakraniellen Arterien ist die Risikofaktorkontrolle einschließlich der medikamentösen Therapie (Thrombozytenaggregationshemmer, Lipidstoffwechseltherapie mit Statinen, Blutdruckregulation) bei einem Großteil der Patienten weiter als einzige, wirksame Therapie einzuschätzen. Der festgestellte fehlende Nutzen der Stentimplantation rechtfertigt mit Blick auf den gleichzeitig festgestellten Schaden deren Einsatz bei Patienten mit einer höhergradigen Stenose der intrakraniellen Arterien in der Regel nicht.

Aufgrund dieser Erkenntnisse stellt der G-BA fest, dass Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Methode des Einsatzes von Stents zur Behandlung von Patienten mit intrakraniellen arteriellen Stenosen – von den bestimmten Ausnahmen abgesehen - nicht gegeben ist und diese auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist. Die Methode darf somit nach §137c Absatz 1 Satz 2 SGB V im Rahmen einer Krankenhausbehandlung für diese Patienten auch nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden. Auch die Leistungserbringung zu Lasten der GKV im Rahmen von klinischen Studien ist damit - außer für die vom Ausschluss unberührten Ausnahmen - ausgeschlossen (vgl. Umkehrschluss aus §137c Absatz 2 Satz 2 letzter Halbsatz SGB V, der die Durchführung klinischer Studien allein als von einem Ausschluss nach § 137c Abs. 1 Satz 4 SGB V für unberührt erklärt). Der G-BA behält sich vor, im Verlauf der weiteren Beratungen zu den vom Ausschluss unberührten Patientengruppen, bei Notwendigkeit gesonderte Richtlinienbeschlüsse zu treffen.

### **A-1.2.3 Vom Ausschluss ausgenommene Indikationen**

Folgende Patientengruppen sind von diesem Ausschluss ausgenommen. Der G-BA begründet diese Ausnahmen damit, dass diese Gruppen in den genannten randomisierten und kontrollierten Studien nicht oder nicht im ausreichenden Maße abgebildet wurden und Ergebnisse aus Fallserien und Subgruppenanalysen darauf hindeuten, dass bestimmte Patienten von der Stenteinlage profitieren können.

Vom Ausschluss sind die folgenden Patientengruppen nicht betroffen:

- 1. Patientinnen und Patienten mit einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingtem Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erlitten haben. Die Intervention soll mit ausreichendem zeitlichem Abstand zum letzten Ereignis durchgeführt werden.**

Hierbei handelt es sich um eine Patientengruppe, bei der trotz Ausschöpfung der maximal möglichen medikamentösen Therapieoptionen weiter auf die Stenose zurückzuführende Ischämien stattfinden. Für eine Wirksamkeit der Stenteinlage bei dieser Gruppe liegt keine höhergradige Evidenz vor. Eine retrospektive Subgruppenanalyse der SAMMPRIS Studie deutet allerdings darauf hin, dass diese Gruppe dennoch vom Einsatz eines Stents profitieren könnte. Auch die US-amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) hat eine Indikationseinschränkung auf diese Gruppe vorgenommen wobei die FDA diese Gruppe noch weiter eingrenzte. Der Wingspan-Stent ist seit dem Jahr 2012 in den USA nur noch für die Behandlung von Patienten zugelassen, die trotz „aggressiver medikamentöser Therapie“ mindestens zwei Schlaganfälle erlitten haben, deren letzter Schlaganfall sich vor mindestens sieben Tagen ereignete, die eine 70 bis 99 prozentige Stenose bedingt durch Atherosklerose in der Schlaganfallregion aufweisen und die sich vom letzten Schlaganfall gut erholt haben. Als Begründung führt die FDA aus, dass die SAMMPRIS-Studie gezeigt habe, dass der Wingspan-Stent keinen Nutzen für die breite Population an Schlaganfallpatienten habe. Es gebe jedoch Evidenz aus der ursprünglichen Zulassungsstudie zum Wingspan, nach der für die nun spezifizierte Patientengruppe ein Nutzen anzunehmen sei. Der Wingspan-Stent ist in den USA als sogenanntes „Humanitarian Device“ zugelassen.

Gemäß der aktuellen Definition der American Heart Association von 2013 ist ein Hirninfarkt definiert als ein Untergang von Hirnzellen verursacht durch eine Ischämie, der mittels MRT oder CCT im Territorium der stenosierten Arterie bildmorphologisch eindeutig nachgewiesen wird. Ein Hirninfarkt im Sinne der Richtlinie ist außerdem ein klinisch nachgewiesener Schlaganfall ohne ein entsprechendes Korrelat in der Bildgebung. Intensive medikamentöse Therapie ist dabei eine auf die individuelle Patientenkonstellation ausgerichtete antithrombotische Therapie in Kombination mit Statinen und einer optimierten Blutdruckeinstellung.

Eine Beschränkung auf zwei Hirninfarkte ist somit aus Sicht des G-BA nach Abwägung der vorliegenden Informationen zu Nutzen und Schaden der Methode vertretbar. Auch das einzige Stentsystem (Stand: August 2016), das derzeit kommerziell verfügbar ist und dessen Zweckbestimmung eine Anwendung zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen zulässt, darf unter entsprechenden Einschränkungen angewendet werden. Laut Herstellerangaben darf der Stent lediglich zur Behandlung höchstgradiger intrakranieller arterieller Stenosen > 70 % eingesetzt werden, bei denen trotz intensiver medikamentöser Therapie eine deutliche Zirkulationsstörung (häodynamisches Infarktmuster und Anhalt für eingeschränkte Kollateralen) vorliegt und die trotz antiaggregatorischer Therapie nach mindestens zwei Schlaganfällen erneut symptomatisch sind.

Es ist zu beachten, dass in Anlehnung an die FDA-Indikationseinschränkung die Stenteinlage erst erfolgen soll, wenn ein ausreichend langer zeitlicher Abstand zwischen qualifizierendem Ereignis und Intervention liegt und der Patient sich davon erholt hat. Wenn es medizinisch vertretbar ist, sollte der Abstand mindestens sieben Tage betragen. Die Berücksichtigung eines solchen Zeitabstands gründet sich auf Beobachtungen im Rahmen von vier Studien, nach denen die Häufigkeit von periprozeduralen ischämischen

Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen umso höher liegt, je kurzfristiger die Stenteinlage nach dem qualifizierenden Infarkt erfolgt. Untersucht wurden Intervalle zwischen 7 und 14 Tagen nach qualifizierendem Ereignis. Diese Beobachtung wurde in der einzigen, unter diesem Gesichtspunkt ausgewerteten, prospektiv-randomisierten Studie, der SAMMPRIS Studie, nicht gemacht. Die offene Formulierung eines ausreichenden Abstandes zwischen qualifizierendem Ereignis und Stenteinlage trägt diesem Aspekt Rechnung. Die Zweckbestimmung des oben erwähnten Stentsystems schreibt ebenfalls ein Intervall von mindestens sieben Tagen vor.

Kommt es bereits Stunden oder wenige Tage nach dem qualifizierenden Infarkt zu erneuten und rezidivierenden Ischämien, so kann dies im Einzelfall eine akute Situation bedeuten (s.u.).

Der G-BA hat sich zudem mit der Frage befasst, ob in dieser Ausnahmekonstellation neben einem Infarkt auch die transitorisch ischämische Attacke (TIA) als mögliches qualifizierendes Ereignis definiert werden soll. Nach Gesamtabwägung der vorliegenden Erkenntnisse und Aspekte, ist der G-BA zu der Entscheidung gelangt, die TIA nicht als qualifizierendes Ereignis zu definieren. Sollten sich zu diesem Indikationsfeld zukünftig neue Erkenntnisse ergeben, behält sich der G-BA eine erneute, zeitnahe Befassung zu der Indikation TIA vor.

## **2. Patientinnen und Patienten mit einem akuten Gefäßverschluss aufgrund einer hochgradigen intrakraniellen Stenose, bei denen alternative Therapiekonzepte nicht in Betracht kommen oder versagen**

Hierbei handelt es sich regelmäßig um akute Ereignisse mit schwerem Verlauf, bei denen durch eine Verlegung einer intrakraniellen Arterie durch einen großen Thrombus bei vorbestehender Stenose der betroffenen Arterie das Leben des Patienten bedroht ist oder die durch den Schlaganfall verursachten Schäden nach Zusammenschau von Klinik und Bildgebung zu schwerer Behinderung führen würden. In solchen Fällen, bei denen intravenöse medikamentöse Lyse, lokale medikamentöse Lyse und mechanische Thrombusentfernung als therapeutische Optionen nicht in Betracht kommen oder versagt haben, kann die Einlage eines Stents erwogen werden, weil entweder eine ausreichende Weitstellung des Gefäßes durch eine andere Methode nicht erreichbar ist oder weil aufgrund der Stenose von einem baldigen, erneuten, potentiell lebensbedrohlichen Rezidiv auszugehen ist. Diese Fälle sind selten (etwa 10 – 15 Fälle/Tertiärzentrum/Jahr) und in der Mehrzahl durch eine Verlegung der Arteria basilaris (Basilaristhrombose) bedingt. Bei einer Behandlung dieser Patienten sind im individuellen Einzelfall Nutzen und Schaden der Methode gegeneinander abzuwägen, so dass von einem Ausschluss abgesehen wurde.

Im Rahmen seiner Methodenbewertung hat der Gemeinsame Bundesausschuss auch überprüft, welchen Nutzen die Einlage intrakranieller Stents bei „Patienten mit einer intrakraniellen Stenose, einem Stenosegrad von mindestens 70% und schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit wiederholt und trotz intensiver medikamentöser Therapie auftritt“ hat.

Bei dieser in der Zusammenfassenden Dokumentation ausführlich beschriebenen Fallkonstellation mit einem nicht als akut einzuschätzenden Verlauf handelt es sich um eine klinisch und paraklinisch heterogene Patientengruppe, bei der eine Minderdurchblutung wegen einer höhergradigen Stenose nicht durch andere Blutgefäße des Gehirnkreislaufes kompensiert werden kann. Blutdruckabfälle führen wiederholt zu

Durchblutungsstörungen im von der stenosierten Arterie versorgten Hirnareal und zu meist gleichartigen klinischen Ausfallssymptomen.

Eine intensive medikamentöse Therapie ist dabei eine auf die individuelle Patientenkonstellation ausgerichtete, antithrombotische Therapie in Kombination mit Statinen und einer - insbesondere bei diesen Patienten - optimierten Blutdruckeinstellung unter Berücksichtigung anderer, vom Patienten eingenommener, blutdruckwirksamer Medikamente.

Diese Patienten wurden weder in SAMMPRIS noch in VISSIT als vorbeschriebene Gruppe eingeschlossen. Auch das IQWiG hat in seinem Rapid Report festgestellt: „Patienten mit hämodynamischen Stenosen sind ebenfalls nicht Gegenstand des Berichts. Denn solche hämodynamischen Stenosen, gekennzeichnet durch instabile neurologische Funktionsausfälle, sind nicht in die vorliegenden Studien eingeschlossen worden. Folglich kann für Patienten mit hämodynamischen Stenosen keine Aussage auf Basis dieser Nutzenbewertung gemacht werden“.

Im Stellungnahmeverfahren wurde diese Gruppe überwiegend der akuten Verlaufsform zugeordnet.

Die mögliche Wirksamkeit und der möglicherweise geringere Schaden der Methode bei im Intervall stabilen Patientinnen und Patienten mit dieser Fallkonstellation wird bislang nur aus retrospektiven Analysen und Fallserien abgeleitet. Einer retrospektiven Analyse der SAMMPRIS-Daten zufolge zeigte sich in dieser Gruppe hingegen kein Nutzen. Die Läsionen befinden sich bei diesen Patienten häufiger im hinteren Stromkreislauf. Interventionen gehen hier häufiger mit periinterventionellen Schadensereignissen einher.

Nach einheitlicher Einschätzung aller Stellungnehmenden im mündlichen und schriftlichen Stellungnahmeverfahren stellen sich diese im Intervall stabilen Patientinnen und Patienten als in ihrer klinischen und paraklinischen Präsentation variierende Einzelfallkonstellationen dar. Eine bildgebende Operationalisierung und generalisierende Beschreibung dieser Patienten als eingrenzbarer Gruppe sei demzufolge nicht möglich. Auch eine Beschreibung des Potenzials der Methode für eine vorausblickend funktionsstabilisierende Indikation sowie eine Erprobung seien auf Grund der vorliegenden Daten nicht möglich.

Eine Entscheidung für die Anwendung intrakranieller Stents im individuellen Einzelfall in Abwägung der aktuellen Bedrohung und eines theoretisch möglichen Nutzens und des methodeninherenten Schadenspotenzials gemäß § 2 Abs. 1a SGB V bleibt bei den betroffenen Patientinnen und Patienten möglich.

Klarstellend weist der G-BA an dieser Stelle aber auch darauf hin, dass bei Vorliegen der im Beschluss angeführten Ausnahmekonstellationen bei diesen Patientinnen und Patienten, diese dann leistungsrechtlich einschlägig sind.

Unberührt vom Ausschluss sind laut § 2 Abs. 1a SGB V neben den genannten Patientinnen und Patienten auch andere Fälle, bei denen der Schlaganfall als Folge der Stenose einen regelmäßig tödlichen oder zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Verlauf mit schweren, irreversiblen Hirnschäden verursacht, für diese Patientengruppen eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht und nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen durch die Stenteinlage die Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht. Maßgeblich für den Leistungsanspruch im Ausnahmefall ist der Beschluss des Bundesverfassungsgerichts sowie

die zu seiner Konkretisierung erfolgte höchstrichterliche Rechtsprechung insbesondere des BSG. Wesentliche Grundzüge der maßgeblichen Rechtsprechung sind in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 20. Januar 2011 über die Änderung der Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung und Methoden vertragsärztliche Versorgung sowie der Verfahrensordnung dargestellt:

Exkurs

Die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (insbesondere Urteil vom 07.11.2006, Az.: B 1 KR 24/06 R) hinterlässt Zweifel, ob ein Leistungsanspruch auch dann besteht, wenn der G-BA eine Methode ausgeschlossen hat.

Der G-BA stellt mit seinen Beschlüssen klar, dass auch eine von ihm ausgeschlossene Methode bei Vorliegen der Voraussetzungen des BVerfG-Beschlusses zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung angewandt werden kann.

Maßgeblich für den Leistungsanspruch im Ausnahmefall ist der BVerfG-Beschluss sowie die zu seiner Konkretisierung erfolgte höchstrichterliche Rechtsprechung insbesondere des BSG. Wesentliche Grundzüge der maßgeblichen Rechtsprechung lassen sich bei Inkrafttreten der Beschlüsse wie folgt darstellen:

a) Hinreichender Schweregrad der Erkrankung

Es liegt eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende oder eine zumindest wertungsmäßig damit vergleichbare Erkrankung in einer notstandsähnlichen Situation vor. Dies kann der Fall sein, wenn nach den konkreten Umständen des Einzelfalls droht, dass sich der tödliche Krankheitsverlauf bzw. der nicht kompensierbare Verlust eines wichtigen Sinnesorgans oder einer herausgehobenen Körperfunktion innerhalb eines kürzeren, überschaubaren Zeitraums wahrscheinlich verwirklichen wird.

b) Alternativlosigkeit

Bezüglich dieser Krankheit und des angestrebten Behandlungsziels steht eine allgemein anerkannte, medizinischem Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung oder kann im konkreten Fall nicht angewendet werden. Dabei ist die Heilung einer Krankheit erstrangiges Ziel, gefolgt von der Verhütung der Verschlimmerung. Drittrangig ist die Linderung der Krankheit, sofern eine Heilung oder Verhütung der Verschlimmerung aussichtslos ist.

Ausgeschlossene diagnostische Verfahren kommen nur in Betracht, sofern sich durch deren Anwendung in den in Frage kommenden notstandsähnlichen Situationen die Durchführung oder die Unterlassung einer Intervention begründet, die relevante Auswirkungen bezüglich der Erreichung des angestrebten Behandlungszieles hat.

c) Nachweis der hinreichenden Erfolgsaussicht

Bezüglich der angewendeten oder begehrten, außerhalb des allgemeinen Leistungskatalogs stehenden Untersuchungs- oder Behandlungsmethode besteht eine hinreichende Erfolgsaussicht. Eine solche hinreichende Erfolgsaussicht liegt vor, sobald eine auf Indizien gestützte nicht ganz fernliegende Aussicht auf Heilung oder wenigstens auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.

Ernsthafte Hinweise auf einen individuellen Wirkungszusammenhang können sich ergeben aus

- dem Vergleich des Gesundheitszustands des Versicherten mit dem Zustand anderer, in gleicher Weise erkrankten, aber nicht mit der in Frage stehenden Methode behandelten Personen,
- dem Vergleich des Gesundheitszustands des Versicherten mit dem Zustand anderer, in gleicher Weise erkrankten und mit der in Frage stehenden Methode behandelten Personen,
- den Erfahrungen bei einer länger andauernden Behandlung,
- der fachlichen Einschätzung der Wirksamkeit der Methode im konkreten Einzelfall durch die Ärzte des Erkrankten, die die Symptome seiner Krankheit behandeln, oder
- der wissenschaftlichen Diskussion.

Die Anforderungen an derartige ernsthafte Hinweise sind umso geringer, je schwerwiegender die Erkrankung und hoffnungsloser die Situation des Betroffenen im konkreten Fall ist.

Es sind individuelle Patientenkonstellationen denkbar, bei denen eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende oder eine zumindest wertungsmäßig damit vergleichbare Erkrankung vorliegt, es keine weitere dem medizinischen Standard entsprechende Behandlungsoption gibt und der Einsatz intrakranieller Stents eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf haben könnte. Diese individuellen Einzelfallkonstellationen entziehen sich einer generalisierenden Betrachtung und Methodenbewertung durch den G-BA. Auch hier gilt es, bei der Behandlung dieser Patienten Nutzen und Schaden der Methode gegeneinander abzuwägen und den Entscheidungsprozess in der Patientenakte nachvollziehbar zu dokumentieren.

#### **Anwendung der Methode bei den vom Ausschluss ausgenommenen Indikationen:**

Auch für die Behandlung der vom Ausschluss ausgenommenen Patientengruppen liegen nur wenige Ergebnisse aus klinischen Studien niedrigen Evidenzgrads vor. Die Anwendung der Methode sollte also mit entsprechender Zurückhaltung erfolgen. Für eine angemessene Abwägung des möglichen Nutzens der Behandlung gegen die möglichen Risiken sollte der Interventionalist über ausreichend Erfahrung verfügen. Auch wenn es keine eindeutigen Analyseergebnisse zu einem Kausalzusammenhang zwischen Erfahrung und Komplikationsrate gibt, sind Studienauswertungen dahingehend zu interpretieren, dass die Komplikationsrate bei der Anwendung der Methode umso geringer ist, je mehr Erfahrung der Anwender mit der Stentimplantation hat. Analog zu den Empfehlungen bei den Stentretreivern beim akuten Schlaganfall besteht Einigkeit unter Experten, dass intrakranielles Stenting in Kliniken mit einer interventionellen Neuroradiologie behandelt werden sollten. Im Sinne der Patientensicherheit sollte daher, wann immer möglich, die Implantation in einem Krankenhaus mit Neurologie und Neuroradiologie erfolgen und die Indikation zur Stentanlage interdisziplinär festgelegt werden.

Die Beschlussfassung führt ausnahmsweise ausdrücklich den Hinweis, dass die von der Ausschlussentscheidung ausgenommenen Ausnahmen die rechtlichen Voraussetzungen eines zulässigen Einsatzes von Stents zur Behandlung von intrakraniellen Stenosen im Übrigen unberührt lassen. Dies erfolgt vor dem Hintergrund, dass die vom G-BA formulierten Ausnahmen sich ggf. nicht in den Zweckbestimmungen von in Deutschland verfügbaren Stents wiederfinden, die jedoch bei einer Anwendung stets zu beachten sind.

#### A-1.2.4 Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist im Abschlussbericht unter Kapitel D dokumentiert.

Aus den Stellungnahmen haben sich folgende Änderungen des Beschlusses ergeben:

- In der Ausnahmegruppe Spiegelstrich 1 (Kap. B-3.3.6 Abschlussbericht) wird das Intervall zwischen qualifizierender Ischämie und Stenteinlage dahingehend geöffnet, dass die Intervention mit einem „ausreichenden zeitlicher Abstand zum letzten Ereignis“ durchgeführt werden soll. Hintergrund ist eine nach Einschätzung des G-BA ausreichende Datenlage aus retrospektiven Analysen, die auf ein erhöhtes Risiko für periinterventionelle Ereignisse in den Tagen nach qualifizierender Ischämie hinweisen, ohne dass ein solches Intervall durch Daten aus der einzigen prospektiven, randomisierten Studie, die diese Fragestellung untersuchte (SAMMPRIS), belegt werden kann.
- Die in der Zusammenfassenden Dokumentation unter Spiegelstrich 2 (Kap. B-3.3.6 Abschlussbericht) bezeichneten Patientinnen und Patienten haben nach einheitlicher Meinung aller Stellungnehmenden überwiegend eine akute Verlaufsform oder treten bei Stabilität im Intervall nur als seltene und - aufgrund ihrer Heterogenität - individuelle Einzelfälle auf und sind in der Versorgung bildgebend nicht operationalisierbar. Eine Nutzenbewertung und generalisierende Beschlussfassung nach §137c ist dem G-BA für diese Patientinnen und Patienten nach differenzierter Abwägung nicht möglich. Eine Entscheidung für die Anwendung intrakranieller Stents im individuellen Einzelfall in Abwägung des theoretisch möglichen Nutzens und des methodeninherenten Schadenspotenzials gemäß § 2 Abs. 1a SGB V bleibt bei den betroffenen Patientinnen und Patienten möglich. Liegt bei diesen Patientinnen und Patienten dagegen eine der im Beschluss angeführten Ausnahmekonstellationen vor, sind diese auch für diese Patientengruppe als einschlägig anzusehen.

#### A-1.3 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### A-1.4 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
27.03.2013		Antrag des GKV-SV auf Überprüfung der Methode „Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen“ gemäß § 137c SGB V
18.07.2013	G-BA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antragsannahme und Einleitung des Beratungsverfahrens</li> <li>• Beauftragung des UA MB mit der Durchführung der Bewertung</li> </ul>

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
30.01.2014	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens</li> <li>• Freigabe des Fragebogens zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens</li> </ul>
20.02.2014	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Erstellung eines Rapid Reports incl. Konkretisierung
25.02.2014		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
10.09.2014		Bericht des IQWiG
23.09.2014	AG Intrakranielle Stents	Beratung des IQWiG-Berichts u. des weiteren Vorgehens
25.11.2014	AG Intrakranielle Stents	Beratung zur Abnahme des Rapid Reports
29.01.2015	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beratung zur Annahme des Rapid Reports</li> <li>• Beschluss zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller</li> </ul>
17.02.2015		Veröffentlichung zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller im BAnz
19.02.2015	Plenum	Auftragsgemäße Annahme des Rapid Reports
10.09.2015	AG Intrakranielle Stents	Abschluss der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit
		Abschluss der sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext sowie der Gesamtbewertung und der Bürokratiekostenermittlung
		Erstellung des Beschlussentwurfes und des Entwurfs der Tragenden Gründe
24.09.2015	UA MB	Beratung der AG-Ergebnisse auf Basis der/des <ul style="list-style-type: none"> <li>• sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit</li> <li>• sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext</li> <li>• Gesamtbewertung</li> <li>• Bürokratiekostenermittlung</li> <li>• Beschlussentwurfes und der Tragenden Gründe</li> </ul>
		Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung
23.10.2015		Fristende des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
23.11.2015	AG Intrakranielle Stents	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
28.01.2016	UA MB	Anhörung
19.02.2016	AG Intrakranielle Stents	Abschließende Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
28.04.2016	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen</li> <li>• Beratung der dissidenten Beschlussempfehlungen</li> </ul>
19.05.2016	Plenum	Beauftragung des UA MB mit der Beratung eines Kompromisses
05.07.2016 11.08.2016	Sonder-AG intrakranielle Stents	Beratungen zur Kompromissfindung
28.08.2016	UA MB	Abschließende Beratung im UA MB
15.09.2016	Plenum	Beschlussfassung

### A-1.5 Fazit

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

Die Anwendung von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen ist bei nachgewiesener höherer Schädlichkeit gegenüber der Vergleichstherapie 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.

- Unberührt von diesem Ausschluss bleibt die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingtem Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erlitten haben. Die Intervention soll mit ausreichendem zeitlichem Abstand zum letzten Ereignis durchgeführt werden.

oder

- einem akuten Gefäßverschluss aufgrund einer hochgradigen intrakraniellen Stenose, bei denen alternative Therapiekonzepte nicht in Betracht kommen oder versagen.

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.

Der G-BA behält sich vor, insbesondere bei neuen Erkenntnissen zu dem Indikationsfeld TIA, seine Beschlussfassung zu überprüfen.

## A-2 Beschluss

veröffentlicht: BAnz AT 22.12.2016 B2

### **Beschluss**

#### **des Gemeinsamen Bundesausschusses**

#### **über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen**

Vom 15. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 beschlossen, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 16. Juni 2016 (BAnz AT 07.09.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I. In § 4 Absatz 2 wird nach Nummer 2 folgende Nummer 3 angefügt:

„3 Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen Stenosen

Ausgenommen von diesem Ausschluss bleibt die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit

a) einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingtem Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erlitten haben.

Die Intervention soll mit ausreichendem zeitlichem Abstand zum letzten Ereignis durchgeführt werden.

oder

b) einem akuten Gefäßverschluss aufgrund einer hochgradigen intrakraniellen Stenose, bei denen alternative Therapiekonzepte nicht in Betracht kommen oder versagen.

Die vorstehenden Ausnahmen von der grundsätzlichen Ausschlussentscheidung lassen die rechtlichen Voraussetzungen eines zulässigen Einsatzes von Stents zur Behandlung von intrakraniellen Stenosen im Übrigen unberührt.“

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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## A-3 Anhang

### A-3.1 Antrag auf Bewertung des Einsatzes von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen nach § 137c SGB V

 <b>GKV Spitzenverband</b>	
GKV-Spitzenverband · Mittelstraße 51 · 10117 Berlin	<b>Dr. Diedrich Bühler</b> Abteilung Medizin
Herrn Dr. Harald Deisler Vorsitzender des UA Methodenbewertung Gemeinsamer Bundesausschuss Wegelystraße 8 10623 Berlin	Ansprechpartner/-in: Dr. Diedrich Bühler Referatsleiter Methodenbewertung
	Tel.: 030 206288-1302 Fax: 030 206288-81302
	Diedrich Bühler@ gkv-spitzenverband.de
	GKV-Spitzenverband Postfach 04 05 65 · 10063 Berlin Mittelstraße 51 · 10117 Berlin www.gkv-spitzenverband.de
<b>Antrag auf Bewertung der Methode „Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen“</b>	Berlin, 27.03.2013
Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,	
hiermit stellen wir einen Antrag auf Bewertung der Methode „Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen“ auf der Rechtsgrundlage von § 137c SGB V.	
<b>Methode</b> Darstellung des Krankheitsbildes Verengungen (Stenosen) intrakranieller Arterien führen – abhängig vom Grad der Verengung und der Versorgung durch kollaterale Gefäße – zu einer Minderdurchblutung in den durch sie versorgten Gehirnregionen. Dies kann zu einer irreversiblen Schädigung von Nervenzellen und damit zu einem Hirninfarkt bzw. zu einem Schlaganfall führen. Vorrangiges Therapieziel ist, diese Schädigung durch die Wiederherstellung eines ausreichenden Blutflusses zu vermeiden. Hierzu wird bei der Akutversorgung in der Regel eine medikamentöse Thrombolyse durchgeführt. In letzter Zeit kommen auch zunehmend Methoden zur mechanischen Entfernung von Thromben (Thrombektomien) zum Einsatz, um akute Gefäßverschlüsse zu behandeln.	
Bei Patienten, die aufgrund einer Gefäßstenose bereits einen Schlaganfall erlitten haben, ist die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Gefäßverschlusses und damit eines weiteren Schlaganfalls trotz einer medikamentösen vorbeugenden Behandlung mit 15 % pro Jahr hoch. Besonders erhöht ist das Risiko bei hochgradigen Stenosen. Es liegt nahe, dass es Bemühungen gibt, hier für Verbesserungen der Behandlungsmöglichkeiten zu sorgen.	
<small>Der GKV-Spitzenverband ist der Spitzenverband Bund der Krankenkassen nach § 217a SGB V · Institutionskennzeichen (IK) 109911114 Commerzbank BLZ 120 800 00 Konto 4102 030 405 · SEB Bank BLZ 100 101 11 Konto 1702 863 200</small>	

Seite 2/4 des Schreibens vom 27.03.2013

Im September 2011 sind die Ergebnisse der sogenannten SAMMPRIS-Studie veröffentlicht worden, die Hinweise auf ein erhebliches Schadenspotential des Einsatzes des sogenannten „Wingspan-Stents“ im Vergleich zu einer intensiven medikamentösen Therapie gaben. Die Studie wurde aufgrund einer geplanten Interimsanalyse aus Sicherheitsgründen abgebrochen. Mittlerweile wurden auch die Daten der einjährigen Nachbeobachtung veröffentlicht, welche die Bedenken bezüglich des Schadenspotentials der Intervention untermauern.

Bei der beantragten Methode handelt es sich um die Versorgung von stark verengten intrakraniellen Arterien mit der Einlage eines Stents. Dieser kann entweder selbstexpandierend sein (wie der in der SAMMPRIS-Studie untersuchte Wingspan Stent) oder in der Zielläsion mit Hilfe eines Ballons aufgeweitet werden. Die Behandlung hat zum Ziel, einen ausreichenden Blutfluss zur Versorgung des Gehirns wiederherzustellen und/oder aufrechtzuerhalten.

Derzeit sind in Deutschland verschiedene Stentsysteme auf dem Markt verfügbar, die für diese Zweckbestimmung mit einem CE-Kennzeichen versehen sind. Hierzu gehören neben dem angesprochenen Wingspan Stent (Boston Scientific) der Pharos-Stent (Cordis) sowie der Channel Stent (ab medica). Laut Daten des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2011 insgesamt 1.368 Patientinnen und Patienten, die an einer intrakraniellen arteriellen Stenose litten, mit einem Stent versorgt. Bis zur Veröffentlichung der Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie zeigte die Anwendung der Methode eine steigende Tendenz. Es ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse dazu geführt haben, dass im Jahr 2012 weniger Patienten mit dieser Methode behandelt wurden; hierzu liegen jedoch noch keine Daten vor.

#### **Nutzen, Notwendigkeit**

Gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Ergebnisse zum Nutzen und Schaden der intrakraniellen Anwendung von Stents zur Behandlung von arteriellen Gefäßstenosen sind in dem beigefügten Gutachten des MDS detailliert dargestellt.

Im Wesentlichen fußen die Betrachtungen auf den Ergebnissen der oben genannten SAMMPRIS-Studie, bei der eine intensive medikamentöse Therapie von klinisch symptomatischen intrakraniellen arteriellen Stenosen mit einer intensiven medikamentösen Therapie und der zusätzlichen Einlage eines Wingspan Stents verglichen wurde. Nach 30 Tagen Beobachtungszeit waren in der Stentgruppe mehr als zweimal so viele Patienten verstorben oder haben einen weiteren Schlaganfall erlitten wie in der Kontrollgruppe. Die Studie wurde daraufhin aus Sicherheitsgründen abgebrochen.



Seite 3/4 des Schreibens vom 27.03.2013

Zur Anwendung der anderen auf dem Markt verfügbaren Stents gibt es für diese Indikation keine Ergebnisse aus vergleichenden Studien. Eine randomisierte und kontrollierte Studie zum Pharos-Stent wurde, wie im Gutachten dargestellt, vorzeitig abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch sind nicht bekannt. Mit Ergebnissen ist laut Studiengruppe im Laufe des Jahres 2013 zu rechnen. Es steht nach unserer Auffassung damit in Frage, ob die für intrakranielle Stent Systeme derzeit vorliegenden Erkenntnisse dazu berechtigen, dem Wirkprinzip eine begründet positive Erwartung bezüglich des therapeutischen Nutzens zuzusprechen.

#### Alternative Behandlungsverfahren

Für die langfristige Behandlung des dargestellten Krankheitsbildes gibt es über die Gabe von Acetylsalicylsäure sowie das Management von Risikofaktoren (Behandlung von Bluthochdruck, Hyperlipidämie) hinaus keine etablierten alternativen Behandlungsverfahren. Auch die Gabe einer sogenannten dualen Plättchenhemmung mit Clopidogrel, wie sie im Rahmen der SAMMPRIS-Studie angewendet wurde, gehört (zumal Clopidogrel bei in dieser Indikation keine Zulassung hat) bisher nicht zum therapeutischen Standard.

#### Wirtschaftlichkeit

Der Einsatz intrakranieller Stents erfolgt ausschließlich stationär. Die Methode ist im bestehenden DRG-System, insbesondere in den Fallpauschalen für eine neurologische Komplexbehandlung des akuten Schlaganfalls, abgebildet. Die Sachkosten für die eingesetzten Stents belaufen sich auf 2.500 – 3.500 € (Listenpreise). Die Durchführung der Methode erfordert das Vorhandensein einer Neuroradiologie.

#### Priorisierung

Gemäß der europäischen Medizinprodukte-Richtlinien legt ein Hersteller von Medizinprodukten eigenverantwortlich fest, bei welchen Indikationen sein Produkt angewandt werden darf (Zweckbestimmung). Während in den USA als Ergebnis der SAMMPRIS-Studie durch die Zulassungsbehörde FDA eine dramatische Indikationseinschränkung vorgenommen wurde (der Stent ist dort nur noch bei Patienten einsetzbar, die trotz aggressiver medikamentöser Therapie zwei oder mehr Schlaganfälle erlitten haben, die eine 70 – 99 prozentige Restenose aufweisen, bei denen der letzte Schlaganfall mindestens sieben Tage zurückliegt und die sich davon gut erholt haben), hat der Hersteller des Wingspan Stents für die Anwendung in Europa erst nach Rückfrage der Überwachungsbehörde BfArM eine Änderung der Zweckbestimmung seines Produktes vorgenommen (Anwendung bei Patienten mit intrakraniellen arteriosklerotischen Krankheiten, die nicht auf medizinische Therapien ansprechen, bei intrakraniellen Gefäßen mit einer Stenose von  $\geq 50\%$ , die mit dem System zugänglich sind). Diese Einschränkung bleibt jedoch weit hinter den jetzt geltenden Anforderungen der US-amerikanischen Zulassungsbehörden zurück und bildet lediglich das ab, was vor Beginn der SAMMPRIS-Studie in den USA das zugelassene Anwendungsgebiet war.



Seite 4/4 des Schreibens vom 27.03.2013

Die letzte Veröffentlichung des BfArM zum Wingspan-Stent datiert vom 13.01.2012 und schließt mit der Bemerkung, dass die Behörde derzeit keine Veranlassung für weitere Maßnahmen sieht, da „die nach geltendem Rechtsrahmen Verantwortlichen (Hersteller und Benannte Stelle) dem BfArM bestätigt haben, dass das Risiko der Anwendung nicht erhöht ist.“ Für die anderen in Verkehr befindlichen Produkte hat es bisher keine herstellerseitigen Konsequenzen aus der SAMMPRIS-Studie oder gar eine offizielle Befassung der Überwachungsbehörden mit der Frage gegeben, ob die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie nicht Konsequenzen für die Risikobewertung gleichartiger oder ähnlicher Produkte haben müsste. So lautet die Zweckbestimmung des CHANNEL Stents nach wie vor ohne jegliche Einschränkung „Behandlung der Arteriosklerose von intrakraniellen Arterien, darunter die Halsschlagader - und Wirbelarterien“.

Es ist aktuell nicht erkennbar, dass sich die deutschen Überwachungsbehörden mit der Frage befassen werden, ob aufgrund einer Risikobewertung eine Indikationseinschränkung erfolgen sollte oder nicht. In Kenntnis der verfügbaren Studienergebnisse und dem sich darin offenbarenden Schadenspotential erscheint es geboten, unverzüglich eine Methodenbewertung im G-BA durchzuführen.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

  
Dr. Diedrich Bühler

Anlage: Literatur



**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

— vorab per Fax: 030/ 275838-105

Dr. Josephine Tautz  
Ministerialrätin  
Leiterin des Referates 213  
"Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Strukturierte Behandlungsprogramme  
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in  
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4514  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 5. Dezember 2016  
AZ 213 - 21432-34

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 15. September 2016**  
**hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:**  
**Einsatz von Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen**

— Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 15. September 2016 über eine  
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: 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**

Der Teil B dieses Berichtes befasst sich mit der sektorenübergreifenden und damit einheitlichen Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.

Hierzu wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer unabhängigen wissenschaftlichen Untersuchung beauftragt (s. Anhang).

Das - mit Beschluss vom 20. Februar 2014 beauftragte - IQWiG erstellte den Rapid Report „Stents zur Behandlung intrakranieller arteriellen Stenosen“ am 10. September 2014. Das Plenum hat am 19. März 2015 den Rapid Report des IQWiG abgenommen. Das IQWiG hat aufgrund der Publikation zur VISSIT-Studie das Arbeitspapier „Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen: VISSIT-Studie und Akutbehandlung in Deutschland“ am 21. Mai 2015 erstellt.

Insbesondere die Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der international verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen wird daher in diesem Bericht durch eine Wiedergabe des vom IQWiG getroffenen Fazits sowie eine Kommentierung mit entsprechenden Verweisen auf die einzelnen Kapitel der IQWiG-Berichte dargestellt. Auch die medizinischen Grundlagen werden in diesem Berichtsteil erläutert und durch einen entsprechenden Verweis auf das entsprechende Kapitel im IQWiG-Rapid Report aufgegriffen.

## B-2 Medizinische Grundlagen<sup>1</sup>

Intrakranielle Stenosen sind Gefäßverengungen der hirnversorgenden Arterien im Schädelinneren. Anatomisch verteilen sich intrakranielle arterielle Stenosen zu etwa jeweils einem Viertel auf *Arteria (A.) vertebralis*, *A. basilaris*, *A. cerebri media* und *A. carotis interna*.

Die Klassifizierung der intrakraniellen Stenosen erfolgt unter Berücksichtigung mehrerer Parameter. Die Ätiopathogenese (z. B. atherosklerotisch, thrombotisch, embolisch, entzündlich, traumatisch oder hämodynamisch bedingte Stenosen), die Lokalisation (betroffenes Gefäß), die Einteilung in symptomatische oder asymptotische Stenosen, die Beeinflussung des hirnversorgenden Kollateralblutflusses und der prozentualer Schweregrad wie auch die Länge der Stenose sind dabei die wichtigsten Parameter, die bewertet werden müssen. Darüber hinaus ist die Unterscheidung nach akuter und chronischer Symptomatik und die Unterscheidung nach klinisch stabilen und instabilen Patienten notwendig für die weitere Therapieentscheidung (für z. B. Stent oder konservative Versorgung). Dabei ist die Unterscheidung nach Erst- und Zweitlinientherapie ebenso bedeutsam. All diese Faktoren sind im Rahmen einer differenzierten Betrachtung der unterschiedlichen Ursachen der intrakraniellen Stenosen sowie der Dauer der klinischen Symptomatik und möglicher Behandlungsalternativen nicht nur für die Therapieentscheidung unerlässlich, sondern haben auch auf die zu realisierende Methodik nutzenbewertender Studien erheblichen Einfluss. So sind RCT auf höchstem Evidenzniveau grundsätzlich erstrebenswert, da sie die zuverlässigsten Ergebnisse liefern, aber nicht für alle Patientengruppen realisierbar. Entsprechend sind Patientengruppen zu antizipieren, für die es keine Behandlungsalternative zur Stenteinlage gibt und sich eine Randomisierung schon aus ethischen Gründen verbietet (z.B. traumatische Dissektionen, akute Verschlüsse der vorbestehenden Stenosen, rezidivierende Symptome bei hämodynamisch instabilen Stenosen).

*Zur Bestimmung des Ausmaßes und der Lokalisation von intrakraniellen Stenosen gilt die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) als Goldstandard. Darüber hinaus sind zusätzlich die transkraniale Dopplersonografie, Magnetresonanztomografie (MRA) oder eine Computertomografie (CTA) zur Identifikation der intrakraniellen Stenose verfügbar.*

*In vielen Fällen wird eine intrakranielle Gefäßstenose erst dadurch auffällig, dass ein Schlaganfall oder eine TIA eintreten.*

*Intrakranielle arterielle Stenosen sind für etwa 10 % der ischämischen Schlaganfälle bei Menschen kaukasischer Abstammung verantwortlich; in der asiatischen Welt liegt dieser Anteil mit etwa 40 % deutlich höher.*

*Der Schlaganfall, auch als Insult bezeichnet, wird laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert als ein plötzlich auftretendes, fokales neurologisches Defizit, das länger als 24 Stunden anhält oder zum Tode führt und ohne Hinweis auf nicht vaskuläre Ursachen auftritt. Bei etwa drei Viertel aller Schlaganfälle handelt es sich um ischämische Schlaganfälle, bei den übrigen um hämorrhagische Schlaganfälle. Wenn die Symptomatik durch kurzzeitige Episoden gekennzeichnet ist, die auch mit fokalen neurologischen Defiziten einhergeht, jedoch nicht mit einem permanenten zerebralen Schlaganfall assoziiert ist, wird dies als TIA bezeichnet. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und lassen sich in 4 Gruppen einteilen: makrovaskuläre Arteriosklerose, mikrovaskuläre Erkrankungen, Kardioembolie und andere Ursachen. Die epidemiologisch bedeutendste Gruppe ist die Arteriosklerose der das Gehirn versorgenden*

---

<sup>1</sup> Übernahmen aus dem IQWiG-Bericht „Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen“ (Kapitel 1 – Hintergrund) sind in kursiver Schrift dargestellt ([https://www.iqwig.de/download/N14-01\\_Rapid-Report\\_Intrakranielle-Stents.pdf](https://www.iqwig.de/download/N14-01_Rapid-Report_Intrakranielle-Stents.pdf)).

extra- und intrakraniellen Arterien und Arteriolen. Sie kann durch eine oder mehrere der folgenden Ursachen zu einem Schlaganfall führen: 1. Abriss einer arteriosklerotischen Gefäßablagerung durch den Blutstrom (u.a. aus dem Bereich einer Plaque-bedingten Stenose) und Verlegung eines kleineren Gefäßes oder Apposition auf eine weiter distal gelegene Stenose (arterio-arterielle Embolie), 2. Blutgerinnselbildung im Gefäß (in situ Thrombose), 3. Verlegung eines abzweigenden Gefäßes durch eine sich vergrößernde, arteriosklerotische Gefäßablagerung, 4. Durchblutungsminderung durch eine hämodynamisch relevante arteriosklerotische Stenose bei nicht ausreichender Kollateralisierung durch andere hirnersorgende Arterien.

*Schlaganfälle äußern sich je nach betroffenem Hirnareal unterschiedlich, u. a. durch Lähmungserscheinungen, Gefühllosigkeit an unterschiedlichen Regionen, Einschränkungen beim Sprechen, Hören und Sehen und heftigen Kopfschmerz. Weltweit ist ein Schlaganfall noch immer eine der häufigsten Todesursachen. Im Jahr 2012 zählte der Schlaganfall in Deutschland zu den 10 häufigsten Diagnosen im Krankenhaus. Die jährliche Inzidenz betrug in einer deutschen Registerstudie 174 pro 100 000 Einwohner, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter stark anstieg. Eine TIA ist ein bedeutender Prädiktor für einen Schlaganfall. Das Risiko, innerhalb der ersten Woche nach erstmaliger TIA einen Schlaganfall zu erleiden, beträgt etwa 30 %. Ein letaler Ausgang des Schlaganfalls zeigte sich zu 19 % in 28 Tagen und zu 37 % in 1 Jahr.*

Intrakranielle Stenosen lassen sich pathogenetisch in 1. arteriosklerotisch, 2. entzündlich oder postentzündlich, 3. traumatisch oder durch eine nicht-traumatische Dissektion bedingte Stenosen einteilen. Stenosen werden nach der prozentualen Einengung des Gefäßlumens graduiert. Auch wird die hämodynamische Wirksamkeit der Stenose mit Hilfe dynamischer, bildgebender Verfahren beurteilt. Auswertungskriterien beschreiben u.a. den Blutfluss entlang der Stenose oder die poststenotische Perfusion. Hier hat die Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Hirnareals eine funktionell und prognostisch relevante Bedeutung<sup>2</sup>. Eine weitere Einteilungskategorie arteriosklerotischer intrakranieller Stenosen ist neben dem Stenosegrad ihre Längen- und Oberflächenmorphologie. Hier sind mehrere Klassifikationen in Gebrauch. Die Einteilung geschieht hier mittels bildgebender Verfahren. Traumatisch sowie durch eine Dissektion bedingte Stenosen der intrakraniellen Arterien spielen eine epidemiologisch untergeordnete Rolle<sup>3</sup>. Bei letzteren ist der Verlauf überwiegend perakut. Entzündlich bedingte Stenosen der intrakraniellen Arterien können bei seltenen systemischen oder zerebralen Vaskulitiden auftreten. Sie werden in der Regel aus Gründen der Gefäßstabilität oder bei bereits vorhandenem, ausreichendem Kollateralkreislauf nicht behandelt. Weiterhin können sehr seltene Erkrankungen, wie die Moya-Moya-Erkrankung, zu intrakraniellen Stenosen führen. In diesen Fällen kann die langsame Entwicklung der Stenosen zu einem gut entwickelten Kollateralkreislauf führen. Bei Auftreten einer Ischämie kann ein operativer Eingriff zur Verbesserung der vorhandenen Kollateralkreisläufe (EC-IC Bypass oder PTA/Stenting) erforderlich sein.

*Zur Bestimmung des Ausmaßes und der Lokalisation von intrakraniellen Stenosen gilt die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) als Goldstandard. Darüber hinaus sind zusätzlich die*

---

<sup>2</sup> Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, Lynn MJ, Turan TN, Cloft HJ, ... Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease, I. 2011 Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol*, 69(6), 963-974

<sup>3</sup> Sikkema T, Uyttenboogaart M, Eshghi O, De Keyser J, Brouns R, van Dijk JM & Luijckx GJ, *Eur J. Intracranial artery dissection. Neurol.* 2014 Jun;21(6):820-6.

*transkranielle Dopplersonografie, Magnetresonanztomografie (MRA) oder eine Computertomografie (CTA) zur Identifikation der intrakraniellen Stenose verfügbar.*

*In vielen Fällen wird eine intrakranielle Gefäßstenose erst dadurch auffällig, dass ein Schlaganfall oder eine TIA eintreten.*

*Nach der Akuttherapie eines Schlaganfalls oder einer TIA besteht die langfristige konservative Therapie intrakranieller arterieller Stenosen im Kern darin, vaskuläre Risikofaktoren im Rahmen der Sekundärprophylaxe zu reduzieren. Darüber hinaus werden gerinnungshemmende Medikamente gegeben, um das Schlaganfallrisiko zu reduzieren. Empfohlen wird als Erstlinientherapie des ischämischen Schlaganfalls eine antithrombotische Therapie mit ASS. Als mögliche Alternativen wurde auch die Kombinationstherapie mit ASS + Dipyridamol sowie die Monotherapie mit Clopidogrel ausführlich untersucht. Die antithrombotische Sekundärprophylaxe ist unabhängig davon, welches der beiden zerebrovaskulären Ereignisse, ein Infarkt oder eine TIA, vorangegangen ist. Wenn als Ursache für einen hämorrhagischen Infarkt jedoch eine Gefäßfehlbildung zu Grunde liegt und diese operativ entfernt wird, ist eine antithrombotische Sekundärprophylaxe nicht nötig. In Studien zeigte sich, dass trotz antithrombotischer Behandlung das 1-Jahres-Risiko eines Schlaganfalls des betroffenen Hirnareals bei einer 70- bis 79 %igen Stenose bei 17 % und das 2-Jahres-Risiko bei 50- bis 99 %igen Stenosen bei 12 bis 14% liegt.*

*Aufgrund des hohen Risikos der Rekurrenz von Schlaganfällen wurden in der interventionellen Therapie intrakranieller arterieller Stenosen nach der Akutphase verschiedene Methoden der perkutanen Angioplastie in der Regel als Zweitlinientherapie untersucht. Nachdem sich zeigte, dass eine perkutane transluminale Angioplastie ohne Stenteinlage (PTA) in vielen Fällen zu einer erneuten Stenose führte und Reststenosen bestehen blieben, wurde die Angioplastie mit Einlage eines Stents (PTAS) propagiert. Als Stents wurden initial Koronarstents verwendet, auch wenn diese nicht für den Einsatz in intrakraniellen Gefäßen zugelassen sind.*

*Zurzeit stehen für die Behandlung intrakranieller intraarterieller Stenosen 2 verschiedene Stent-Systeme zur Verfügung, ballonexpandierende Systeme (BES) und selbstexpandierende Systeme (SES). Meist wird über einen transfemorale arteriellen Zugang mit einem Katheter das Zielgefäß erreicht. Bei Verwendung des BES wird der auf einem Ballon montierte Stent in die Stenose eingeführt und durch Aufpumpen des Ballons aufgeweitet und freigesetzt. Man spricht dabei von einem einstufigen System. Im Unterschied hierzu wird beim SES von einem 2-stufigen System gesprochen. Beim SES wird die Stenose im ersten Schritt durch einen Ballonkatheter dilatiert und im zweiten Schritt der Stent eingesetzt, der sich nach Platzierung selbst expandiert. Auch wenn mit der SES-Technik stark gekrümmte Gefäßabschnitte möglicherweise besser erreicht und passiert werden können, lassen die vorhandenen Studien bislang offensichtlich keinen Vorteil, beispielsweise für Gefäßverletzungen, für eines der beiden Stent-Systeme erkennen. Für die Behandlung intrakranieller Stenosen sind sowohl BES (mit beispielsweise dem Pharos-Vitesse-Stent) als auch SES (insbesondere mit dem Wingspan-Stent) seit einigen Jahren in Europa und zum Teil auch in den USA zugelassen. Aufgrund der schlechten Prognose von Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen gewann die Behandlung mit Stents weiter an Bedeutung, weil initiale Fallserien und monozentrische Studien vertretbar niedrige Komplikationsraten zeigten<sup>4</sup>, obwohl die Evidenzlage noch nicht gesichert war. Laut Daten des Statistischen Bundesamtes erhielten im*

---

<sup>4</sup> Ecker RD, Levy EI, Sauvageau E, Hanel RA, Hopkins LN. Current concepts in the management of intracranial atherosclerotic disease. Neurosurgery 2006 Nov; 59(5 Suppl 3):S210-8; discussion S3-13. Review

Jahr 2011 insgesamt 1368 Patienten und Patientinnen einen Stent wegen intrakranieller arterieller Stenosen. Die Tatsache, dass nach Betrachten der epidemiologischen Daten (wonach ca. 260.000 Schlaganfälle pro Jahr in Deutschland diagnostiziert werden), damit ca. 5% der Patienten und Patientinnen, die auf dem Boden einer intrakraniellen arteriellen Stenose einen Schlaganfall erlitten haben, mit einem intrakraniellen Stent versorgt wurden, legt nahe, dass in Deutschland die Stenteinlage bei dieser Indikation nur unter bestimmten Bedingungen in der Zweitlinientherapie eingesetzt wird.

## B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

### B-3.1 Relevante Studien und Informationssynthesen (aus IQWiG-Rapid-Report und IQWiG- Arbeitspapier (Nr. 303))

Auftragsgegenstand des Rapid Reports war die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissenstandes zur Anwendung von Stents zur Behandlung von Patienten mit intrakraniellen arteriellen Stenosen 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.

Das IQWiG hat im Rahmen seiner systematischen Literaturrecherche vier Studien identifiziert, welche die Einschlusskriterien des Rapid Reports erfüllten, die ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) berücksichtigen. Somit ist nur ein Teil der zu untersuchenden Population abgebildet, da nicht für alle Patientengruppen RCT möglich sind. In drei dieser Studien<sup>5 6 7</sup> wurde der Einsatz der PTAS (Perkutane transluminale Angioplastie mit Stentimplantation) + medikamentöse Behandlung mit dieser medikamentösen Behandlung ohne Stent-Intervention verglichen. Eine weitere Studie (Vergleich PTAS + medikamentöse Behandlung gegen PTA [Perkutane transluminale Angioplastie] + medikamentöse Behandlung)<sup>8</sup> wurde vom IQWiG ebenfalls als relevant beurteilt und in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Eine bereits im IQWiG Rapid Report anhand der in Clinicaltrials.gov dargestellten Teilergebnisse diskutierte, jedoch wegen der noch nicht vorliegenden Publikation in die Bewertung nicht aufgenommene Studie – die VISSIT-Studie, wurde in einem nachfolgenden Arbeitspapier des IQWiG (IQWiG-Berichte-Nr. 303: Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen: VISSIT-Studie und Akutbehandlung in Deutschland) bewertet, nachdem die Ergebnisse der Studie am 24.3.15 publiziert wurden. Die VISSIT-Studie verglich die PTAS unter Verwendung eines einschrittigen, ballonexpandierenden Stentsystems (BES) + medikamentöse Therapie gegen eine alleinige medikamentöse Therapie.

Die Bewertung des IQWiG stützte sich im Rapid Report aufgrund verschiedener Verzerrungsquellen in den gefundenen Studien allerdings allein auf die SAMMPRIS-Studie. Der Vollständigkeit halber werden alle vier gefundenen Studien entsprechend den IQWiG-Ausführungen diskutiert, ohne dass die Ergebnisse der drei weiteren über die SAMMPRIS-Studie hinausgehenden RCT jedoch für die Schlussfolgerung von Relevanz sind. Die Begründung des IQWiG für dieses Vorgehen wird weiter unten diskutiert. In seinem Arbeitspapier sieht das IQWiG die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie durch die der VISSIT-Studie bestätigt und die Bewertung des Rapid Report gestützt (Literaturquelle Arbeitspapier).

---

<sup>5</sup> Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, . . . Investigators ST. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 2011; 365(11), 993-1003.

<sup>6</sup> Miao Z, Jiang L, Wu H, Bao Y, Jiao L, Li S, . . . Ling F.. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population. Stroke 2012, 43(12), 3284-3290.

<sup>7</sup> Gao HH, Gao LB. Stent implantation combined with drug therapy versus pure drug therapy for symptomatic severe stenosis of middle cerebral artery: a randomized and comparative study. Journal of Interventional Radiology 2013; 22 (2): 89-92.

<sup>8</sup> Qureshi AI, Chaudhry SA, Siddiq F, Majidi S, Rodriguez GJ, Suri MF. A randomized trial comparing primary angioplasty versus stent placement for symptomatic intracranial stenosis. J Vasc Interv Neurol 2013. 6(2), 34-41.

Die folgende Tabelle zeigt die wesentlichen Charakteristika der vier Studien:

Tabelle 1: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (IQWiG-Bericht, Tabelle 5)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nach- beobach- tungszeit	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien
<b>SAMMPRIS</b>	RCT; unverblindet <sup>a</sup> , parallel, multizentrisch (50 Zentren)	Patienten mit Stenose (70– 99 %) einer größeren intra- kraniellen Arterie und TIA oder Schlaganfall 30 Tage vor Rekrutierung	medikamentöse Therapie (n = 227) PTAS und medikamentöse Therapie (n = 224)	32,4 Monate im Median	USA 25.11.2008– 05.04.2011	<u>primär<sup>b</sup></u> : kombinierter Endpunkt aus Schlaganfall oder Tod in den ersten 30 Tagen nach Studieneinschluss, ischämischem Schlaganfall im Stromgebiet der behandelten Arterie 30 Tage nach Studieneinschluss oder später und Schlaganfall oder Tod in den ersten 30 Tagen nach erneuter Revaskularisation <u>sekundär<sup>c</sup></u> : Schlaganfall, Tod, tödlicher und schwerer Schlaganfall, schwere nicht in Schlaganfall resultierende Blutungen, Myokardinfarkt
<b>Miao 2012</b>	RCT; unverblindet <sup>d</sup> , parallel, monozentrisch	Patienten mit ≥-70-%- Stenose der M1-Region der A. cerebri media, die eine TIA oder einen Schlaganfall unilateral im Stromgebiet der A. cerebri media erlitten	medikamentöse Therapie (n = 36) PTAS und medikamentöse Therapie (n = 34)	9,8 Monate im Durchschnitt	China August 2007– Dezember 2010	<u>primär</u> : kombinierter Endpunkt aus ipsilateralem Schlaganfall, TIA oder Tod

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nach- beobach- tungszeit	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien
<b>Gao 2013</b>	RCT; unverblindet, monozentrisch	Patienten mit ≥70-%- Stenose der M1-Region der A. cerebri media, die eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten	medikamentöse Therapie (n = 16) PTAS und medikamentöse Therapie (n = 18)	12 Monate	China Januar 2010– November 2011	Schlaganfall im Stromgebiet der behandelten Arterie
<b>Qureshi 2013</b>	RCT; unverblindet, parallel, multizentrisch (2 Zentren)	Patienten mit einer intrakra- niellen Stenose (≥50 % mit erfolgloser me- dikamentöser Therapie oder ≥ 70 % mit oder ohne medikamentöse Behandlung) und ischämi- schem Ereignis in den letzten 3 Monaten	PTA und medikamentöse Therapie (n = 9) PTAS und medikamentöse Therapie (n = 9)	7,1 Monate im Durchschnitt	USA k. A.–2011	Schlaganfall, TIA, MI, Tod, Blutungsereignisse, erneute Revaskularisation, Strahlenbelastung <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

<p>a: Alle potenziellen neurologischen, kardiologischen und hämorrhagischen Endpunkte wurden durch unabhängige Panels adjudiziert, die gegenüber der Behandlung verblindet waren.</p> <p>b: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c: Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.</p> <p>d: Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet. Ein „quality control committee“ war für das Adjudizieren der Endpunkte und Komplikationen verantwortlich, welches der Behandlung gegenüber verblindet war.</p> <p>e: In der Publikation wird nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden, sodass hier lediglich die für den Bericht relevanten Endpunkte genannt werden.</p> <p>DSMB: data and safety monitoring board; k. A.: keine Angabe; MI: Myokardinfarkt; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DSMB: data and safety monitoring board; k. A.: keine Angabe; MI: Myokardinfarkt; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke

Die Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Ziel- sowie der Ein- und Ausschlusskriterien und der untersuchten Studienkollektive. Die in den vier Studien untersuchten Interventionen variieren bezüglich des eingesetzten Stentsystems, der Methode der Stenoseaufweitung, als auch der medikamentösen Behandlung. In Tabelle 4 wird nur für die SAMMPRIS-Studie die periprozedurale Gabe von Heparin erwähnt. Die präprozedurale Gabe einer Clopidogrel-Loadingdosis bei fehlender dualer Plättchenaggregation vor Intervention wird in den Studien ebenfalls unterschiedlich gehandhabt.

Tabelle 2: Charakteristika der Interventionen (IQWiG-Bericht, Tabelle 6)

Studie	Intervention	Vergleichstherapie
	<b>PTAS + medikamentöse Behandlung</b>	<b>Medikamentöse Behandlung</b>
<b>SAMMPRIS</b>	<p><u>PTAS:</u> Allgemeinanästhesie antithrombotische Behandlung mit Heparin i. v. als Bolus zur Erzielung einer aktivierten Gerinnungszeit zwischen 250–300s Angiografie transbrachialer, transradialer oder transfemoraler Zugang Angioplastie mittels Gateway-PTA-Ballonkatheters Stenteinlage mittels des Wingspan-Stent-Systems<sup>c</sup></p> <p><u>medikamentöse Behandlung:</u> identisch mit Vergleichsgruppe<sup>a</sup></p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> identisch mit Vergleichsgruppe</p>	<p><u>medikamentöse Behandlung:</u> ASS 325 mg/d für die gesamte Nachbeobachtungszeit; Clopidogrel 75mg/d für 90 Tage nach Studieneinschluss</p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> systolischer Blutdruck und LDL Cholesterin, Diabetes, nicht-HDL Cholesterin, Rauchen, Gewicht, Bewegung, unterstützt durch Lifestyle-Coaching</p>
<b>Miao 2012</b>	<p><u>PTAS:</u> verwendete Stent-Systeme: Firebird, Wingspan, Coroflex oder Coroflex Blue, Apollo</p> <p><u>medikamentöse Behandlung:</u> <u>präoperativ:</u> ASS 300 mg/d + Clopidogrel 75 mg/d (3 Tage vor Eingriff)<sup>c</sup> <u>postoperativ:</u> identisch mit Vergleichsgruppe</p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> identisch mit Vergleichsgruppe</p>	<p><u>Medikamentöse Behandlung:</u> ASS 100 mg als Dauermedikation + Clopidogrel 75 mg/d<sup>b</sup> über 3 Monate</p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, KHK, Homocystinurie; Übergewicht, Rauchen und Alkoholmissbrauch</p>
<b>Gao 2013</b>	<p><u>PTAS:</u> Stenteinlage mittels Apollo-Stent-Systems</p> <p><u>medikamentöse Behandlung:</u> <u>identisch mit Vergleichstherapie</u> + nach 3 Monaten ASS oder Clopidogrel</p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> identisch mit Vergleichstherapie</p>	<p><u>medikamentöse Behandlung:</u> ASS 100 mg/d und 75 mg/d Clopidogrel für 3 Monate</p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> Blutdruckregulation, Gewicht, Blutzuckerkontrolle), Lebensstilverbesserung</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Charakteristika der Interventionen (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleichstherapie
	<b>PTAS + medikamentöse Behandlung</b>	<b>PTA + medikamentöse Behandlung</b>
<b>Qureshi 2013</b>	<u>PTAS:</u> identisch mit Vergleichstherapie + Stenteinlage mittels des Wingspan-Stent-Systems <u>medikamentöse Behandlung:</u> präoperativ: ASS (325 mg täglich) und Clopidogrel (75 mg täglich) über 3 Tage <sup>d</sup> postoperativ: identisch mit Vergleichstherapie präoperative Gabe von (identisch mit Vergleichsgruppe)	<u>PTA:</u> <u>periprozedurale Behandlung:</u> transfemoraler Zugang Gabe von Heparin i. v. als Bolus zur Erzielung einer aktivierten Gerinnungszeit zwischen 250–350 s Angioplastie mittels Gateway-PTA-Ballonkatheters <u>medikamentöse Behandlung:</u> ASS (325 mg täglich) und Clopidogrel (75 mg täglich) über 3 Tage <sup>d</sup>
a: Patienten, die 5 Tage präoperativ nicht 75 mg Clopidogrel eingenommen haben, erhalten 6–12 h vor dem Eingriff 600 mg Clopidogrel (Loadingdose). b: In der Publikation wird berichtet, dass Patienten bei Unverträglichkeit von ASS oder Clopidogrel 25 mg/po tid Dipyridamol erhalten haben. Die Anzahl der Patienten, die Dipyridamol erhalten haben, wird jedoch nicht ausgewiesen. c: War die nach Dilatation verbleibende Stenose $\geq 50\%$ , war eine erneute Dilatation mit einem weiteren Ballonkatheter laut Studienprotokoll zugelassen. d: Wenn Clopidogrel nicht 3 Tage vor der Prozedur verabreicht wurde, Loadingdose mit 300 mg Clopidogrel. i. v.: intravenös; ID: KHK: koronare Herzkrankheit; HDL: Lipoprotein hoher Dichte (high-density Lipoprotein); LDL: Lipoprotein niederer Dichte (low-density Lipoprotein); PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; po tid: dreimal täglich durch den Mund (per os ter in die); s: Sekunden		

Die Ein- und Ausschlusskriterien der in die Bewertung eingegangenen Studien unterschieden sich hinsichtlich der symptomatischen, qualifizierenden intrakraniellen Arterie, des Stenosegrades als auch des zeitlichen Abstandes zwischen Ischämie (TIA, Schlaganfall) und Studieneinschluss (Tabelle 3).

Tabelle 3: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (IQWiG-Bericht, Tabelle 7)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>SAMMPRIS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TIA oder nicht schwerer Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss zurückzuführen auf 70-99%ige Stenose einer großen intrakraniellen Arterie (A. carotis, A. cerebri media, A. vertebralis oder basilaris) angiografisch bestätigt</li> <li>▪ Alter zwischen 30 und 80 Jahre</li> <li>▪ 30- bis 49-jährige Patienten müssen entweder seit 15 Jahren Diabetes mellitus Typ 1 aufweisen oder mindestens 2 atherosklerotische Risikofaktoren</li> <li>▪ modifizierte Rankin-Skala <math>\leq 3</math></li> <li>▪ Zielgefäß der Stenose liegt in einer Arterie mit einem normalen Durchmesser zwischen 2,00 mm bis 4,50 mm vor</li> <li>▪ Stenose ist <math>\leq 14</math> mm lang</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kombinierte extra- und intrakranielle Stenose (70-99%) oder Gefäßverschluss, der sich proximal oder distal der intrakraniellen Läsion befindet</li> <li>▪ bilaterale intrakranielle Stenose der A. vertebralis 70-99% und Unklarheit über symptomatische Arterie</li> <li>▪ Behandlung von extrakraniellen (A. carotis oder A. vertebralis) oder intrakraniellen Arterien innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss</li> <li>▪ Evidenz für ausgeprägte Kalzifikation in der Zielregion durch CT oder Angiografie</li> <li>▪ hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb von 14 Tagen vor Aufnahme</li> <li>▪ jegliche intrakranielle Blutung (subarachnoidal, subdural, epidural) innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme</li> <li>▪ Vorhandensein von kardialen Risikofaktoren für Embolien</li> <li>▪ große Operation (einschließlich offener Oberschenkel-, Aorten- oder Carotischirurgie) innerhalb von 30 Tagen vor oder 90 Tage nach Studienaufnahme</li> <li>▪ progressive neurologische Zeichen innerhalb von 24 h vor Studieneinschluss</li> <li>▪ schwerwiegende neurologische Defizite, die es dem Patienten nicht erlauben, selbstständig zu leben</li> <li>▪ Indikation für Cumarin oder Heparin über Studienteilnahme hinausgehend</li> </ul>
<b>Miao 2012</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter 25–75 Jahre</li> <li>▪ Patienten mit radiografisch nachgewiesener Stenose der A. cerebri media, die eine TIA oder einen Schlaganfall unilateral im Hirnareal der A. cerebri media aufwiesen</li> <li>▪ weniger als 2 Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen, KHK, periphere Gefäßerkrankung, atherosklerotische Veränderung von mehr als 20 % der anderen Gefäße, Plaques in der Aorta)</li> <li>▪ Stenose von min. 70 %, Stenosenlänge <math>&lt; 10</math> mm, distaler Gefäßdurchmesser <math>&gt; 2</math> mm</li> <li>▪ National Institutes of Health Stroke Scale <math>&lt; 15</math></li> <li>▪ modifizierte Rankin-Skala <math>\leq 3</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nicht atherosklerotische Stenosen</li> <li>▪ Tandemstenosen <math>\geq 50</math> % im Zielgefäß</li> <li>▪ akuter Schlaganfall innerhalb von 3 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>▪ großflächiger Schlaganfall über mehr als ein Drittel des Zielgebietes in der Bildgebung</li> <li>▪ gewundener oder geknickter Abschnitt der A. cerebri media oder andere Faktoren, die den endovaskulären Zugriff behindern</li> <li>▪ vorausgegangene Angioplastie oder Stent-OP am Zielgefäß</li> <li>▪ thrombolytische Behandlung innerhalb der letzten 24 h vor Randomisierung</li> <li>▪ erhöhtes Blutungsrisiko, insbesondere auf der Basis von Magengeschwüren</li> <li>▪ Lebenserwartung unter 1 Jahr</li> <li>▪ intrakranielle Blutung oder hämorrhagischer Schlaganfall im Gebiet der verengten Arterie innerhalb der letzten 30 Tage</li> <li>▪ stark verkalkte atherosklerotische Plaques, Thrombus innerhalb der Läsion oder sehr geringe distale Durchblutung</li> </ul>

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Gao 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten mit radiografisch nachgewiesener <math>\geq 70\%</math>-Stenose der M1-Region der A. cerebri media, die eine TIA oder einen Schlaganfall im Hirnareal erlitten, das mit der verengten Arterie versorgt wird</li> <li>▪ wenigstens einen atherosklerotischen Risikofaktor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nicht atherosklerotische Gefäßstenosen</li> <li>▪ Komplikationsgefahr durch Kardioembolie</li> <li>▪ zerebrale Blutungen oder hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 30 Tage</li> <li>▪ zerebraler Schlaganfall innerhalb von 6 Wochen über ein Drittel des Hirnareals, das durch die A. cerebri media versorgt wird</li> <li>▪ mRS <math>\geq 3</math> Punkte oder geringere Lebenserwartung als 1 Jahr</li> <li>▪ Unverträglichkeit antithrombotischer Behandlung</li> </ul>
<b>Qureshi 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &gt; 18 Jahre</li> <li>▪ Patienten mit einer intrakraniellen Stenose (<math>\geq 50\%</math> nach erfolgloser antithrombotischer oder antikoagulativer Therapie oder <math>\geq 70\%</math>) mit ischämischem Ereignis zurückzuführen auf das Zielgefäß innerhalb der letzten 3 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutungen, Neigung zu Gerinnungsstörungen oder Verweigerung einer Bluttransfusion</li> <li>▪ schwerer Schlaganfall in der Anamnese, der die Endpunkte beeinflussen kann</li> <li>▪ spontane Blutungsereignisse innerhalb der letzten 12 Monate</li> <li>▪ neurologische Erkrankungen innerhalb der letzten 3 Jahre mit neurologischen Ausfällen, die nicht von TIA oder Schlaganfall unterschieden werden können, aktive Teilnahme in anderen Studien</li> <li>▪ Herzinfarkt innerhalb der letzten 15 Tage</li> <li>▪ Stenose &gt; 50 % in einem proximalen extrakraniellen Gefäß, die ein sicheres Einführen eines Katheters verhindern würde</li> <li>▪ schwere periphere Gefäßkrankheit, die eine sichere Katheterisierung erschwert</li> <li>▪ ausgeprägte Gefäßschlängelung oder andere anatomische Veränderungen, die ein sicheres Einführen eines Stents, eines Ballonkatheters oder eines Mikrodrahts erschweren</li> </ul>

A.: Arteria (Arterie); CT: Computertomografie; TIA: transitorische ischämische Attacke

Hierdurch ergab sich eine im Vergleich der Studien untereinander heterogene Studienpopulation. Für die Diskussion der Nutzenbewertung wird insbesondere 1. der zeitliche Abstand zwischen untersuchter Intervention und ischämischem Ereignis und 2. die für den Studieneinschluss qualifizierende, stenosierte Arterie eingeschätzt (MCA vs. alle intrakraniellen Arterien; Tabelle 4). Letztlich war laut IQWiG zum Zeitpunkt der Bewertung allerdings nur die SAMMPRIS-Studie aussagekräftig. Damit sind nur das darin untersuchte Kollektiv, die darin untersuchte Intervention und die dort verwandten Outcome-Parameter relevant, die für die Bewertung zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulationen (IQWiG-Bericht, Tabelle 8)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter, Jahre MW (SD)	Anteil Männer (%)	Symptomatische qualifizierende Arterie n (%)	Stenosegrad, % <sup>b</sup> MW (SD)	Schweregrad Indexereignis	Schlaganfall in der Vorgeschichte (%)	Abbruch vor Therapie (N)	Therapiewechsel (N)
<b>SAMMPRIS</b>									
PTAS + medikamentöse Behandlung	224	61,0 (10,7)	127 (57 %)	A. carotis interna 45 (20 %) A. cerebri media 92 (41 %) A. vertebralis 38 (17 %) A. basilaris 49 (22 %)	80 (7)	k. A.	60 (27 %)	4 <sup>c</sup>	12 <sup>d</sup>
medikamentöse Behandlung	227	59,5 (11,8)	145 (64 %)	A. carotis interna 49 (22 %) A. cerebri media 105 (46 %) A. vertebralis 22 (10 %) A. basilaris 51 (22 %)	81 (7)	k. A.	58 (26 %)		9 <sup>e</sup>
<b>Miao 2012</b>									
PTAS + medikamentöse Behandlung	36	53,4 (13,6)	24 (66,7 %)	A. cerebri media <sup>f</sup>	83,9 (8,13)	NIHSS 0: 28 1: 5 2: 3 3: 0 BI <sup>g</sup> 80: 3 90: 4 100: 27 mRS 0: 20 1: 10 2: 6	k. A. <sup>h</sup>	7 <sup>i</sup>	4 <sup>j</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter, Jahre MW (SD)	Anteil Männer (%)	Symptomatische qualifizierende Arterien (%)	Stenosegrad, % <sup>b</sup> MW (SD)	Schweregrad Indexereignis	Schlaganfall in der Vorgeschichte (%)	Abbruch vor Therapie (N)	Therapiewechsel (N)
medikamentöse Behandlung	34	49,2 (9,3)	25 (73,5 %)	A. cerebri media <sup>f</sup>	85 (6,74)	NIHSS 0: 29 1: 3 2: 1 3: 1 BI 80: 3 90: 4 100: 27 mRS 0: 20 1: 10 2: 6	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>k</sup>	2 <sup>l</sup>
<b>Gao 2013<sup>m</sup></b>									
PTAS + medikamentöse Behandlung	18	k. A.	k. A.	A. cerebri media <sup>f</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
medikamentöse Behandlung	16	k. A.	k. A.	A. cerebri media <sup>f</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter, Jahre MW (SD)	Anteil Männer (%)	Symptomatische qualifizierende Arterien (%)	Stenosegrad, % <sup>b</sup> MW (SD)	Schweregrad Indexereignis	Schlaganfall in der Vorgeschichte (%)	Abbruch vor Therapie (N)	Therapiewechsel (N)
<b>Qureshi 2013</b>									
PTAS + medikamentöse Behandlung	9 <sup>n</sup>	63,7 (14,6) <sup>n</sup>	6 (67 %) <sup>o</sup>	A. carotis interna: 2 (22 %) <sup>o</sup> A. cerebri media: 3 (34 %) <sup>o</sup> A. vertebralis: 1 (11 %) <sup>o</sup> A. basilaris: 3 (34 %) <sup>o</sup>	82 (9,2) <sup>o</sup>	NIHSS <sup>p</sup> 0: 5 1-4: 3 5-15: 1 16-20: 0 21-42: 0	2 (22 %) <sup>q,r</sup>	0	1 <sup>s</sup>
PTA + medikamentöse Behandlung	9 <sup>n</sup>	63,3 (14,6) <sup>n</sup>	6 (67 %) <sup>o</sup>	A. carotis interna: 1 (11 %) <sup>o</sup> A. cerebri media: 5 (56 %) <sup>o</sup> A. vertebralis: 1 (11 %) <sup>o</sup> A. basilaris: 2 (18 %) <sup>o</sup>	74 (6,9) <sup>o</sup>	NIHSS <sup>p</sup> 0: 6 1-4: 2 5-15: 1 16-20: 0 21-42: 0	5 (56 %) <sup>q,r</sup>	0	0
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten  b: der symptomatischen, qualifizierenden Arterie  c: Bei 4 Patienten wurde die Therapie nicht durchgeführt.  d: Bei 5 Patienten wurde nur eine Angioplastie durchgeführt. Bei 7 Patienten die Prozedur abgebrochen, bevor der betreffende Gefäßabschnitt erreicht wurde.  e: 9 Patienten erhielten während des Follow-ups eine PTAS.  f: In diese Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die eine <math>\geq 70</math> %-Stenose in der A. cerebri media aufwiesen.  g: Die Summe der Patienten, die den Barthel-Index ausgefüllt haben, stimmt nicht mit der Anzahl der Patienten in den jeweiligen Behandlungsgruppen überein. Es kann vermutet werden, dass die Studienautoren die Ergebnisse des Barthel-Indexes jeweils für die andere Behandlungsgruppe ausgewiesen haben.  h: Patienten, die 3 Wochen vor Studieneinschluss einen Schlaganfall erlitten, wurden von der Studie ausgeschlossen.  i: 7 Patienten lehnten eine Therapie mit Stent ab.</p>									

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulationen (Fortsetzung)

j: Bei 4 Patienten wurde nur eine Angioplastie ohne Stenteinlage durchgeführt.

k: Bei Unverträglichkeit von ASS oder Clopidogrel erhielten die Patienten Dipyridamol 25 mg/po tid. Die Anzahl der Patienten, die Dipyridamol erhalten haben, wird jedoch nicht ausgewiesen.

l: 2 Patienten bestanden darauf, zuzüglich zur medikamentösen Behandlung einen Stent implantiert zu bekommen. Letztlich wurde bei einem Patienten eine PTAS, bei dem anderen Patienten nur eine PTA durchgeführt.

m: In der Publikation werden nur die Patientencharakteristika für die gesamte Studienpopulation, nicht für die jeweiligen Behandlungsgruppen ausgewiesen. Eine Autorenanfrage bezüglich der Patientencharakteristika für die jeweiligen Behandlungsgruppen blieb unbeantwortet. Insgesamt wurden 34 Patienten (27 Männer, 7 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 55,1 (10,7) in die Studie aufgenommen. 22 Patienten hatten einen vorherigen Schlaganfall ( $\leq$  NIHSS 4).

n: ermittelt aus individuellen Patientendaten

o: eigene Berechnungen

p: klassifiziert nach der National Institute of Health Stroke Scale; 0: keine Schlaganfallsymptome, 1-4: kleiner Schlaganfall, 5-15: mittlerer Schlaganfall, 16-20: mittlerer bis schwerer Schlaganfall, 21-42 schwerer Schlaganfall

q: Einen Schlaganfall oder eine TIA in einem anderen Hirnareal wiesen in der PTAS-Gruppe 2 Patienten, in der Angioplastie-Gruppe 5 Patienten auf.

r: Die Darstellung der Patienten, die Schlaganfall / TIA in der Vorgeschichte aufwiesen, weist in der Publikation eine Ungenauigkeit auf. Im Text wird von 8 Patienten berichtet, die eine solche Vorgeschichte aufwiesen. In den Ergebnistabellen werden insgesamt 7 Patienten aufgeführt.

s: Der behandelnde Arzt entschied sich gegen das Einsetzen eines Stents, da eine erfolgreiche Platzierung des Stents unwahrscheinlich war und mit unnötigem Risiko an Komplikationen verbunden war.

A.: Arteria (Arterie); BI: Barthel-Index; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; mRS: modifizierte Rankin-Skala; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; SD: Standardabweichung; TIA: transitorische ischämische Attacke;

Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über die berichteten patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie:

Tabelle 5: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte, Datenverfügbarkeit (IQWiG-Bericht, Tabelle 10)

Endpunkte  Studie	Gesamtmortalität	Zerebrovaskuläre Mortalität	Zerebrovaskuläre Morbidität									Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie		Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	Hospitalisierungen	gesundheitsbezogene Lebensqualität	körperliche Belastbarkeit, Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit
			innerhalb von 30 Tagen					Gesamtzeitraum				nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse	Myokardinfarkt				
			ischämische Schlaganfälle	hämorrhagische Schlaganfälle	schwere Schlaganfälle	Revascularisation im Zielgefäß oder in anderen Gefäßen	Schlaganfälle	ischämische Schlaganfälle	hämorrhagische Schlaganfälle	schwere Schlaganfälle	Revascularisation im Zielgefäß oder in anderen Gefäßen						
SAMM-PRIS	x	x	x	x			x	x	x	x		x	x				
Miao 2012							x <sup>a</sup>					x <sup>a</sup>	x				
Gao 2013							x <sup>a</sup>										
Qureshi 2013	x	x												x			

a: In den Studien Miao 2012 und Gao 2013 wurden ausschließlich die Schlaganfälle berichtet, die ipsilateral oder im Stromgebiet des Indexereignisses auftraten. Zur Ableitung der Beleglage ist es für den Bericht jedoch das Berichten der Gesamtrate an Schlaganfällen in allen Hirnarealen nötig. Daher sind die berichteten Schlaganfälle aus Miao 2012 und Gao 2013 in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** dargestellt.

Das Verzerrungspotential aller vorgestellten Studien wird im IQWiG-Bericht auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Hierfür werden für die jeweiligen Studien unterschiedliche Gründe angegeben. Die SAMMPRIS-Studie wurde nach einer routinemäßigen Datenbeobachtung durch das Data Monitoring Safety Board nach Häufung von Schlaganfällen in der Interventionsgruppe (PTAS + medikamentöse Gruppe) abgebrochen. Eine Interimsanalyse war nicht vorgesehen. Festgelegte Abbruchkriterien lagen nicht vor. Auch in der Studie von Miao et al. 2012<sup>9</sup> wurde nach einer Interimsanalyse abgebrochen. Als Begründung wurde der fehlende Vorteil in der Interventionsgruppe angegeben. Inwieweit eine Interimsanalyse protokollarisch definiert war, lässt die Publikation nicht erkennen. Eine Autorenanfrage blieb ohne Antwort. Die Studie von Gao HH und Gao LB 2013<sup>10</sup> wurde nicht öffentlich registriert, es finden sich in der Publikation keine Angaben zur Randomisierungssequenz oder ob die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgt ist. Es ist auch unklar, ob der berichtete Endpunkt als einziger Endpunkt geplant und prospektiv definiert wurde.

Auch für die Studie von Qureshi et al. 2013<sup>11</sup> fehlt ein Studienregistereintrag. Die Autoren selbst bezeichneten die Studie als explorativ. Prädeterminierte Endpunkte wurden nicht als solche unterscheidbar angegeben. Keine der Studien wurde vollständig verblindet durchgeführt. In der SAMMPRIS Studie sowie bei Miao 2012 wurde allerdings eine verblindete Endpunkterhebung durchgeführt.

Eine weitere, für die Nutzenbewertung relevante Studie, die VISSIT-Studie<sup>12 13 14</sup> wurde nach Abschluss des IQWiG-RR und während des Beratungsverfahrens der AG Intrakranielle Stents im G-BA am 24.03.2015 publiziert. Die Publikation wiederholt im Wesentlichen die bereits während der Verfassung des IQWiG-RR in Clinicaltrials.gov verfügbaren Ergebnisse. Diese wurden bereits im IQWiG-RR andiskutiert, wegen der noch nicht vorliegenden Publikation jedoch nicht in die Bewertung aufgenommen. Die VISSIT-Studie verglich die PTAS unter Verwendung eines einschrittigen, ballonexpandierenden Stentsystems (BES) + medikamentöse Therapie und Behandlung der Risikofaktoren Hypertonie und Hyperlipidämie gegen eine alleinige medikamentöse Therapie und Behandlung der Risikofaktoren. Das Studienkollektiv umfasste Patienten mit einem Schlaganfall oder einer klinisch relevanten TIA und einer 70 – 99% Stenose einer großen, intrazerebralen Arterien, in deren Versorgungsbereich die Ischämie lokalisiert war. Primärer Endpunkt war das Auftreten eines Schlaganfalles oder einer klinisch relevanten TIA durch

---

<sup>9</sup> Miao Z et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population. *Stroke* 2012, 43(12), 3284-3290.

<sup>10</sup> Gao HH, Gao LB. Stent implantation combined with drug therapy versus pure drug therapy for symptomatic severe stenosis of middle cerebral artery: a randomized and comparative study. *Journal of Interventional Radiology* 2013; 22 (2): 89-92.

<sup>11</sup> Qureshi AI et al. A randomized trial comparing primary angioplasty versus stent placement for symptomatic intracranial stenosis. *J Vasc Interv Neurol* 2013. 6(2), 34-41.

<sup>12</sup> Chimowitz MI, Derdeyn CP. Endovascular therapy for atherosclerotic intracranial arterial stenosis: back to the drawing board. *JAMA* 2015; 313(12), 1219-1220.

<sup>13</sup> Zaidat OO, Castonguay AC, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, . . . Investigators VT. Design of the Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy (VISSIT) trial in symptomatic intracranial stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(7), 1131-1139.

<sup>14</sup> Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A, . . . Investigators VT. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313(12), 1240-1248.

Ischämie im gleichen Versorgungsbereich 12 Monate nach Randomisierung. Die Studie wurde nach 112 Patienteneinschlüssen im Januar 2012 nach einer vorzeitigen, nicht geplanten Interimsanalyse durch den Sponsor abgebrochen. Festgelegte Abbruchkriterien wurden nicht berichtet. In seinem am 21.5.15 veröffentlichten Arbeitspapier sieht das IQWiG die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie durch die der VISSIT-Studie bestätigt und die Bewertung des Rapid Report gestützt. Unter B 3.3.1.4 werden die Ergebnisse der VISSIT-Studie tabellarisch aufgeführt und diskutiert.

Aufgrund geringer Kollektivgrößen und unvollständiger Angaben zum protokollkonformen Vorgehen in den Studien von Miao 2012 und Gao 2013 stützt sich die Bewertung des IQWiG bei der abschließenden Nutzenbewertung der PTAS + medikamentöse Therapie gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie trotz des vorzeitigen Abbruchs und des hierdurch bedingten hohen Verzerrungsgrades ausschließlich auf die SAMMPRIS-Studie. Der Nutzen der PTAS + medikamentöse Therapie gegenüber der PTA + medikamentöse Therapie wurde aufgrund des explorativen Charakters der Studie Qureshi 2013 und der eine statistische Information nicht zulassenden Kollektivgröße vom IQWiG ebenfalls nicht bewertet. Im Folgenden werden die für die abschließende Bewertung relevanten, in Tabelle 5 zusammengefassten Endpunkte aus dem IQWiG-Report zitiert:

### **B-3.1.1 Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität**

Zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität lagen Daten aus den Studien von SAMMPRIS und Qureshi et al. 2013 vor. Das Verzerrungspotenzial beider Endpunkte ist in Abschnitt B-3.1.1.1, die Ergebnisse in Abschnitt B-3.1.1.2 dargestellt.

#### **B-3.1.1.1 Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität**

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität hatten die Studien SAMMPRIS und Qureshi et al. 2013 ein hohes Verzerrungspotenzial (Tabelle 6), da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag. Darüber hinaus wurde in der SAMMPRIS-Studie der Endpunkt Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt nachträglich, nachdem die Studie bereits begonnen hatte, hinzugefügt. Da dies jedoch in einer zusätzlichen Erfassung der gesamten Mortalität resultiert und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ohnehin als hoch eingeschätzt wird, hat diese nachträgliche Änderung keine zusätzliche Auswirkung auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Bei Qureshi et al. 2013 wurden die Ergebnisse „as treated“ ausgewiesen. Da jedoch individuelle Patientendaten dargestellt waren, konnte nachträglich eine ITT-Auswertung erfolgen.

Tabelle 6: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität (IQWiG-Bericht, Tabelle 11)

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
SAMM-PRIS 2013	hoch	– <sup>a</sup> / nein <sup>b</sup>	ja	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
Qureshi 2013	hoch	nein	ja <sup>d</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	hoch <sup>c</sup>

a: Die Gesamtmortalität wurde nicht verblindet erhoben. Dies ist jedoch unerheblich für die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts.  
b: Die zerebrovaskuläre Mortalität wurde nicht verblindet erhoben. Dies wirkt sich jedoch nicht zusätzlich auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials aus.  
c: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch  
d: Die Autoren präsentieren eine Auswertung „as treated“. Da individuelle Patientendaten dargestellt wurden, konnte eine ITT-Auswertung nachträglich erfolgen.  
e: Die Studie wird von den Autoren als explorativ beschrieben. Da eine Registrierung der Studie in einem Studienregister fehlte, ist unklar, ob und in welcher Form die berichteten Endpunkte gemäß prospektiver Planung definiert und analysiert wurden.  
ITT: intention to treat

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der Gesamtmortalität und der zerebrovaskulären Mortalität abgebildet. Zuerst sind die Ergebnisse der Vergleichsinterventionen PTAS + medikamentöse Behandlung und medikamentöser Behandlung in der SAMM-PRIS-Studie und im Anschluss die Ergebnisse der Vergleichsintervention PTAS + medikamentöse Behandlung und PTA + medikamentöse Behandlung durch Qureshi et al. 2013 dargestellt.

Insgesamt zeigt sich bei den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei beiden Vergleichsinterventionen. Somit ergibt sich für die Endpunkte Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Prüflintervention im Vergleich zu einer der beiden Vergleichsinterventionen.

Tabelle 7: Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität (IQWiG-Bericht, Tabelle 12)

Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
<b>Gesamtmortalität</b>					
	<b>PTAS + medikamentöse Behandlung</b>		<b>Medikamentöse Behandlung</b>		
SAMMPRIS					
	224	13 (6)	227	13 (6)	1,01 <sup>a</sup> [0,46; 2,24] <sup>a</sup> ; > 0,999 <sup>b</sup>  Log-Rank-Test: p-Wert = 0,90
	<b>PTAS + medikamentöse Behandlung +</b>		<b>PTA + medikamentöse Behandlung</b>		
Qureshi 2013					
	9	0 <sup>c</sup> (0) <sup>a</sup>	9	1 <sup>c</sup> (11,1) <sup>a</sup>	k. A. <sup>d</sup> ; 0,521 <sup>b</sup>
<b>Zerebrovaskuläre Mortalität<sup>e</sup></b>					
	<b>PTAS + medikamentöse Behandlung</b>		<b>Medikamentöse Behandlung</b>		
SAMMPRIS					
	224	6 <sup>f</sup> (2,7) <sup>a</sup>	227	2 <sup>g</sup> (0,9) <sup>a</sup>	3,10 <sup>a</sup> [0,62; 15,51] <sup>a</sup> ; 0,158 <sup>b</sup>
	<b>PTAS + medikamentöse Behandlung +</b>		<b>PTA + medikamentöse Behandlung +</b>		
Qureshi 2013					
	9	0 <sup>c</sup> (0) <sup>a</sup>	9	1 <sup>c</sup> (11,1) <sup>a</sup>	k. A. <sup>d</sup> ; 0,521 <sup>b</sup>
<p>a: eigene Berechnung</p> <p>b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [71])</p> <p>c: ermittelt aus individuellen Patientendaten</p> <p>d: Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine Berechnung des Effektschätzers und des Konfidenzintervalls verzichtet.</p> <p>e: Die Gesamtmortalität umfasst zerebrovaskulär bedingte Mortalität.</p> <p>f: 6 Todesfälle resultieren durch 4 hämorrhagisch und 2 ischämisch bedingte Schlaganfälle.</p> <p>g: 2 Todesfälle resultieren aus 1 hämorrhagisch und 1 ischämisch bedingtem Schlaganfall.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage</p>					

### **B-3.1.2 Zerebrovaskuläre Morbidität**

#### **B-3.1.2.1 Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und zum Endpunkt erneute Revaskularisation**

Bei allen eingeschlossenen Studien konnten Daten zu Schlaganfällen extrahiert werden. Für den Bericht wurde zwischen periprozedural (innerhalb von 30 Tagen nach Intervention) aufgetretenen Schlaganfällen und der Gesamtrate von Schlaganfällen unterschieden. Daten für die periprozeduralen Schlaganfälle konnten aus dem primären kombinierten Endpunkt der SAMMPRIS-Studie extrahiert werden. Der gesamte primäre kombinierte Endpunkt der SAMMPRIS-Studie war jedoch für den Bericht nicht relevant, da die nicht periprozeduralen Komponenten des Endpunkts umfassend im Endpunkt Gesamtrate der Schlaganfälle (any strokes) dargestellt waren. Für die Gesamtrate der Schlaganfälle wurde der sekundäre Endpunkt (any strokes) extrahiert.

Bei insgesamt 2 Studien (SAMMPRIS und Miao 2012<sup>15</sup>) konnten zusätzlich Daten für schwere Schlaganfälle extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ist bei allen Studien hoch, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial bestand (Tabelle 8, Tabelle 9). Darüber hinaus wurde in der SAMMPRIS-Studie der Endpunkt „Gesamtrate an Schlaganfällen“ als sekundärer Endpunkt nachträglich, nachdem die Studie bereits begonnen hatte, hinzugefügt. Da dies jedoch in einer zusätzlichen Erfassung der gesamten Schlaganfälle resultiert und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ohnehin als hoch eingeschätzt wird, hat diese nachträgliche Änderung keine zusätzliche Auswirkung auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

---

<sup>15</sup> Miao Z et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population. Stroke 2012, 43(12), 3284-3290.

Tabelle 8: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Schlaganfall (inklusive TIA) und schwerer Schlaganfall (IQWiG-Bericht, Tabelle 13).

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
SAMM-PRIS <sup>a,b</sup>	hoch	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	hoch <sup>d</sup>
Miao 2012 <sup>a, e</sup>	hoch	ja <sup>f</sup>	ja	ja	ja	hoch <sup>g</sup>
Gao 2013 <sup>e</sup>	hoch	unklar <sup>h</sup>	ja	unklar	ja	hoch <sup>d</sup>
Qureshi 2013	hoch	nein	ja <sup>i</sup>	unklar <sup>i</sup>	ja	hoch <sup>d</sup>

a: In diesen Studien werden zusätzlich Angaben zu schweren Schlaganfällen gemacht.  
b: Schwerer Schlaganfall wurde nicht als eigener Endpunkt berichtet, sondern aus den Angaben zu tödlichem Schlaganfall (fatal stroke) und schwerem oder tödlichem Schlaganfall (disabling or fatal stroke) berechnet.  
c: Alle potenziellen neurologischen, kardiologischen und hämorrhagischen Endpunkte wurden durch unabhängige Panels adjudiziert, die gegenüber der Behandlung verblindet waren.  
d: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch  
e: Es werden nur Schlaganfälle, die ipsilateral bzw. die im Stromgebiet aufgetreten sind, dargestellt. Fazitrelevant sind jedoch die Gesamtraten an Schlaganfällen. Daher werden die Schlaganfälle, die ipsilateral bzw. die im Stromgebiet aufgetreten sind, in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** dargestellt.  
f: Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet. Ein „quality control committee“ war für das Adjudizieren der Endpunkte und Komplikationen verantwortlich, welches der Behandlung gegenüber verblindet war.  
g: In der Publikation finden sich keine Angaben dazu, ob die Endpunkterhebung verblindet stattgefunden hat.  
h: Die Autoren präsentieren eine Auswertung „as treated“. Da individuelle Patientendaten dargestellt wurden, konnte eine ITT-Auswertung nachträglich erfolgen.  
i: Die Studie wird von den Autoren als explorativ beschrieben. Da eine Registrierung der Studie in einem Studienregister fehlte, ist unklar, ob und in welcher Form die berichteten Endpunkte gemäß prospektiver Planung definiert und analysiert wurden.  
ITT: intention to treat

Für den Endpunkt „erneute Revaskularisation im Zielgefäß und anderen Gefäßen“ konnten aus Miao 2012 und Qureshi et al. 2013<sup>16</sup> Daten extrahiert werden. Das

<sup>16</sup> Qureshi AI et al. A randomized trial comparing primary angioplasty versus stent placement for symptomatic intracranial stenosis. J Vasc Interv Neurol 2013. 6(2), 34-41.

Verzerrungspotenzial ist hoch, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag.

Tabelle 9: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: erneute Revaskularisation (IQWiG-Bericht, Tabelle 14)

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Miao 2012	hoch	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch <sup>d</sup>
Qureshi 2013	hoch	nein	ja <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch <sup>d</sup>

a: Die Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet. Ein „quality control committee“ war für das Adjudizieren der Endpunkte und Komplikationen verantwortlich, welches der Behandlung gegenüber verblindet war.  
b: Die Autoren präsentieren eine Auswertung „as treated“. Da individuelle Patientendaten dargestellt wurden, konnte eine ITT-Auswertung nachträglich erfolgen.  
c: Die Studie wird von den Autoren als explorativ beschrieben. Da eine Registrierung der Studie in einem Studienregister fehlte, ist unklar, ob und in welcher Form die berichteten Endpunkte gemäß prospektiver Planung definiert und analysiert wurden.  
d: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch  
ITT: intention to treat

### B-3.1.2.2 Ergebnisse zu den Endpunkten Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und erneute Revaskularisation

Für die Rate an Schlaganfällen im gesamten Beobachtungszeitraum zeigt sich beim Vergleich von PTAS und medikamentöser Therapie mit medikamentöser Therapie in der SAMMPRIS-Studie ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Behandlungsgruppe, die eine PTAS und medikamentöse Therapie erhalten hat. Insgesamt lässt sich für die Gesamtrate an allen Schlaganfällen ein Anhaltspunkt für einen Schaden zuungunsten der PTAS und medikamentöser Therapie ableiten. Hinsichtlich der Gesamtrate an ischämischen Schlaganfällen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bezogen auf die Gesamtrate der hämorrhagischen Schlaganfälle zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der PTAS-Gruppe traten insgesamt bei 11

Patienten hämorrhagische Schlaganfälle auf. In der Vergleichsgruppe wurde insgesamt bei 1 Patienten ein hämorrhagischer Schlaganfall beobachtet. Aufgrund der Differenz in der Ereignisrate leitet das IQWiG einen Hinweis auf einen Schaden zuungunsten der Gruppe ab, die eine PTAS und medikamentöse Behandlung erhalten hat.

Bei den periprozeduralen Schlaganfällen zeigt sich beim Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppe in der SAMMPRIS-Studie ein statistisch signifikanter Effekt sowohl bei ischämischen als auch bei hämorrhagischen Schlaganfällen. Daher leitet das IQWiG für die ischämischen Schlaganfälle ein Anhaltspunkt für einen Schaden ab. Hämorrhagische Schlaganfälle, die periprozedural aufgetreten sind, traten ausschließlich in der Interventionsgruppe auf. Auf Grund der Größe des Effekts leitet das IQWiG einen Hinweis auf einen Schaden zuungunsten der PTAS-Gruppe ab.

Hinsichtlich der schweren Schlaganfälle fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Daher ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Schlaganfall ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der Gruppe, die eine PTAS erhalten hat und medikamentös behandelt wurde.

Bei Miao 2012<sup>17</sup> und Gao HH, LB 2013<sup>18</sup> werden nur Schlaganfälle im Stromgebiet und nicht die Gesamtrate aller Schlaganfälle berichtet. Für den vorliegenden Bericht ist jedoch die Gesamtrate an Schlaganfällen zur Ableitung der Beleglage von Bedeutung. Somit sind die bei Miao 2012 und Gao HH, LB 2013 berichteten Endpunkte nicht fazitrelevant und daher in Anhang F des IQWiG Rapid Reports dargestellt. Autorenfragen an Miao und Gao nach der Gesamtrate aller Schlaganfälle blieben bis zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichts unbeantwortet.

Für den Vergleich PTAS und medikamentöse Therapie versus PTA und medikamentöse Therapie fand sich 1 Schlaganfall in der PTA-Gruppe. Der Gruppenunterschied ist nicht statistisch signifikant. Es lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Aufgrund der unterschiedlichen Vergleichsinterventionen bei SAMMPRIS (PTAS und medikamentöse Behandlung vs. medikamentöse Behandlung) und Qureshi et al. 2013 (PTAS und medikamentöse Behandlung vs. PTA und medikamentöse Behandlung) wurde keine Meta-Analysen durchgeführt.

Für den Vergleich PTAS und medikamentöse Behandlung mit medikamentöser Behandlung beim Endpunkt erneute Revaskularisation fand sich 1 Patient in der Gruppe, die medikamentös behandelt wurde und eine PTAS erhalten hat. Der Gruppenunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Beim Vergleich PTAS und medikamentöse Behandlung versus PTA und medikamentöse Behandlung (Qureshi et al. 2013) musste bei 1 Patienten in der Gruppe, die eine PTAS erhalten hatte und medikamentös behandelt wurde eine Revaskularisation vorgenommen werden. Der Gruppenunterschied ist nicht statistisch signifikant.

---

<sup>17</sup> Miao Z et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population. *Stroke* 2012; 43(12), 3284-3290.

<sup>18</sup> Gao HH, Gao LB. Stent implantation combined with drug therapy versus pure drug therapy for symptomatic severe stenosis of middle cerebral artery: a randomized and comparative study. *Journal of Interventional Radiology* 2013; 22 (2): 89-92.

Daher konnte für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Schaden für die PTAS mit medikamentöser Behandlung abgeleitet werden.

Tabelle 10: Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und erneute Revaskularisation (IQWiG-Bericht, Tabelle 15)

zerebrovaskuläre Morbidität Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
<b>Periprozedurale Schlaganfälle</b>					
		<b>PTAS + medikamentöse Behandlung</b>		<b>Medikamentöse Behandlung</b>	
SAMMPRIS					
ischämischer Schlaganfall	224	23 <sup>a</sup> (10,3) <sup>b</sup>	227	12 (5,3) <sup>b</sup>	2,05 <sup>b</sup> [0,99; 4,23] <sup>c</sup> ; 0,049 <sup>e</sup>
hämorrhagischer Schlaganfall	224	10 <sup>d</sup> (4,5) <sup>b</sup>	227	0 (0) <sup>b</sup>	22,27 <sup>b</sup> [1,30; 382,42] <sup>b</sup> ; 0,001 <sup>e</sup>
<b>Gesamtrate an Schlaganfällen</b>					
		<b>PTAS + medikamentöse Behandlung</b>		<b>Medikamentöse Behandlung</b>	
SAMMPRIS					
Gesamtrate an Schlaganfällen	224	59 (26,3) <sup>b</sup>	227	42 (18,5) <sup>b</sup>	1,58 <sup>b</sup> [1,01; 2,46] <sup>b</sup> ; 0,048 <sup>e</sup>  Log-Rank-Test: p-Wert = 0,0468
ischämischer Schlaganfall	224	48 (21,4) <sup>b</sup>	227	41 (18,1) <sup>b</sup>	1,24 <sup>b</sup> [0,78; 1,97] <sup>b</sup> ; 0,425 <sup>e</sup>
hämorrhagischer Schlaganfall	224	11 (4,9) <sup>b</sup>	227	1 (0,4) <sup>b</sup>	11,67 <sup>b</sup> [1,49; 91,18] <sup>b</sup> ; 0,003 <sup>e</sup>
		<b>PTAS + medikamentöse Behandlung</b>		<b>PTA + medikamentöse Behandlung</b>	
Qureshi 2013					
schwerer Schlaganfall <sup>h</sup>	9	0 <sup>f</sup> (0) <sup>b</sup>	9	1 <sup>f</sup> (11,1) <sup>b</sup>	k. A. <sup>g</sup> ; 0,521 <sup>e</sup>
		<b>PTAS + medikamentöse Behandlung +</b>		<b>Medikamentöse Behandlung</b>	
SAMMPRIS <sup>i</sup>					
	224	15 <sup>i</sup> (6,7) <sup>b</sup>	227	16 <sup>j</sup> (7,0) <sup>b</sup>	0,95 <sup>b</sup> [0,46; 1,96] <sup>b</sup> ; 0,912 <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und erneute Revaskularisation (Fortsetzung)

zerebrovaskuläre Morbidität Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
<b>Erneute Revaskularisation im Zielgefäß oder anderen Gefäßen</b>					
	<b>PTAS + medikamentöse Behandlung</b>		<b>Medikamentöse Behandlung</b>		
Miao 2012	36	1 <sup>k</sup> (2,8) <sup>b</sup>	34	0 (0) <sup>b</sup>	2,92 <sup>l</sup> [0,11; 74,05] <sup>b, l</sup> ; 0,360 <sup>e</sup>
	<b>PTAS + medikamentöse Behandlung</b>		<b>PTA + medikamentöse Behandlung +</b>		
Qureshi 2013	9	1 <sup>d, m</sup> (11,1) <sup>b</sup>	9	0 <sup>d</sup> (0) <sup>b</sup>	k. A. <sup>e</sup> ; 0,521 <sup>e</sup>
<p>a: 1 Patient erlitt einen tödlich verlaufenden Schlaganfall im weiteren Studienverlauf.  b: eigene Berechnung  c: eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden  d: 4 Patienten erlitten einen tödlich verlaufenden Schlaganfall im weiteren Studienverlauf.  e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [71])  f: ermittelt aus individuellen Patientendaten  g: Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine Berechnung des Effektschätzers und des Konfidenzintervalls verzichtet.  h: Schwere Schlaganfälle sind im Endpunkt Schlaganfall enthalten.  i: Schwere Schlaganfälle sind Schlaganfälle ohne Todesfolge, die aber zu Behinderungen führen. In der SAMMPRIS-Studie wird dies definiert als Punktwert <math>\geq 4</math> auf der modifizierten Rankin-Skala, <math>\leq 80</math> des Barthel-Index oder zusammengesetzte National Institute of Health (NIH) Stroke Scale <math>\geq 7</math>, NIH Stroke Scale von <math>\geq 3</math> für die motorische Untersuchung von Arm oder Bein, NIH Stroke Scale von <math>\geq 2</math> für die beste Sprache, NIH Stroke Scale für 3 Punkte in der visuellen Kategorie.  j: Schwerer Schlaganfall wurde nicht als eigener Endpunkt berichtet, sondern aus den Angaben zu tödlichem Schlaganfall (fatal stroke) und schwerem oder tödlichem Schlaganfall (disabling or fatal stroke) berechnet.  k: Ein Patient mit akutem Verschluss der gestenteten A. cerebri media wurde mittels einer intraarteriellen Thrombolyse behandelt. Dieser Patient hat sich nicht an die medikamentöse Behandlung gehalten, sodass es zu einer Stentthrombose kam.  l: eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen  m: Bei diesem Patienten wurde aufgrund von fortgesetzter Ataxie trotz PTAS erst eine PTA an der A. carotis interna und nach 10 symptomfreien Monaten eine PTAS der A. vertebralis durchgeführt.</p> <p>A.: Arteria (Arterie); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NIH: National Institute of Health; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>					

### B-3.1.3 Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Für den Endpunkt „unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie“ konnten Daten für Blutungsereignisse, die nicht in einem Schlaganfall resultierten und für Myokardinfarkte aus der SAMMPRIS-Studie extrahiert werden. In der SAMMPRIS-Studie wurde auch die Gesamtrate aller schweren Blutungen als kombinierter Endpunkt berichtet. Weil dieser kombinierte Endpunkt auch Blutungen mit umfasst, die asymptomatisch und damit nicht patientenrelevant waren, wurden diese Daten im vorliegenden IQWiG-Bericht nicht extrahiert.

Die restlichen eingeschlossenen Studien machen keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.

#### B-3.1.3.1 Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse und Myokardinfarkte

Sowohl für Blutungsereignisse, die nicht in Schlaganfällen resultieren, als auch für Myokardinfarkte besteht hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, da bereits auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial bestand (Tabelle 11, Tabelle 12).

Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse (IQWiG-Bericht, Tabelle 16)

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
SAMMPRIS	hoch	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
a: Alle potenziellen neurologischen, kardiologischen und hämorrhagischen Endpunkte wurden durch unabhängige Panels adjudiziert, die gegenüber der Behandlung verblindet waren. b: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch ITT: intention to treat						

Tabelle 12: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkt (IQWiG-Bericht, Tabelle 17)

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
SAMMPRIS	hoch	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
a: Alle potenziellen neurologischen, kardiologischen und hämorrhagischen Endpunkte wurden durch unabhängige Panels adjudiziert, die gegenüber der Behandlung verblindet waren. b: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch ITT: intention to treat						

**B-3.1.3.2 Ergebnisse zu den Endpunkten: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse, Myokardinfarkt**

Für den Endpunkt Blutungsereignisse, die nicht in einem Schlaganfall resultieren, fand sich eine numerisch erhöhte Rate von Ereignissen, die allerdings nicht statistisch signifikant war, in der Gruppe, die eine PTAS erhalten hat und medikamentös behandelt wurde. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für Schaden im Vergleich zu medikamentöser Behandlung.

Für den Endpunkt Myokardinfarkte beim Vergleich medikamentöse Behandlung und PTAS versus medikamentöse Behandlung findet sich eine numerisch höhere Rate, die nicht statistisch signifikant ist, für die Patienten, die nur eine medikamentöse Behandlung erhalten haben. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für Schaden.

Tabelle 13: Ergebnisse zu den Endpunkten: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse und Myokardinfarkt (IQWiG-Bericht, Tabelle 18)

Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen in der Therapie Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
<b>Nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse<sup>a</sup></b>					
	<b>Medikamentöse Behandlung + PTAS</b>		<b>Medikamentöse Behandlung</b>		
SAMMPRIS					
	224	16 <sup>b</sup> (7)	227	9 (4)	1,86 <sup>c</sup> [0,81; 4,31] <sup>c</sup> ; 0,144 <sup>d</sup> Log-Rank-Test: p-Wert = 0,11
<b>Myokardinfarkt</b>					
	<b>Medikamentöse Behandlung + PTAS</b>		<b>Medikamentöse Behandlung</b>		
SAMMPRIS					
	224	5 (2)	227	9 (4)	0,55 <sup>c</sup> [0,18; 1,68] <sup>c</sup> ; 0,300 <sup>d</sup> Log-Rank-Test: p-Wert = 0,34
<p>a: Nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse werden definiert als subdurale oder epidurale Blutungen oder systemische Blutungen, die eine Hospitalisierung, Bluttransfusion oder Operation benötigten. Teilaspekte (Bluttransfusionen) dieses Endpunkts sind nicht berichtsrelevant.</p> <p>b: Die Darstellung der nicht in Schlaganfall resultierenden Blutungsereignisse weist beim Vergleich von Ergebnistabelle in der SAMMPRIS-Studie und Tabelle 6 im Appendix eine Ungenauigkeit auf. Im Appendix werden n = 15, in der Ergebnistabelle n = 16 Patienten mit Blutungsereignissen berichtet.</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [71])</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage</p>					

### **B-3.1.4 Zusammenfassung der Beleglage**

Insgesamt wurden im Rapid Report 4 randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen einschlossen. In 3 Studien (SAMMPRIS, Miao 2012 und Gao HH, LB 2013) wurde die PTAS + medikamentöse Behandlung mit einer alleinigen medikamentösen Behandlung verglichen. In der 4. Studie (Qureshi et al. 2013) wurde die PTAS + medikamentöse Behandlung mit einer PTA + medikamentöser Behandlung verglichen. Alle Studien wiesen sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktbene ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die VISSIT-Studie wurde im Rahmen des am 21.05.15 erschienenen Arbeitspapiers in die Bewertung einbezogen.

Die Aussagen der IQWiG-Bewertung beruhen somit auf den Ergebnissen von SAMMPRIS- und VISSIT-Studie, da das Verzerrungspotenzial der anderen Studien als zu hoch eingeschätzt wurde, um Aussagen bezüglich eines Nutzens oder Schadens daraus ableiten zu können.

#### **Medikamentöse Behandlung mit PTAS versus medikamentöse Behandlung**

Für die Endpunkte *Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität* lagen allein aus der SAMMPRIS-Studie Daten vor. Insgesamt starben von 224 Patienten in der PTAS-Gruppe und von 227 Patienten in der nur medikamentös behandelten Gruppe jeweils 13 Patienten (6 %). Von diesen verstarben in der PTAS-Gruppe 6 (2,7 %) und in der Vergleichsgruppe 2 (0,9 %) an ihrer zerebrovaskulären Erkrankung. Die Gruppenunterschiede waren nicht statistisch signifikant. Zusammenfassend zeigte sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Schaden für die Behandlungsgruppe, die medikamentös behandelt wurde und eine PTAS erhalten hat.

Für den Endpunkt Schlaganfall waren für den Vergleich PTAS mit medikamentöser Behandlung versus medikamentöse Behandlung allein die Daten aus der SAMMPRIS-Studie verwendbar, weil Miao 2012 und Gao HH, LB 2013 Schlaganfälle lediglich im Stromgebiet der behandelten Arterie oder in der betroffenen Hirnhälfte erfassten.

Für den Bericht wurde zwischen periprozeduralen Schlaganfällen (innerhalb von 30 Tagen nach Intervention) und im gesamten Beobachtungszeitraum von im Median 32,4 Monaten aufgetretenen Schlaganfällen unterschieden.

In der SAMMPRIS-Studie traten im gesamten Beobachtungszeitraum bei 59 Patienten (26,3 %) in der PTAS-Gruppe und bei 42 Patienten (18,5 %) in der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe Schlaganfälle auf. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,048$ , Odds Ratio = 1,58; 95 %-Konfidenzintervall [1,01; 2,46]). Daher lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden zuungunsten der PTAS-Gruppe ableiten.

Unterscheidet man die Schlaganfälle nach ihrer Form ergab sich für die Gesamtrate an ischämischen Schlaganfällen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (PTAS-Gruppe 21,4 %, ausschließlich medikamentös behandelte Gruppe: 18,1 %,  $p = 0,425$ , Odds Ratio 1,24; 95 %-Konfidenzintervall [0,78; 1,97]). Die Gesamtrate der hämorrhagischen Schlaganfälle unterscheidet sich zwischen den Gruppen statistisch signifikant ( $p = 0,003$ , Odds Ratio 11,67; Konfidenzintervall [1,49; 91,18]). In der PTAS-Gruppe traten insgesamt 11 Schlaganfälle (4,9 %) auf. In der Gruppe, die ausschließlich medikamentös behandelt wurde, trat insgesamt 1 hämorrhagischer Schlaganfall auf (0,4 %). Auf Grund der Größe des Effekts kann hieraus ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der PTAS-Gruppe abgeleitet werden. Hinsichtlich des Endpunkts schwerer Schlaganfälle ergab sich in der SAMMPRIS-Studie

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (PTAS-Gruppe 6,7 %; ausschließlich medikamentös behandelte Gruppe: 7,0 %  $p = 0,912$ ).

In der SAMMPRIS-Studie traten periprozedural bei 23 Patienten (10,3 %) in der PTAS-Gruppe und bei 12 Patienten (5,3 %) in der rein medikamentös behandelten Gruppe ischämische Schlaganfälle auf. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,049$ , Odds Ratio = 2,05; 95 %-Konfidenzintervall [0,99; 4,23] zuungunsten der PTAS-Gruppe. Daher lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der Gruppe ableiten, die eine PTAS und medikamentöse Therapie erhalten hat. Des Weiteren traten periprozedural hämorrhagische Schlaganfälle bei 10 Patienten (4,5 %) in der PTAS-Gruppe auf. In der nur medikamentös behandelten Vergleichsgruppe traten keine hämorrhagischen Schlaganfälle auf ( $p = 0,001$ , Odds Ratio = 22,27; 95 %-Konfidenzintervall [1,30; 382,42]). Auf Grund der Größe des Effekts kann hieraus ein Hinweis für einen Effekt zuungunsten der Gruppe festgestellt werden, die eine PTAS und medikamentöse Behandlung erhalten hat.

Für den Endpunkt erneute Revaskularisation wurde in der Studie Miao 2012 1 Ereignis in der Gruppe berichtet, die medikamentös behandelt wurde und eine PTAS erhalten hatte. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant, weswegen sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen für die medikamentöse Behandlung mit PTAS feststellen ließ.

Zu den unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie wurden nur in der SAMMPRIS-Studie relevante Daten berichtet. Diese Endpunktkategorie wurde insgesamt nicht normkonform nach DIN EN ISO 14155 [Norm zur Durchführung von klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten] berichtet. Zwar wurden in der PTAS-Gruppe mehr Blutungsereignisse beobachtet, die nicht in einem Schlaganfall resultierten (16 Patienten [7 %] versus 9 Patienten [4 %]); dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Odds Ratio = 1,86; 95 %-Konfidenzintervall [0,81; 4,31]). Myokardinfarkte traten in der PTAS-Gruppe bei 5 Patienten (2 %) und in der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe bei 9 Patienten (4 %) auf. Dieser numerische Unterschied zuungunsten der medikamentös behandelten Gruppe war jedoch nicht statistisch signifikant (Odds Ratio = 0,55; 95 %-Konfidenzintervall [0,18; 1,68]). Zusammenfassend zeigte sich für die Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Schaden der medikamentösen Behandlung mit PTAS.

Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit, wurden keine Daten berichtet.

### **Medikamentöse Behandlung mit PTAS versus medikamentöse Behandlung mit PTA**

Für den Vergleich medikamentöse Behandlung mit PTAS versus medikamentöse Behandlung mit PTA konnten nur aus Qureshi et al. 2013 Daten extrahiert werden. Aufgrund der geringen Fallzahl ( $n = 18$ ) und Ereigniszahlen wurde bei allen Endpunkten auf eine eigene Berechnung des Effektschätzers und des Konfidenzintervalls verzichtet.

Hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität sowie Schlaganfälle wurde in Qureshi et al. 2013 jeweils 1 Ereignis (11,1 %) in der PTA-Gruppe berichtet. Hinsichtlich des Endpunkts erneute Revaskularisation trat 1 Ereignis in der PTAS-Gruppe auf. Die Gruppenunterschiede waren nicht signifikant.

Beim Endpunkt Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit lagen Daten bei Qureshi et al. 2013 für die modifizierte Rankin-Skala vor. Die Ergebnisse zwischen den Gruppen wurden lediglich deskriptiv dargestellt. Die Skalenwerte beider Behandlungsgruppen waren vergleichbar, da in beiden Gruppen jeweils 5 Patienten Skalenwert 0 und jeweils 2 Patienten Skalenwert 2 erreicht hatten. Nur 4 der 18 Patienten erreichten Scores, die in der jeweils anderen Gruppe nicht erreicht wurden. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten und der mehrheitlichen Übereinstimmung der Scorewerte wurde auf die Durchführung eines statistischen Signifikanztests verzichtet.

Daher konnte für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der beiden Behandlungsmöglichkeiten abgeleitet werden.

Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit, wurden keine Daten berichtet.

Tabelle 14: Landkarte der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte [IQWiG-Bericht Tabelle 21]

Endpunkt  Vergleich	Gesamt mortalität	Zerebrovaskuläre Mortalität	Zerebrovaskuläre Morbidität									Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebe-	Hospitalisierungen	gesundheitsbezogene Lebensqualität	körperliche Belastbarkeit, Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit	
			innerhalb von 30 Tagen				Gesamtzeitraum										
			ischämische Schlaganfälle	hämorrhagische Schlaganfälle	schwere Schlaganfälle	Revascularisation im Zielgefäß oder in anderen Gefäßen	Schlaganfälle	ischämische Schlaganfälle	hämorrhagische Schlaganfälle	schwere Schlaganfälle	Revascularisation im Zielgefäß oder in anderen Gefäßen						
medikamentöse Behandlung PTAS vs. medikamentöse Behandlung <sup>a</sup>	↕	↕	↔	↔	-	-	↔	↕	↔	↕	↕	↕	-	-	-	-	-
PTAS vs. PTA <sup>b</sup>	(↔)	(↔)	-	-	-	-	(↔)	-	-	(↔)	(↔)	-	-	*	-	-	-

a: SAMMPRIS, Miao 2012 und Gao 2013  
b: Qureshi 2013  
- : keine Daten berichtet  
\*: Für diesen Endpunkt werden Daten berichtet, allerdings werden aufgrund der geringen Patientenzahl der Studie Qureshi 2013 (n = 18) die Ergebnisse der modifizierten Rankin-Skala lediglich deskriptiv dargestellt.  
↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis  
(↔): Kein Beleg für einen größeren Effekt zuungunsten der Intervention (PTAS mit medikamentöser Behandlung). Datenlage aber unzureichend (z. B. nur eine kleine Studie).  
↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der Intervention  
↓: Hinweis auf einen höheren Effekt zuungunsten der Intervention

Tabelle 15: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte [IQWiG-Bericht Tabelle 22]

Endpunkt  Vergleich	Gesamtmortalität	Zerebrovaskuläre Mortalität	Zerebrovaskuläre Morbidität		Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	Hospitalisierungen	gesundheitsbezogene Lebensqualität	körperliche Belastbarkeit, Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit
			Schlaganfälle	Revaskularisation im Zielgefäß oder in anderen					
medikamentöse Behandlung PTAS vs. medikamentöse Behandlung <sup>a</sup>	↕	↕	↘	↕	↕	↕	-	-	-
PTAS vs. PTA <sup>b</sup>	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	-	-	-*	-	-

a: SAMMPRIS, Miao 2012 und Gao 2013  
 b: Qureshi 2013  
 - : keine Daten berichtet  
 \*: Für diesen Endpunkt werden Daten berichtet, allerdings werden aufgrund der geringen Patientenzahl der Studie Qureshi 2013 (n = 18) die Ergebnisse der modifizierten Rankin-Skala lediglich deskriptiv dargestellt.  
 ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis  
 (⇔): Kein Beleg für einen größeren Effekt zuungunsten der Intervention (PTAS mit medikamentöser Behandlung). Datenlage aber unzureichend (z. B. nur eine kleine Studie).  
 ↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der Intervention  
 ↓: Hinweis auf einen höheren Effekt zuungunsten der Intervention

### B-3.2 Fazit des IQWiG-Rapid Reports

Im Fazit seines Rapid Reports fasst das IQWiG die Ergebnisse der Bewertung zusammen (S. 63):

*„Beim Vergleich PTAS mit medikamentöser Behandlung versus medikamentöse Behandlung zeigte sich für den Endpunkt Schlaganfall ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der PTAS-Gruppe. Dieser Schaden war insbesondere auf die deutliche Erhöhung der periprozeduralen Schlaganfälle zurückzuführen. Für alle anderen betrachteten patienten-relevanten Endpunkte ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der PTAS mit medikamentöser Behandlung im Vergleich zur medikamentösen Behandlung feststellen.*

*Die vorliegenden Studien wurden mit einer dualen Plättchenhemmung bestehend aus ASS und Clopidogrel (medikamentöse Behandlung) durchgeführt. Diese Kombination ist in Deutschland nicht für die Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls zugelassen. Studiendaten mit der in Deutschland zugelassenen Arzneimitteltherapie liegen nicht vor.“*

### B-3.3 Inhaltliche Bewertung und Kommentierung

#### B-3.3.1 SAMMPRIS-Studie

Die Bewertung des IQWiG Rapid Reports basiert im Wesentlichen auf den Ergebnissen der SAMMPRIS-Studie<sup>19</sup>, die als bisher einzig veröffentlichte prospektive, kontrollierte Studie, die Implantation eines Stents (PTAS) + antithrombotische Therapie (=Therapie mit Plättchenaggregationshemmern Aspirin und/oder Clopidogrel) bei einer als symptomatisch eingeschätzten, höhergradigen Stenose einer intrakraniellen Arterie mit einer alleinigen antithrombotischen Therapie vergleicht. Diese Studie wurde wegen Sicherheitsbedenken vorzeitig abgebrochen, da sich für den Endpunkt Schlaganfall ein Anhalt für einen höheren Schaden in der PTAS-Gruppe ergab. Dieser Schaden war insbesondere auf die deutliche Erhöhung der periprozeduralen, ischämischen Schlaganfälle und intrakraniellen Blutungen zurückzuführen. Für alle anderen betrachteten, patientenrelevanten Endpunkte ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der PTAS mit medikamentöser Behandlung im Vergleich zur medikamentösen Behandlung feststellen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgung im deutschen Gesundheitssystem ist durch die Art der medikamentösen Therapie eingeschränkt möglich: Die in der Studie untersuchte, duale Plättchenaggregationshemmung mit Clopidogrel und ASS ist in Deutschland nicht zugelassen, wird jedoch überwiegend off-label verordnet.

Die Fachwelt führte den fehlenden Nutzen der PTAS gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie u.a. auf die hohe Rate periprozeduraler ischämischer Schlaganfälle und intrakranieller Blutungen und auf das im Vergleich zu epidemiologischen Studien und Kontrollgruppen anderer Studien „gute“ Abschneiden der nur medikamentös behandelten Kontrollgruppe der SAMMPRIS-Studie zurück. Im Folgenden soll auf diese Hauptdiskussionenpunkte im Kontext der drei weiteren, im IQWiG-Bericht ausgewählten Studien eingegangen werden.

---

<sup>19</sup> Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, . . . Investigators ST. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365(11), 993-1003.

### B-3.3.1.1 Periprozedurale Schlaganfälle

Hauptargument für den Abbruch der SAMMPRIS-Studie war die hohe Zahl von periprozeduralen ischämischen Schlaganfällen, intrakraniellen Blutungen und Tod von 14,7%. Diese Rate kontrastierte mit den in vorangegangenen, nichtkontrollierten Studien beobachteten Ereignisraten zwischen 4,5 und 9,6%<sup>20 21 22</sup>. Die Wingspan-Zulassungsstudie umfasste nur 45 Patienten mit rekurrierenden, ischämischen Ereignissen unter antithrombotischer Therapie. Sie hatte somit nicht die gleichen Einschlusskriterien wie die SAMMPRIS-Studie<sup>23</sup>. In der SAMMPRIS-Studie wurden nur 63% der Studienteilnehmer bei qualifizierendem Ereignis antithrombotisch behandelt, davon nur 22% mit dualer Plättchenaggregation<sup>24</sup> (Aspirin, Clopidogrel). Hierbei muss berücksichtigt werden, dass bislang keine prospektiven Studien über die Definition des antithrombotischen Versagens vorliegen.

Der Einsatz des Wingspan-Systems in der SAMMPRIS-Studie wurde nach deren Publikation unter technischen Gesichtspunkten kritisiert. Es wurde argumentiert, daß das zweischrittige Verfahren (erst Ballonangioplastie vor Stentimplantation, danach erneute Einführung eines Katheters mit montiertem Stent) und die geringen Radialkräfte des selbstexpandierenden Wingspan-Stents gegen die Gefäßwand mit Begünstigung von Plättchenaggregation periprozedurale Komplikationen begünstigen würden<sup>25</sup>.

Auch spiele die fehlende Vereinheitlichung der Angioplastieprozedur mit möglicher Begünstigung einer Dissektion als zusätzliches Schlaganfallrisiko eine mögliche Rolle. Stentsysteme unterscheiden sich u.a. durch ihre Flexibilität und Manipulierbarkeit im Gefäßbett, ihren Expansionsmechanismus (ballon- vs. selbstexpandierend) und die auf die Gefäßwand wirkenden Radialkräfte. Hieraus können sich nach in der Fachliteratur geäußelter Meinung je nach System und Gefäßabschnitt (Gefäßabschnitt mit/ohne Perforatorabgänge, unterschiedliche Gefäßdurchmesser und –wanddicke) für die einzelnen Systeme unterschiedliche Indikationsfelder und Komplikationswahrscheinlichkeiten ergeben<sup>26</sup>. Zudem habe das Protokoll der SAMMPRIS-Studie nicht zwischen Gefäßabschnitten mit (Basilararterie, mittlere Hirnarterie) und ohne (Vertebralarterie, intrakranielle Karotis) Perforatorabgängen unterschieden, obwohl bei

---

<sup>20</sup> Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, . . . Sit SP. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007; 38(5), 1531-1537.

<sup>21</sup> Fiorella D, Woo HH. Emerging endovascular therapies for symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *Stroke* 2007; 38(8), 2391-2396.

<sup>22</sup> Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, . . . Group, N. I. H. M.-c. W. I. S. R. S. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008; 70(17), 1518-1524.

<sup>23</sup> Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, . . . Sit SP. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007; 38(5), 1531-1537.

<sup>24</sup> Lutsep HL, Barnwell SL, Larsen DT, Lynn MJ, Hong M, Turan TN, . . . Investigators, S. Outcome in Patients Previously on Antithrombotic Therapy in the SAMMPRIS Trial: Subgroup Analysis. *Stroke* 2015; 46(3), 775-779.

<sup>25</sup> Miao Z. Intracranial Angioplasty and Stenting before and after SAMMPRIS: "From Simple to Complex Strategy - The Chinese Experience". *Front Neurol* 2014; 5, 129.

<sup>26</sup> Wang Y, Miao Z, Wang Y, Zhao X, Gao P, Liu L, . . . China registry study, g. Protocol for a prospective, multicentre registry study of stenting for symptomatic intracranial artery stenosis in China. *BMJ Open* 2014; 4(8), e005175.

ersteren die Gefahr einer Verlegung der Abgänge mit einem dadurch bedingten, prozedurabhängigen Schlaganfall in deren Territorium bestünde.

Ein weiterer Kritikpunkt an SAMMPRIS war, dass die **radiologische Morphologie** der qualifizierenden Stenosen nicht klassifiziert worden sei (z.B. nach der Mori-Klassifikation). Die Mori-Klassifikation unterteilt intrakranielle Stenosen in drei Kategorien. Sie reicht von der kurzstreckigen Mori A-Stenose mit Inzidenz eines ipsilateralen Schlaganfalles von 8% bis zur polymorphen, hochgradigen, längeren und älteren Mori C-Stenose mit einer Schlaganfallinzidenz von 56%<sup>27</sup>, einem höheren Anspruch an die Erfahrung des Behandlers und einer vermutlich höheren Komplikationsrate<sup>28</sup>. Die fehlende Berücksichtigung dieser Punkte im Studienprotokoll könnte die hohe Komplikationsrate mitbedingt haben.

In der Literatur zur Stent-Therapie intrakranieller arteriosklerotischer Stenosen fällt die hohe Varianz der Rate periprozeduraler, intrakranieller Blutungen auf. Diskutiert wird ein Zusammenhang mit einer zeitlichen Nähe zur Ischämie und deren Ausdehnung. Dies könnte u.a. in einer nicht einheitlich gehandhabten, periprozeduralen Antikoagulation (Heparin 2500 vs. 5000 IU) begründet liegen. Eine Rolle könnte auch die von einigen Gruppen gegebene, präprozedurale Loadingdosis von Clopidogrel<sup>29</sup> bei solchen Patienten spielen, die in den Tagen vor Intervention nicht antithrombotisch behandelt wurden. In der SAMMPRIS-Studie wurde präinterventionell ein Heparin-Bolus mit Ziel des Erreichens einer aktivierten Gerinnungszeit von 250 – 300s sowie eine Loading-Dosis von 600 mg Clopidogrel bei Studienteilnehmern gegeben, die 5 Tage vor Intervention nicht 75 mg Clopidogrel eingenommen hatten. In andern Studien zur Stentimplantation bei intrakraniellen, arteriosklerotischen Stenosen wurden entweder geringere Mengen der gerinnungshemmenden Medikamente gegeben oder es wurden hierzu keine Angaben gemacht. Es ist denkbar, daß die nicht einheitlich gehandhabte, periprozedurale gerinnungs- und aggregationshemmende Therapie die Blutungswahrscheinlichkeit beeinflusst. Diese Annahme wurde bislang nicht im Rahmen kontrollierter Studien geprüft.

Eine post hoc Analyse zur SAMMPRIS-Studie dokumentierte keinen signifikanten Einfluss der Intervention (PTAS+medikamentöse Therapie) bei solchen Studienteilnehmern, die das für die Studienteilnahme qualifizierende Ereignis unter einer antithrombotischen Therapie erlitten. Diese Patienten hatten mehr Risikofaktoren. Bei ihnen waren häufiger Gefäßabschnitte des vertebrobasilären Versorgungsgebietes betroffen. Wenn das qualifizierende Ereignis aber bereits unter dualer Plättchenhemmung auftrat, zeigte sich das Risiko einer erneuten Ischämie in beiden Behandlungsgruppen deutlich erhöht mit einer gering erniedrigten Ereignisrate in der Stentgruppe im Vergleich zur konservativen Gruppe<sup>30</sup>.

---

<sup>27</sup> Mori T, Fukuoka M, Kazita K, Mori K. Follow-up study after intracranial percutaneous transluminal cerebral balloon angioplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19(8), 1525-1533.

<sup>28</sup> Rohde S, Seckinger J, Hahnel S, Ringleb PA, Bendszus M, Hartmann M. Stent design lowers angiographic but not clinical adverse events in stenting of symptomatic intracranial stenosis - results of a single center study with 100 consecutive patients. *Int J Stroke* 2013; 8(2), 87-94.

<sup>29</sup> Yu SC, Leung TW, Lee KT, Wong LK. Learning curve of Wingspan stenting for intracranial atherosclerosis: single-center experience of 95 consecutive patients. *J Neurointerv Surg* 2014b; 6(3), 212-218.

<sup>30</sup> Lutsep HL, Barnwell SL, Larsen DT, Lynn MJ, Hong M, Turan TN, . . . Investigators S. Outcome in Patients Previously on Antithrombotic Therapy in the SAMMPRIS Trial: Subgroup Analysis. *Stroke* 2015; 46(3), 775-779.

Einen wichtigen Aspekt bei der Beurteilung der Komplikationsrate und Wirksamkeit der Stentbehandlung intrakranieller Stenosen beleuchteten Siddiq und Kollegen. Sie fanden in einer Datenanalyse von PTAS-Interventionen, dass sich periprozedurale Komplikationen und Endpunktverhalten in kontrollierten klinischen Studien deutlich günstiger darstellen als bei Patientenkollektiven, die außerhalb klinischer Studien behandelt werden<sup>31</sup>). Ein Grund könnte das „Rosinenpicken“ bei vielen kleineren Studien oder Studien mit wenigen Zentren sein. Unter diesem Gesichtspunkt würde das Konzept der SAMMPRIS Studie mit einer Vielzahl von Zentren eher einem „real life“ Szenario entsprechen.

### **B-3.3.1.2 Erfahrung des Interventionalisten**

Inwieweit die Erfahrung des Interventionalisten die hohe Komplikationsrate in der SAMPRISS-Studie beeinflusst hatte, wird in der Fachliteratur ebenfalls kontrovers diskutiert. Yu und Kollegen berichten in einer Serie von 95 Patienten, bei denen der Wingspan-Stent implantiert wurde, dass blutungsassoziierte NW während Kathetermanipulation und Angioplastie die Hauptkomplikation (3/95) darstellten. Die Anzahl periprozeduraler, ipsilateraler ischämischer Schlaganfälle lag hingegen deutlich unterhalb der in der SAMMPRIS-Studie aufgetretenen Schlaganfälle<sup>32</sup>. Die Autoren argumentierten für eine Reduktion der Komplikationen durch einen Lerneffekt des Interventionalisten. Subanalysen der SAMMPRIS-Daten ergaben widersprüchliche Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Anzahl der Interventionen pro Zentrum und Komplikationsrate<sup>33</sup>.<sup>34</sup> Bezüglich der periprozeduralen Schlaganfälle scheint nach Einschätzung der Autoren der SAMMPRIS-Studie kein Zusammenhang zwischen Erfahrung des Interventionalisten und der Komplikationsrate zu bestehen. Zudem seien für die Studie nur erfahrene Zentren ausgewählt worden. Die Anzahl der periprozeduralen Blutungen korrelierte invers mit der Erfahrung des Interventionalisten in der SAMMPRIS-Studie. So kam es in Zentren mit einer geringen Einschlußrate (< 12) zu 8%, in solchen mit einer höheren Einschlußrate (> 12) zu 2% intrakraniellen Blutungen (HEALTH & MEDICAL DEVICES ADVISORY COMMITTEE 2012<sup>35</sup>). Die Anzahl der periinterventionellen Subarachnoidalblutungen war unter Interventionalisten mit einer Berufserfahrung < 8J höher (Derdeyn et al. 2013). Dass die Erfahrung des Interventionalisten bei den Ergebnissen der SAMMPRIS-Studie eine Rolle gespielt haben könnte, vermittelt sich durch die Tatsache, dass die Hälfte aller Patienten von den führenden 12 Zentren, die übrigen Studienteilnehmer von den restlichen 38

---

<sup>31</sup> Siddiq F, Adil MM, Norby K, Qureshi AI. Intracranial stent placement for symptomatic intracranial stenosis as part of a clinical trial versus outside a clinical trial. *Stroke* 2013; 44(12), 3571-3572.

<sup>32</sup> Yu SC, Leung TW, Lee KT, Wong LK. Angioplasty and stenting of intracranial atherosclerosis with the Wingspan system: 1-year clinical and radiological outcome in a single Asian center. *J Neurointerv Surg* 2014a; 6(2), 96-102.

<sup>33</sup> Abou-Chebl A, Steinmetz H. Critique of "Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis" by Chimowitz et al in the new England Journal of Medicine. *Stroke* 2012; 43(2), 616-620.

<sup>34</sup> Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Barnwell SL, Zaidat OO, Meyers PM, . . . Investigators ST. Impact of operator and site experience on outcomes after angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. *J Neurointerv Surg* 2013; 5(6), 528-533.

<sup>35</sup> HEALTH, C. F. D. A. R., & MEDICAL DEVICES ADVISORY COMMITTEE, N. D. P. (March 23, 2012). Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/NeurologicalDevicesPanel/UCM300900.pdf>.

Zentren rekrutiert wurden und die Rekrutierungsrate/Monat bei 0.3 lag<sup>36</sup>. Auch wurde im Protokoll eine Mindest Erfahrung von nur 20 implantierten, intrakraniellen Stents und 3 Wingspan-Stents gefordert. Zudem sei zur Zeit der Durchführung der Studie der Katheterwechsel bzw. ein zweischrittiges Verfahren nicht üblich gewesen, so dass auch ein erfahrener Untersucher sich bezüglich dieses Systems noch am Anfang der Lernkurve hätte befinden können<sup>37 38</sup>.

### **B-3.3.1.3 Kontrollgruppe**

Ein weiterer, häufig in der Fachliteratur geäußelter Kritikpunkt gegenüber den Ergebnissen der SAMMPRIS-Studie ist die Ereignisrate in der nur medikamentös behandelten Kontrollgruppe. In ihr liegt die kombinierte Schlaganfall-/Todesrate unter der Rate anderer Kontrollgruppen sowie epidemiologischer Untersuchungen im behandelten Kollektiv von Patienten mit symptomatischen, arteriosklerotischen intrakraniellen Stenosen. So wurde z.B. in der WASID-Studie eine kombinierte Schlaganfall- oder Todesrate von 22% bzw. 18% nach ischämischem Erstereignis bei einer intrakraniellen Stenose von 50 – 99% bzw. 70 – 99% gefunden<sup>39</sup>. Als ein Grund für das gute Abschneiden der Kontrollgruppe in der SAMMPRIS-Studie wird die kontinuierliche Betreuung der Gruppen mit Kontrolle von Blutdruck und metabolischen Parametern genannt. Dieses Vorgehen würde nicht den „real life“-Bedingungen entsprechen.

### **B-3.3.1.4 Weitere, in der Nutzenbewertung des IQWiG geprüfte Studien**

Die abschließende Bewertung des IQWiG stützt sich aufgrund verschiedener Verzerrungsquellen in den insgesamt fünf gefundenen RCT allerdings allein auf die SAMMPRIS- und VISSIT-Studien. Der Vollständigkeit halber werden die drei weiteren gefundenen Studien entsprechend der IQWiG-Prüfung diskutiert, ohne allerdings für die Schlussfolgerung von Relevanz zu sein, da die Prüfung ein zu großes Verzerrungspotenzial ergeben hat, um verlässliche Aussagen abzuleiten.

Die monozentrische Studie von **Miao 2012**<sup>40</sup> wurde nach 70 von geplanten 184 Patienten wegen eines fehlenden Nutzens der PTAS bei kombiniertem Endpunkt aus ipsilateralem Schlaganfall, TIA oder Tod gegenüber der medikamentösen Therapie abgebrochen. Berichtet wurden 7 vs. 6 TIAs und je ein schwerer Schlaganfall in der PTAS-Gruppe vs. der

---

<sup>36</sup> Kim JS, Bonovich D Research on intracranial atherosclerosis from the East and west: why are the results different? J Stroke 2014; 16(3), 105-113.

<sup>37</sup> Wortprotokoll Wingspan panel. U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Medical Devices Advisory Committee, Neurological Devices Panel March 23, 2012 pp 167 – 169. .

<sup>38</sup> U.S. Food and Drug Administration, Executive Summary for the Wingspan panel March 23, 2012, p 15, tables 11 – 13  
<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/medicaldevices/medicaldevicesadvisorycommittee/neurologicaldevicespanel/ucm296664.pdf>

<sup>39</sup> Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, . . . Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial, I. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. Circulation 2006; 113(4), 555-563.

<sup>40</sup> Miao Z, Jiang L, Wu H, Bao Y, Jiao L, Li S, . . . Ling F. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population. Stroke 2012; 43(12), 3284-3290.

nur medikamentös behandelten Gruppe. Die Studie untersuchte ausschließlich Interventionen bei radiographisch nachgewiesener Stenose in der M1-Region der mittleren Hirnarterie. Eingesetzt wurden sowohl mehrere selbstexpandierende als auch ballonexpandierende Stentsysteme. Über eine präprozedurale Gabe von Heparin oder eine Loading-Dosis von Clopidogrel bei fehlender dualer antithrombotischer Therapie vor Intervention werden keine Angaben gemacht. Der zeitliche Abstand zum qualifizierenden, ischämischen Ereignis war deutlich länger als bei der SAMMPRIS-Studie (>3 Wochen). Die Studienteilnehmer waren im Schnitt 7 Jahre jünger als in der SAMMPRIS-Studie. Es handelte sich überwiegend um Patienten ohne Residualsymptomatik als Folge der qualifizierenden Erstischämie, so daß von einem eher geringen Infarktterritorium oder von einer TIA auszugehen ist. Die Stenosenlänge war < 10 mm, so dass keine Mori C Stenosen therapiert wurden. Die genannten Aspekte können die geringe Anzahl der intrakraniellen Blutungen und periprozeduralen ischämischen Schlaganfälle erklären. Hinzu kommt, dass in den asiatischen Ländern intrakranielle Stenosen seltener in Kombination mit einer ausgeprägteren, generalisierten arteriosklerotischen Angiopathie auftreten <sup>41</sup>. Die Studie wurde nicht in die abschließende Nutzenbewertung des IQWiG aufgenommen, da sie nur Schlaganfälle im Territorium der qualifizierenden Hirnarterie bewertet. Diese Bewertung ist diskutabel. Eine Vergleichbarkeit mit Studien und Endpunkt Schlaganfall oder eine Poweranalyse auf Basis epidemiologischer Daten ist dann nicht möglich. Der Schlussfolgerung des IQWiG-Reports, daß die Mehrzahl erneuter Schlaganfälle ipsilateral zur symptomatischen Stenose auftritt und deswegen eine deutliche Änderung der Studienaussage bei Vorliegen der Daten zur Summe aller Schlaganfälle nicht zu erwarten sei, kann zugestimmt werden. Die Autoren beantworteten eine Anfrage nach diesen Daten nicht. Eine Bewertung des Schadenspotentials der Intervention ist hingegen möglich. So berichten die Autoren keine schweren intrakraniellen Blutungen. Ein Grund für diese Beobachtung im Hinblick auf „Durchbruchblutungen“ könnte der längere zeitliche Abstand zum qualifizierenden, ischämischen Erstereignis sein. Die oben diskutierten Spezifika der Studie machen eine Vergleichbarkeit mit den im deutschen Gesundheitssystem behandelten Patientenkollektiv und Interventionsbedingungen problematisch. Zudem wurden weder das Randomisierungsprotokoll noch die die Auswahlkriterien für die jeweils verwendeten Stentsysteme transparent dargestellt, was neben der Verzerrung durch den frühen Abbruch eine valide Aussage zum Nutzen der PTAS nicht zulässt.

---

<sup>41</sup> Kim JS, Bonovich D. Research on intracranial atherosclerosis from the East and west: why are the results different? J Stroke 2014, 16(3), 105-113.

Die ebenfalls monozentrische Studie von **Gao 2013**<sup>42</sup> (Journal in Chinesisch, Information aus IQWiG-Gutachten) untersuchte bei 34 Patienten den Nutzen eines ballonexpandierenden Stentsystems bei Endpunkt Schlaganfall im Stromgebiet der behandelten Arterie gegenüber einer nur medikamentösen Therapie. Sie berichteten 3 klinisch symptomatische Schlaganfälle ausschließlich in der medikamentös behandelten Gruppe. Auch hier wurden nur Stenosen im M1-Abschnitt der mittleren Hirnarterie untersucht. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Abstand von mindestens 6 Wochen nach qualifizierender Ischämie einer Größe  $< 1/3$  des Mediaterritoriums. Die Kollektive wurden nicht nach Behandlungsarm dokumentiert. Inwieweit eine den Kriterien der GCP entsprechende Randomisierung durchgeführt wurde ist unklar. Es handelt sich um die einzige publizierte Studie ohne klinisch relevante Schlaganfälle oder Komplikationen in der PTAS-Gruppe. Gruppengröße, fehlende Angaben zum Rekrutierungsprozess oder zur Randomisierung lassen einen Eingang der Studie auch vor dem Hintergrund der Gesamtliteratur zur PTAS-Therapie intrakranieller Stenosen nicht gerechtfertigt erscheinen. Auch diese Studie wurde nicht in die abschließende Nutzenbewertung des IQWiG aufgenommen.

Die eher explorativ zu wertende Studie von **Qureshi 2013**<sup>43</sup> verglich bei 18 Patienten den Nutzen der PTAS mit der PTA (perkutane transluminale Angioplastie), jeweils unter antithrombotischer Therapie. Es trat nur ein Endpunkt-relevantes Ereignis (kombinierte Gesamtmortalität, zerebrovaskuläre Mortalität/Schlaganfall) auf. Eine für die Nutzenbewertung der PTAS bei intrakraniellen arteriosklerotischen Stenosen relevante Aussage kann aus dieser Studie nicht geschlossen werden. Die Frage, ob die alleinige PTA von einem vergleichbaren Nutzen und möglicherweise nebenwirkungsärmer ist als die PTAS ist weiter ungeklärt<sup>44</sup>. Zu dieser Frage liegen keine prospektiven, kontrollierten Studien vor. Aufgrund ihres explorativen Charakters und der geringen Kollektivgröße konnte die Studie von Qureshi 2013 hierzu keine belastbaren Daten liefern. Die PTA wird besonders für Stenosen in Abgangsnähe perforierender Arterien (mittlere BA- und distale M1-Abschnitte) oder in Gefäßen mit einem Durchmesser  $< 2.5$  mm als überlegen gewertet. Die Fragestellung eines Nutzens der PTA gegenüber einer alleinigen dualen Therapie mit Aggregationshemmern ist hingegen nicht Teil der aktuellen Diskussion. Da die PTA u.a. wegen der Vermarktung von Stentsystemen um 2000 und nicht wegen fehlender Hinweise auf ihr Wirksamkeit oder wegen einer höheren NW-Rate in den Hintergrund trat<sup>45</sup>, soll das Verfahren an dieser Stelle erwähnt werden.

Die bereits oben aufgeführte **VISSIT**-Studie wurde in zeitlicher Nähe zum Bekanntwerden der SAMMPRIS-Daten ebenfalls vorzeitig beendet. Sie wurde in der initialen Nutzenbewertung des IQWiG geprüft, zunächst aber nicht einbezogen, da die Daten ausschließlich in Clinicaltrials.gov dokumentiert vorlagen. Die eigentliche Bewertung folgte durch Veröffentlichung des Arbeitspapiers Nr. 303.

---

<sup>42</sup> Gao HH, Gao LB. Stent implantation combined with drug therapy versus pure drug therapy for symptomatic severe stenosis of middle cerebral artery: a randomized and comparative study. *Journal of Interventional Radiology* 2013; 22 (2): 89-92.

<sup>43</sup> Qureshi AI, Chaudhry SA, Siddiq F, Majidi S, Rodriguez GJ, Suri MF. A randomized trial comparing primary angioplasty versus stent placement for symptomatic intracranial stenosis. *J Vasc Interv Neurol* 2013; 6(2), 34-41.

<sup>44</sup> Nguyen TN, *Stroke* 2011; 42

<sup>45</sup> Ding D, Starke RM, Crowley RW, Liu KC. Role of stenting for intracranial atherosclerosis in the post-SAMMPRIS era. *Biomed Res Int*, 2013; 304320.

Hintergrund der Entscheidung für einen Abbruch der VISSIT-Studie nach Publikation von SAMMPRIS war die Vermutung, dass die der Studie zugrundeliegenden statistischen Annahmen in Bezug auf Kollektiv- und Effektgrösse sowie Einschlusskriterien wegen einer in der VISSIT-Studie ebenfalls höheren Rate peri- und postprozeduraler Schlaganfälle und einer geringer als erwarteten Rate an Schlaganfällen in der Kontrollgruppe eine Wirksamkeit der Stentimplantation nicht nachweisen lassen würden (Chimowitz & Derdeyn 2015; Zaidat et al. 2013; Zaidat et al. 2015). In der Erstpublikation zum Studienprotokoll (Zaidat et al. 2013) wurde angegeben, daß Sicherheitsbedenken kein zusätzliches Kriterium für die Zwischenanalyse und den frühzeitigen Abbruch gewesen seien.

In dieser kontrollierten, multizentrischen Studie wurden die Verträglichkeit und der Nutzen eines einschrittigen BES-Stentsystems untersucht. Durch die vorzeitige, nicht geplante Interimsanalyse und Beendigung der Studie muss allerdings von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Die Klarheit der Ergebnisse macht die Studie allerdings für die Nutzenbewertung relevant. Im Folgenden werden die Ergebnisse aus dem Arbeitspapier vorgestellt.

Tabelle 16: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien [IQWiG-Arbeitspapier Tabelle 4]

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nachbeobachtungszeit	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien
VISSIT	RCT; unverblindet <sup>a</sup> , parallel, multi-zentrisch (27 Zentren)	Patienten mit Stenose (70 %-99 %) einer Hauptarterie und schwerer TIA oder Schlaganfall $\leq 30$ Tage vor Rekrutierung	PTAS + medikamentöse Therapie (n=59) <sup>b</sup> medikamentöse Therapie (n=53)	12 Monate	weltweit Januar 2009–Juni 2012	<u>primär<sup>c</sup></u> : kombinierter Endpunkt aus Schlaganfall innerhalb von 12 Monaten und TIA zwischen 2 Tage und 1 Jahr im behandelten Hirnareal  <u>sekundäre und Sicherheitsendpunkte<sup>d</sup></u> : alle periprozeduralen Schlaganfälle, schwere Schlaganfälle im behandelten Hirnareal nach 12 Monaten; EQ-5D, NIHSS und mRS nach 12 Monaten Mortalität (gesamt; zerebrovaskulär) SAEs

a: Alle Endpunkte wurden von Neurologen erhoben, die nicht an der Durchführung der Intervention beteiligt waren. Eine Verblindung der Endpunkterheber erfolgte nicht.

b: 1 Patient war allergisch gegenüber ASS und erhielt nicht die Prüfintervention. Die Studienautoren schlossen 58 Patienten in die ITT-Analyse ein.

c: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für dieses Arbeitspapier.

d: Extrahierte sekundäre Endpunkte und Sicherheitsendpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für dieses Arbeitspapier.

ITT: intention to treat; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TIA: transitorische ischämische Attacke

Tabelle 17: Charakterisierung der Interventionen [IQWiG-Arbeitspapier Tabelle 5]

Studie	Intervention	Vergleichstherapie
<b>VISSIT-Studie</b>	<p><b>PTAS + medikamentöse Behandlung</b></p> <p><u>PTAS:</u> Allgemeinanästhesie antithrombotische Behandlung mit Heparin als Bolus zur Erzielung einer aktivierten Gerinnungszeit von 300s Angioplastie transfemorale, transbrachiale oder transradiale Zugänge Stenteinlage mittels des Pharos-Vitesse-Stentsystems</p> <p><u>Medikamentöse Behandlung<sup>a</sup>:</u> identisch mit Vergleichstherapie</p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> identisch mit Vergleichstherapie</p>	<p><b>medikamentöse Behandlung</b></p> <p><u>Medikamentöse Behandlung</u> Clopidogrel (75mg/d) für die ersten 3 Monate; ASS (81-325 mg/d) während der gesamten Studienzeit<sup>b</sup></p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren</u> Blutdruck und LDL Cholesterin, Rauchen, Anpassung der Ernährung</p>
<p>a: Patienten, die 3 Tage präoperativ nicht 75 mg Clopidogrel und 325 mg ASS eingenommen haben, konnten bis zu 4 Stunden vor dem Eingriff 300 mg Clopidogrel (Loadingdose) und 325 mg ASS erhalten.</p> <p>b: Die Studienzeit für Patienten betrug 12 Monate.</p> <p>mg/d: Milligramm pro Tag; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; s: Sekunden; LDL: low-density lipoprotein</p>		

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen [IQWiG-Arbeitspapier Tabelle 7]

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter, Jahre MW (SD)	Anteil Männer (%)	Sympto- matische qualifizierende Arterien (%)	Stenose-grad % <sup>b</sup> MW (SD)	Schwere-grad Index-ereignis	Schlag-anfall in der Vorge- schichte (%)	Abbruch vor Therapie (N)	Therapie- wechsel (N)
VISSIT-Studie	111 <sup>a</sup>								
PTAS + medi- kamentöse Behandlung	58	61,8 (12,28)	41 (70,7 %)	k. A.	78,9 (7,3)	k. A.	k. A.	2 <sup>b</sup>	2 <sup>c</sup>
medi- kamentöse Behandlung	53	61,8 (12,82)	32 (60,4 %)	k. A.	80,4 (7,5)	k. A.	k. A.	0	9 <sup>d</sup>
<p>a: Es wurden 112 randomisiert, wovon 111 ausgewertet wurden, da 1 Patient aufgrund von ASS-Unverträglichkeit aus der Studie ausgeschlossen wurde.  b: Bei 2 Patienten wurde kein Pharos-Vitesse-Stent eingesetzt. 1 Patient erhielt auch keine medikamentöse Therapie, 1 Patient erhielt einen Stent anderen Typs.  c: 2 Patienten erhielten nur eine medikamentöse Therapie.  d: Bei 9 Patienten wurde eine PTAS durchgeführt, nachdem unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind.  k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; TIA: transitorische ischämische Attacke</p>									

Tabelle 19: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien [IQWiG-Arbeitspapier Tabelle 6]

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>VISSIT-Studie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schlaganfall oder TIA innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss zurückzuführen auf 70-99 % Stenose einer großen Arterie (A. carotis, A. cerebri media, A. vertebralis und / oder basilaris)</li> <li>▪ Alter 18 und 85 Jahren</li> <li>▪ Zielgefäß der Stenose hat normalen Durchmesser <math>\geq 2,0</math> mm bis <math>\leq 5,0</math> mm</li> <li>▪ Lebenserwartung <math>\geq 2</math> Jahre</li> <li>▪ mRS <math>\leq 3</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erhöhtes Risiko für kardiale Embolien</li> <li>▪ instabiler neurologischer Status (Erhöhung des NIHSS-Score <math>&gt; 4</math> innerhalb von 48 Stunden vor Randomisation)</li> <li>▪ zerebrale Aneurysmen</li> <li>▪ Moyamoya-Erkrankung</li> <li>▪ Vaskulitis festgestellt durch Biopsie</li> <li>▪ extreme Tortuosität in der oder proximal zur Stenose</li> <li>▪ <math>&gt; 2</math> Stenosen mit <math>&gt; 50</math> % (inklusive der Ostien der A. vertebralis und der A. carotis communis<sup>a</sup>)</li> <li>▪ CT oder MRI-Nachweis für parenchymale Hämorrhagie</li> <li>▪ subdurale oder epidurale Hämorrhagie</li> <li>▪ bereits vorhandener Stent in Zielregion</li> <li>▪ Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate mit Coil oder Clip in der Zielregion</li> <li>▪ unkontrollierter Bluthochdruck</li> <li>▪ nicht korrigierbare hämorrhagische Diathese</li> <li>▪ Kontraindikation zu antithrombotischer Behandlung (z. B. Magengeschwür)</li> <li>▪ hohes Risiko für non-compliance</li> <li>▪ Behandlung mit tPA oder anderen Thrombolyse-Medikamenten innerhalb von 48 Std. vor Randomisation</li> <li>▪ chirurgischer Eingriff oder schweres Trauma innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung</li> </ul>
<p>a: Eine intrakranielle Tandemstenose zwischen 50 % und 99 % war erlaubt.            CT: Computertomografie; MRI: magnetic resonance imaging; mRS: modifizierte Rankin Skala;            NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; TIA: transitorische ischämische Attacke; tPA: tissue plasminogen activator; PH: parenchymale Hämorrhagie</p>		

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall (inklusive TIA) und schwere Schlaganfälle [IQWiG-Arbeitspapier Tabelle 12]

Zerebrovaskuläre Morbidität Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention OR [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert <sup>d</sup>
	N	Patienten mit Ereignis (%) <sup>e</sup>	N	Patienten mit Ereignis (%) <sup>e</sup>	
	<b>PTAS + medikamentöse Behandlung</b>		<b>Medikamentöse Behandlung</b>		
<b>VISSIT</b>					
<b>periprozedural<sup>a</sup></b>					
alle Schlaganfälle oder TIA <sup>b</sup>	58	14 (24,1)	53	5 (9,4)	3,05 [1,02; 9,18] 0,045
ischämische Schlaganfälle	58	10 (17,2)	53	3 (5,7)	3,47 [0,90; 13,39] 0,062
TIA <sup>b</sup>	58	0 (0,0)	53	2 (3,8)	0,18 [0,01; 3,75] 0,143
hämorrhagische Schlaganfälle	58	5 <sup>c</sup> (8,6)	53	0 (0,0)	11,00 [0,59; 203,90] <sup>f</sup> 0,029
<b>nach 12 Monaten</b>					
<b>Schlaganfälle<sup>g</sup></b>					
	58	21 (36,2)	53	8 (15,1)	3,19 [1,27; 8,04] 0,012
Log-Rank-Test: p-Wert = 0,01 <sup>h</sup>					
<b>schwerer Schlaganfall<sup>i</sup></b>					
<b>VISSIT</b>					
	50 <sup>j</sup>	7 (14,0)	42 <sup>k</sup>	3 (7,1)	2,12 [0,51; 8,76] 0,359
<p>a: innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung</p> <p>b: Von Tag 2 bis 30 nach Randomisierung. TIA ist definiert als transitorische ischämische Attacke, die eine neurologische Störung hervorruft, die mindestens 10 Minuten, aber nicht länger als 24 h andauert.</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [11])</p> <p>e: Ein Patient erlitt periprozedural sowohl einen hämorrhagischen als auch einen ischämischen Schlaganfall.</p> <p>f: Eigene Berechnung erfolgte asymptotisch mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen. Die Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) resultiert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>g: Die berichteten Schlaganfälle und TIAs stellen die Schlaganfälle im behandelten Hirnareal (distal) dar. Die Gesamtrate der Schlaganfälle ist in der Ergebnispublikation nicht ausgewiesen.</p> <p>h: Aus der Ergebnispublikation: Der Kaplan-Meier-Schätzer für ereignisfreies Überleben nach 12 Monaten lag nach ITT-Auswertung in der Gruppe PTAS + medikamentöse Behandlung bei 62,2 % KI [48,2; 73,5] und in der Gruppe, die rein medikamentös behandelt wurde, bei 83,7 % KI [69,9; 91,5].</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mRS: modifizierte Rankin-Skala; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; TIA: transitorische ischämische Attacke</p>					

Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Therapieereignisse (SAEs) [IQWiG-Arbeitspapier Tabelle 13]

**B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT**

---

SAEs <sup>a</sup> Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention
	N	Patienten mit Ereignis (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
		<b>PTAS + medikamentöse Behandlung</b>		<b>Medikamentöse Behandlung</b>	
VISSIT	58	30 (51,7 %)	53	20 (37,7 %)	1,77 [0,83; 3,77] 0,149

a: SAEs werden ausschließlich im Studienregistereintrag berichtet.  
b: eigene Berechnungen  
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [11])  
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; k. A. keine Angabe; OR: Odds Ratio;  
PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; SAE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Autoren fanden sowohl bei der kombinierten Rate Schlaganfälle/klinisch relevante TIA innerhalb 12 Monaten nach Randomisierung (36.2 vs. 15.1%), als auch bei den Schlaganfällen (34.5 vs. 9.4%), sowie den Sicherheitsoutcomes nach 30 Tagen (Schlaganfall oder TIA [24.1 vs. 9.4%] und intrakranielle Blutung [8.6 vs. 0%]) eine deutliche Überlegenheit der Kontrollgruppe bezüglich der untersuchten Endpunkte. Die Einschlusskriterien ähnelten denen der SAMMPRIS-Studie. Die Anzahl der periprozeduralen Schlaganfälle war höher als in der SAMMPRIS-Studie. Werden die periprozeduralen hämorrhagischen Schlaganfälle und die ischämischen Schlaganfällen innerhalb eines Jahres zusammengezählt, ergibt sich ein absolutes Risiko für einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall von 33,7% in der Interventionsgruppe, entsprechend einer NNH von 3. Als Erfahrung des Interventionalisten wurde die Implantation von 10 intrakraniellen Stents in den vorangegangenen 12 Monaten gefordert. Die von einigen Fachleuten nach Veröffentlichung des SAMMPRIS-Studie geäußerte Vermutung, dass das zweischrittige Verfahren bei Implantation des Wingspan-Stents die hohen Rate periprozeduraler Schlaganfälle und intrazerebralen Blutungen bedingte, wird durch die Ergebnisse der VISSIT-Studie deutlich relativiert. Trotz des durch den vorzeitigen Abbruch hohen Verzerrungspotentials der Studie ist das Ergebnis klar und zeigt bei Verwendung eines einschrittigen Verfahrens einen Schaden durch die Implantation eines Stents über den stenosierte Abschnitt einer intrakraniellen Arterie. Das erneut gute Abschneiden der Kontrollgruppe, die eine Standardtherapie bei Arteriosklerose (Behandlung von Hypertonus und Hyperlipidämie) ohne das beim SAMMPRIS-Kollektiv zusätzlich angewandte Gesundheitscoaching erhielt, unterstreicht die Notwendigkeit der Behandlung beider Risikofaktoren im Rahmen der Sekundärprophylaxe der zerebralen Ischämie bei symptomatischer Stenose und relativiert das ebenfalls häufig angewandte Argument, das gute Abschneiden der SAMMPRIS-Kontrollgruppe sei u.a. auf das im real-world Szenario nicht aufrecht zu erhaltende Lifestylecoaching zurückzuführen. Anders als bei der SAMMPRIS-Studie wurde der Erfolg der Behandlung der Risikofaktoren in Bezug auf Blutdruck und Cholesterinkonzentrationen sogar nicht dokumentiert. Dieses Ergebnis bestätigt die Wirksamkeit einer konsequenten, konservativen Therapie von Patienten mit symptomatischen, intrakraniellen Stenosen.

### **B-3.3.2 Wissenschaftliche Diskussion nach Publikation von SAMMPRIS und öffentliche Stellungnahme der Fachgesellschaften zum Rapid Report des IQWiG**

Eine Übersicht über alle nach der SAMMPRIS-Publikation durchgeführten Interventionen unter Einsatz unterschiedlicher PTAS-Systeme bei Stenosen >50% bis 2013 erbrachte eine hohe Varianz der Rate postprozeduraler Ischämien von 0 – 25% bei einer medianen/mittleren Nachbeobachtungszeit von 1-39 Monaten. Betrachtet man ausschließlich das Wingspan-Stentsystem, wurden Raten postprozeduraler Ischämien von 4,8 – 24% angegeben<sup>46</sup>. Die höchste Rate wurde von einer deutschen Gruppe berichtet: 25%<sup>47</sup>. Hierbei handelte es sich bei einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen ausschließlich um periprozedurale Schlaganfälle, unabhängig davon, ob ein ballonexpandierbares oder ein zweischrittiges Stentsystem (wie in der SAMMPRIS-Studie)

---

<sup>46</sup> Ding D, Starke RM, Crowley RW, Liu KC. Role of stenting for intracranial atherosclerosis in the post-SAMMPRIS era. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 304320.

<sup>47</sup> Rohde S, Seckinger J, Hahnel S, Ringleb PA, Bendszus M, Hartmann M. Stent design lowers angiographic but not clinical adverse events in stenting of symptomatic intracranial stenosis: results of a single center study with 100 consecutive patients. *Int J Stroke* 2013; 8(2): 87-94.

verwendet wurde. In einer deutschen Registerstudie hingegen, in der ballonexpandierende und selbstexpandierende PTAS-Systeme vergleichend untersucht wurden, lagen die Raten für Ischämie/Tod bei 9,4 und 15,3%, für behindernde Schlaganfälle/Tod bei 4,5% vs. 10%<sup>48</sup>. Diese Ergebnisse suggerierten eine Überlegenheit von BES-Systemen. Die Veröffentlichung der VISSIT-Studie relativiert diese Hypothese.

Vor Publikation der SAMMPRIS-Studie durchgeführte Registerstudien mit dem Wingspan-Stentsystem berichteten von Raten des kombinierten Endpunktes Schlaganfall/Tod zwischen 7,0 – 15,7 %. Hierbei fällt auf, daß die Raten vom US-Wingspan Registry mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 14,2 Monaten und im NIH Registry mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten mit 15,7% bzw. 14% angegeben wurden. Die teilweise geringeren Raten in unverblindeten Fallserien, insbesondere die der Zulassungsstudie, kontrastieren mit den 1-Jahreswerten von 22,8% gegenüber den 17,5% des Kontrollkollektives in der SAMMPRIS-Studie<sup>49 50 51 52 53 54 55 56</sup>. Noch deutlicher wird dieser Kontrast, wenn nur Studien aus dem asiatischen Raum zum Vergleich herangezogen werden. Unterschiede in Pathogenese, Homogenität des Studienkollektivs, Alter der Studienteilnehmer, Komorbidität, Erfahrung der behandelnden Zentren sowie teilweise nicht den ICH-GCP-Kriterien angepasste Dokumentation sprechen hingegen eher für eine begrenzte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den europäischen und US-amerikanischen Raum<sup>57</sup>.

Neuere Studien fokussieren mehr auf Ischämien im Territorium des qualifizierenden Gefäßes und dem Nachweis einer Hypoperfusion bei unzureichender Kollateralisierung.

- 
- <sup>48</sup> Kurre W, Brassel F, Bruning R, Buhk J, Eckert B, Horner S, . . . group Is. Complication rates using balloon-expandable and self-expanding stents for the treatment of intracranial atherosclerotic stenoses : analysis of the INTRASTENT multicentric registry. *Neuroradiology* 2012; 54(1), 43-50.
- <sup>49</sup> Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, . . . Sit SP. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007; 38(5), 1531-1537.
- <sup>50</sup> Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, . . . Investigators ST. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365(11), 993-1003.
- <sup>51</sup> Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, . . . Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial, I. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005, 352(13), 1305-1316.
- <sup>52</sup> Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9914): 333-341.
- <sup>53</sup> Fiorella D, Woo HH. Emerging endovascular therapies for symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *Stroke* 2007; 38(8), 2391-2396.
- <sup>54</sup> Fiorella DJ, Turk AS, Levy EI, Pride GL Jr, Woo HH, Albuquerque FC, . . . McDougall CG. U.S. Wingspan Registry: 12-month follow-up results. *Stroke* 2011, 42(7), 1976-1981.
- <sup>55</sup> Jiang WJ, Yu W, Du B, Gao F, Cui LY. Outcome of patients with  $\geq 70\%$  symptomatic intracranial stenosis after Wingspan stenting. *Stroke* 2011, 42(7), 1971-1975.
- <sup>56</sup> Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, . . . Group, N. I. H. M.-c. W. I. S. R. S. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008, 70(17), 1518-1524.
- <sup>57</sup> Kim JS, Bonovich D. Research on intracranial atherosclerosis from the East and west: why are the results different? *J Stroke* 2014; 16(3), 105-113.

Untersuchungen und post hoc Analysen der WASID- und der SAMMPRIS-Studie wiesen darauf hin, dass eine eingeschränkte Kollateralversorgung bei arteriosklerotischer Angiopathie einen eigenen Risikofaktor für das Auftreten neuer Schlaganfälle darstellt und dass diese Patientengruppe besonders von der Stentimplantation profitieren könnte. Dieser Ansatz scheint plausibel, da er auf die Hypoperfusion distal der Stenose fokussiert, welche mehr von der Kollateralisierung denn vom Stenosegrad abhängig ist und die nicht nur die Schlaganfallentstehung, sondern auch die Schlaganfallgröße wesentlich beeinflusst<sup>58 59 60</sup>

61.

Aufgrund einer fehlenden differenzierten Betrachtung sind die Schlussfolgerungen und Verallgemeinerungen des IQWiG-Berichts nach Ansicht mehrerer Fachgesellschaften, insbesondere im Fazit nicht nachvollziehbar. Mehrere Kritikpunkte werden von den medizinischen Fachgesellschaften – dem Berufsverband deutscher Neuroradiologen (BDNR), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) – in Ihrer öffentlichen Stellungnahme vom 13. November 2014 zum IQWiG-Rapid-Report angeführt (<http://www.dgmr.org/de-DE/103/intrakranielle-stents-stellungnahme>) Sie verweisen darauf, dass die Bewertung nur auf einer einzigen, prospektiven, randomisierten Studie basiert, die zudem nur „mit einem Implantat (Wingspan-Stentsystem) und einer Indikationsstellung durchgeführt“ worden ist. Sie argumentieren, dass die Studie zudem nur bei Patienten in einem stabilen, klinischen Zustand durchgeführt wurde. Folglich decke sie nicht das gesamte Indikationsspektrum der Therapie intrakranieller Stenosen durch PTAS ab und bildet keine „Datengrundlage,.... die Methode der intrakraniellen Stentbehandlung vollumfänglich und abschließend zu beurteilen“. Auf einen fehlenden Nutzen bei anderen Indikationen und Interventionen könne somit nicht geschlossen werden. Das IQWiG ziehe aus seiner Analyse den Schluss, dass ein Anhalt für einen Schaden für den Patienten in Bezug auf die Zielgröße Schlaganfall bestehe, während sich aus den übrigen betrachteten Endpunkten weder ein Anhalt für einen Nutzen noch Schaden feststellen ließe. Wissenschaftlich korrekt wäre nach Aussagen der Fachgesellschaften hingegen, „dass der Nutzen der Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen mit dem Wingspan Stent bei Patienten in einem klinisch stabilen Zustand nicht belegt ist und es Hinweise auf einen möglichen Schaden durch eine solche Behandlung gibt.“ Dies begründe sich darin, dass die Aussagen des IQWiG letztendlich auf nur einer Studie (SAMMPRIS) mit einer spezifischen Population und einer spezifischen Intervention beruhen. Wesentliche Einschlusskriterien umfassten klinisch stabile, symptomatische Patienten mit ganz überwiegend erstmaligen, atherosklerotisch bedingten Schlaganfällen oder TIA (transitorisch ischämische Attacken) bei 70-99% Stenose einer intrakraniellen Arterie. Darüber hinaus kam nur eine Art Stent (Wingspan) zum Einsatz. In der SAMMPRIS-Studie

---

<sup>58</sup> Kim SJ, Seok JM, Bang OY, Kim GM, Kim KH, Jeon P, . . . Liebeskind DS. MR mismatch profiles in patients with intracranial atherosclerotic stroke: a comprehensive approach comparing stroke subtypes. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29(6), 1138-1145.

<sup>59</sup> Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, Lynn MJ, Turan TN, Cloft HJ, . . . Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease, I. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol* 2011, 69(6), 963-974.

<sup>60</sup> Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol* 2011, 10(10), 909-921.

<sup>61</sup> Zaidat OO, Castonguay AC, Nguyen TN, Becker KJ, Derdeyn CP, Nelson PK, . . . Brott TG. Impact of SAMMPRIS on the future of intracranial atherosclerotic disease management: polling results from the ICAD symposium at the International Stroke Conference. *J Neurointerv Surg* 2014; 6(3), 225-230.

waren nicht nur im endovaskulären Therapiearm die Ereignisraten unerwartet hoch, sondern auch im konservativen Arm unerwartet niedrig. Die niedrigen Ereignisraten im nicht-invasiven Therapiearm unter Studienbedingungen sind nicht notwendigerweise auf die allgemeine Versorgungssituation anwendbar. Die externe Validität der SAMMPRIS Studie – also ihre Übertragbarkeit auf klinische Alltagsbedingungen - ist somit nur eingeschränkt gegeben. Somit seien für die Bewertung nur sehr eingeschränkte Aussagen hinsichtlich externer Validität, d.h. nur Aussagen von sehr begrenzter Übertragbarkeit möglich.

### **B-3.3.3 Zulassungssituation nach Publikation der SAMMPRIS-Studie**

Die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie haben international zu unterschiedlichen Konsequenzen geführt. Im Gegensatz zu Deutschland wurde der Wingspan-Stent in den USA nur noch für ein begrenztes Indikationsfeld zugelassen. Hier wurden nach Publikation die Zulassungskriterien für die Implantation des Wingspan-Stents sehr eng gefasst. So darf das System nur bei Patienten 1. mit einer 70 – 99% Stenose der der Ischämie vorgeschalteten intrakraniellen Arterie, 2. Mit mehr als zwei Schlaganfällen unter dualer Plättchenaggregation, 3. einem Alter zwischen 22 und 80 Jahren, 4. einem neueren Schlaganfall nicht weniger als 7 Tagen vor geplanter Implantation, sowie 5. einer ausreichenden Remission der Ausfallssymptomatik und einem Rankin Score  $\leq 3$  angewendet werden.

Zwei ballonexpandierbare Stent-Systeme wurden in Deutschland von ihren Herstellern 2014 vom Markt genommen.

Auch der Wingspan Stent wird in Deutschland gegenwärtig (Stand: August 2014) nicht mehr vertrieben. Der in Deutschland zum Zeitpunkt der Beschlussfassung einzig verfügbare Stent ist der selbstexpandierende Credo-Stent der Firma Acandis.

Am 21.11.2015 erhielt der Credo Stent der Firma Arcandis sein CE-Kennzeichen. Er ist gegenwärtig (Stand: August 2016) der einzige auf dem deutschen Markt verfügbare Stent, dessen Zweckbestimmung eine Anwendung zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen zulässt. Eine klinische Prüfung zu diesem Stent wurde nach Aussage des Herstellers nicht durchgeführt. Laut Gebrauchsanweisung darf der Stent lediglich zur Behandlung höchstgradiger intrakranieller arterieller Stenosen  $>70\%$  bei Patienten zwischen 18 und 80 Jahren eingesetzt werden, bei denen trotz intensiver medikamentöser Therapie eine deutliche Zirkulationsstörung (hämodynamisches Infarktmuster und Anhalt für eingeschränkte Kollateralen) vorliegt und die trotz antiaggregatorischer Therapie nach mindestens zwei Schlaganfällen erneut symptomatisch sind. Zum Zeitpunkt der Behandlung muss der letzte Schlaganfall mindestens 7 Tage zurückliegen. Die Beeinträchtigung darf einen Wert von 3 nach der modifizierten Rankin-Skala nicht überschreiten.

### **B-3.3.4 Notwendige Einsatzgebiete für das intrakranielle Stenting aus Sicht der Fachgesellschaften**

Die Stenttherapie intrakranieller Stenosen muss nach Auffassung der Fachgesellschaften in bestimmten Konstellationen möglich sein (öffentlichen Stellungnahme vom 13. November 2014 zum IQWiG-Rapid-Report, <http://www.dgmr.org/de-DE/103/intrakranielle-stents-stellungnahme>). Diese Konstellationen lassen sich wie folgt definieren:

- Akute Gefäßverschlüsse auf dem Boden einer intrakraniellen Stenose. In dieser Behandlungssituation ist ohne intrakranielle Stentimplantation in der Regel keine verlässliche Gefäßöffnung zu erzielen.
- Hochgradige Stenosen mit einem hämodynamischen Infarktmuster.
- Wiederkehrende Infarkte bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen unter optimierter medikamentöser Therapie (doppelte Thrombozytenfunktionshemmung, Statintherapie).
- Zugleich muss eine Option geschaffen werden, unter Studienbedingungen auch verbesserte interventionelle Methoden zu prüfen.

### B-3.3.5 Leitlinien, Evidenzsynthesen

Die AWMF-Leitlinie *Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke* wurde am 1.7.2010 angemeldet. Als Datum für die geplante Fertigstellung ist der 31.12.2014 angegeben. Die bis 2016 gültige *DEGAM Leitlinie Nr. 8: Schlaganfall (AWMF-Register 053-011)* behandelt die Therapie intrakranieller Stenosen nicht. In der *S3-Leitlinie „Sekundärprophylaxe des Ischämischen Insults“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie* (Stand September 2012) heißt es in Empfehlung 1.10: „Eine Empfehlung zur Therapieeskalation bei wiederholtem Schlaganfall oder TIA kann mangels Daten nicht gegeben werden. Die Ätiologie des Schlaganfalls sollte erneut evaluiert werden.“ Auf die PTAS als Therapieoption wird nicht weiter eingegangen. Die *Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association* vom Mai 2014<sup>62</sup> gehen auf die PTAS ein: „For patients with stroke or TIA attributable to severe stenosis (70%–99%) of a major intracranial artery, stenting with the Wingspan stent system is not recommended as an initial treatment, even for patients who were taking an antithrombotic agent at the time of the stroke or TIA (Class III; Level of Evidence B) =New recommendation. For patients with stroke or TIA attributable to severe stenosis (70%–99%) of a major intracranial artery, the usefulness of angioplasty alone or placement of stents other than the Wingspan stent is unknown and is considered investigational (Class IIb; Level of Evidence C). (Bemerkung: Hier wurde der Stenosegrad von 50% bis 99% auf 70% bis 99% eingegrenzt. Der Verweis auf den Wingspan-Stent wurde explizit aufgenommen). For patients with severe stenosis (70%–99%) of a major intracranial artery and recurrent TIA or stroke after institution of aspirin and clopidogrel therapy, achievement of systolic BP <140 mm Hg, and high-intensity statin therapy, the usefulness of angioplasty alone or placement of a Wingspan stent or other stents is unknown and is considered investigational (Class IIb; Level of Evidence C) = New recommendation. For patients with severe stenosis (70%–99%) of a major intracranial artery and actively progressing symptoms after institution of aspirin and clopidogrel therapy, the usefulness of angioplasty alone or placement of a Wingspan stent or other stents is unknown and is considered investigational (Class IIb; Level of Evidence C) = New recommendation.“

---

<sup>62</sup> Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, . . . Council on Peripheral Vascular, D. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(7), 2160-2236.

### B-3.3.6 Fazit

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die erste Bewertung des IQWiG letztendlich auf nur einer Studie, dem SAMMPRIS-RCT, beruht, wobei auch diese Studie Verzerrungsquellen aufweist. Auch nach der bereits dargestellten Auffassung der maßgeblichen Fachgesellschaften ist daraus lediglich abzuleiten, dass der Nutzen der Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen mit einem selbstexpandierenden Wingspan Stent bei Patienten in einem klinisch stabilen Zustand nicht belegt ist und es Hinweise auf einen möglichen Schaden durch eine solche Behandlung gibt. Bei der Bewertung ist zu beachten, dass mit Eintritt in die Studie beide Patientengruppen mit einer dualen Plättchenhemmung (ASS + Clopidogrel) behandelt wurden, die in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen ist.

Die VISSIT-Studie, die der SAMMPIRS-Studie in Studienaufbau, -durchführung und Populationen ähnlich war und deren Ergebnisse zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des ersten Berichts des IQWiG noch ausstanden, floss dann aufgrund ihrer Veröffentlichung im März 2015 in die Bewertung im zum Nachgang des ersten Abschlussberichts erstellten Arbeitspapiers mit ein. In der Zusammenschau der Ergebnisse beider Studien kommt das IQWiG zu einem Fazit, dass das Fazit des ersten Berichts bestätigt und nun auch auf ballonexpandierende Stentsysteme übertragbar ist. Demzufolge sehen die Autoren der Berichte des IQWiG einen Hinweis für einen Schaden der Stentanlage bei klinisch stabilen Patienten, unabhängig von der Art des eingesetzten Stentsystems. Die abschließende Bewertung des IQWiG bezieht sich entsprechend dem in den SAMMPRIS- und VISSIT-Studien untersuchten Kollektiv auf überwiegend erstmalig symptomatische, höhergradige, arteriosklerotische intrakranielle Stenosen, d.h. auf Patienten, bei denen es durch die Ischämie nicht zu einer zunehmenden Ausfallssymptomatik kommt. Bei dieser Patientengruppe sind Hinweise auf einen Schaden der Stenteinlage zu konstatieren. Analysen von Registerstudien weisen darauf hin, dass auch in anderen Patientengruppen ein Schaden durch die Stenteinlage nicht ausgeschlossen werden kann. Insbesondere der Einsatz im vertebrobasilären Stromgebiet und in Gefäßabschnitten mit Perforatorabgängen ist mit einem deutlichen Schadenspotenzial assoziiert. Angesichts dieser Ergebnisse sollte eine Stenteinlage auch in anderen Patientengruppen mit entsprechender Zurückhaltung erfolgen.

Inwieweit die beobachteten Ergebnisse auf andere Patientengruppen übertragen werden können oder nicht, ist Gegenstand der Notwendigkeitsbewertung in der vom G-BA durchgeführten Methodenbewertung. Das IQWiG selbst verweist darauf, dass „für Patienten mit hämodynamischen Stenosen keine Aussage auf Basis dieser Nutzenbewertung gemacht werden“ kann.

Es gibt Expertenmeinungen, dass Patientinnen und Patienten mit

- einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingten Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erleiden
- einer intrakraniellen Stenose, einem Stenosegrad von mindestens 70% und schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit wiederholt und trotz intensiver medikamentöser Therapie auftritt
- einem akuten Gefäßverschluss aufgrund einer hochgradigen intrakraniellen Stenose, bei denen alternative Therapiekonzepte nicht in Betracht kommen oder versagen

von einer Stenteinlage profitieren könnten.

Daher müssen bei der Bewertung des Nutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss weitere, über den IQWiG-Bericht hinausgehende Recherchen und Überlegungen berücksichtigt werden. Eine aktuelle Subgruppenanalyse der SAMMPRIS-Studie ergab zudem Anhaltspunkte dafür, dass in Gruppe 1 der Nutzen der Stentbehandlung gegenüber dem Schadensrisiko überwiegt<sup>63</sup>.

Bei Gruppe 2 handelt es sich überwiegend um Patientinnen und Patienten mit einem akuten Verlauf. Nach einheitlicher Einschätzung aller Stellungnehmenden im mündlichen und schriftlichen Stellungnahmeverfahren stellen sich die im Intervall stabilen Patientinnen und Patienten der Gruppe 2 als in ihrer klinischen und paraklinischen Präsentation variierende Einzelfallkonstellationen so daß eine bildgebende Operationalisierung und generalisierende Beschreibung als eingrenzbar Gruppe nicht möglich ist.

Bei Gruppe 3 hat eine Berücksichtigung von Studien niedrigerer Evidenzklassen nicht zu Hinweisen oder Anhaltspunkten für einen Nutzen der Implantation intrakranieller Stents geführt. Allerdings ist auch nicht auszuschließen, dass Patienten im Einzelfall vom Einsatz der Methode profitieren könnten.

Die Implantation von Stents bei symptomatischen hochgradigen intrakraniellen Stenosen sollte bei bislang deutlichem Schadenspotential in den untersuchten und unklarem Schadenspotential in anderen Patientenkollektiven nur unter kontrollierten Bedingungen von in der interventionellen Therapie erfahrenen Neuroradiologien unter klarer Charakterisierung von Subgruppen durchgeführt werden. Durch den Marktrückzug der im deutschen Gesundheitssystem verbreitet angewandten Stent-Systemen (Channel-Stent; Pharos-Stent, Wingspan-Stent) steht gegenwärtig nach CE-Zertifizierung nur der Credo Stent (siehe Abschnitt B 3.3.3.) zur Verfügung (Stand August 2016).

---

<sup>63</sup> Lutsep HL et al. 2015, Stroke; 46:775-9

## **B-4 Sektorübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit (in Teilen dem IQWiG-Bericht entnommen)**

### **B-4.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik**

Weltweit sind Schlaganfälle die zweithäufigste Ursache für Mortalität und die dritthäufigste Ursache für Morbidität<sup>64</sup>. In Deutschland ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache und eine der häufigsten Ursachen für erworbene Behinderung<sup>65</sup>. Die jährliche Inzidenz betrug in einer deutschen Registerstudie 174 pro 100 000 Einwohner, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter stark ansteigt<sup>66</sup>. So beträgt die Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls in der Altersgruppe der 40- bis 79-Jährigen in Deutschland gegenwärtig 2,9%<sup>67</sup>. Nur etwa 40 Prozent der Überlebenden weisen ein Jahr nach Schlaganfall keine Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens auf.<sup>68</sup> Der Anteil von Menschen, die nach Schlaganfall eine psychiatrische Erkrankung erleiden ist mit 30 % hoch<sup>69</sup>.

Der Schlaganfall wird laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert als ein plötzlich auftretendes fokales neurologisches Defizit, das länger als 24 Stunden anhält oder zum Tode führt und ohne Hinweis auf eine nicht vaskuläre Ursache auftritt<sup>70 71</sup>. Eine TIA ist definiert als eine fokale neurologische Ausfallssymptomatik, die innerhalb 24 Stunden komplett remittiert<sup>72</sup>. Diese Definition gilt allerdings nach Einführung der hochauflösenden

---

<sup>64</sup> Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, . . . Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012, ; 380(9859), 2095-2128.

<sup>65</sup> Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009; 8(4), 345-354.

<sup>66</sup> Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, . . . von Stockert TR. A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998, 29(12), 2501-2506.

<sup>67</sup> Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gosswald A. Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6), 656-660.

<sup>68</sup> Ward A, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL. Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. *Eur J Neurol* 2005; 12(4), 264-267.

<sup>69</sup> Hackett ML, Kohler S, O'Brien JT, Mead GE. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol* 2014; 13(5), 525-534.

<sup>70</sup> Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. *Stroke Lancet* 2008; 371(9624), 1612-1623.

<sup>71</sup> Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. *Stroke Lancet* 2003; 362(9391), 1211-1224.

<sup>72</sup> Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, . . . Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular, D. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *The American Academy of Neurology*

Bildgebung als überholt, da diese auch Ischämien ohne klinisches Korrelat darstellt. Eine TIA ist ein bedeutender Prädiktor für einen Schlaganfall<sup>73</sup>. Das Risiko, innerhalb der ersten Woche nach erstmaliger TIA einen Schlaganfall zu erleiden, beträgt etwa 30 %<sup>74</sup>. Ein letaler Ausgang des Schlaganfalls zeigte sich zu 19 % in 28 Tagen und zu 37 % in 1 Jahr. Bei etwa drei Viertel aller Schlaganfälle handelt es sich um ischämische Schlaganfälle. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und lassen sich in 4 Gruppen einteilen<sup>75</sup>: Makrovaskuläre Arteriosklerose, mikrovaskuläre Erkrankungen, Kardioembolien und andere Ursachen. Insbesondere bei der Arteriosklerose der intrakraniellen Arterien und Arteriolen sind die Mechanismen der Schlaganfallentstehung bislang wenig untersucht. Ursächlich können hier eine Minderperfusion, eine in situ Thrombose, eine arterio-arterielle Embolie, die Verlegung einer Perforatorarterie durch eine arteriosklerotische Plaque oder eine Kombination dieser Faktoren sein<sup>76</sup>. Bei den übrigen Schlaganfällen handelt es sich um hämorrhagische Schlaganfälle als Folge einer intraparenchymatösen oder subduralen Blutung<sup>77</sup>.

Intrakranielle arterielle Stenosen sind für etwa 10 % der ischämischen Schlaganfälle bei Menschen kaukasischer Abstammung verantwortlich<sup>78 79</sup>; in der asiatischen Welt liegt dieser Anteil mit etwa 40 % deutlich höher<sup>80 81</sup>.

---

affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40(6), 2276-2293.

- <sup>73</sup> Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, . . . Outcomes R. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42(1), 227-276.
- <sup>74</sup> Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, . . . von Stockert TR. A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998; 29(12), 2501-2506.
- <sup>75</sup> Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(5), 502-508.
- <sup>76</sup> Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998; 55(11), 1475-1482.
- <sup>77</sup> Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, . . . Group, G. B. D. S. E. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013; 1(5), e259-281.
- <sup>78</sup> Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19(9), 1083-1092.
- <sup>79</sup> Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E, Woimant F. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006; 66(8), 1187-1191.
- <sup>80</sup> De Silva DA, Woon FP, Lee MP, Chen CP, Chang HM, Wong MC. South Asian patients with ischemic stroke: intracranial large arteries are the predominant site of disease. *Stroke* 2007; 38(9), 2592-2594.
- <sup>81</sup> Kaul S, Sunitha P, Suvarna A, Meena AK, Uma M, Reddy JM. Subtypes of Ischemic Stroke in a Metropolitan City of South India (One year data from a hospital based stroke registry). *Neurol India* 2002; 50 Suppl, S8-S14.

In vielen Fällen wird eine intrakranielle Gefäßstenose erst dadurch auffällig, dass ein Schlaganfall oder eine TIA auftreten.

Nach der Akuttherapie eines Schlaganfalls oder einer TIA besteht die langfristige konservative Therapie intrakranieller arterieller Stenosen im Kern darin, vaskuläre Risikofaktoren im Rahmen der Sekundärprophylaxe zu reduzieren. Darüber hinaus werden die Thrombozytenaggregation hemmende Medikamente gegeben, um das Schlaganfallrisiko zu reduzieren. Empfohlen wird als Erstlinientherapie des ischämischen Schlaganfalls eine antithrombotische Therapie mit ASS<sup>82</sup>. Als mögliche Alternativen wurde auch die Kombinationstherapie mit ASS + Dipyridamol sowie die Monotherapie mit Clopidogrel ausführlich untersucht<sup>83 84</sup>. Die antithrombotische Sekundärprophylaxe ist unabhängig davon, welches der beiden zerebrovaskulären Ereignisse, ein Infarkt oder eine TIA, vorangegangen ist<sup>85</sup>.

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

Die Prognose von Menschen mit symptomatischen, intrakraniellen Stenosen ist ungünstig (B-4.1). Die antithrombotische Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen bei der Sekundärbehandlung der zerebralen Ischämie beeinflusst diese Prognose signifikant und reduziert die Anzahl der Zweitischämien (Leitlinie Schlaganfall). Trotz antithrombotischer Behandlung liegt jedoch das 1-Jahres-Risiko eines Schlaganfalls des betroffenen Hirnareals bei einer 70 %- bis 99 %igen Stenose bei 17 %<sup>86</sup> und das 2-Jahres-Risiko bei 50- bis 99 %igen Stenosen bei 12 bis 14 %<sup>87</sup>. Ein die Epidemiologie beeinflussender Faktor ist die Morphologie der Stenose, klassifiziert nach Mori. Sie unterteilt intrakranielle Stenosen in drei Kategorien. Sie reicht von der kurzstreckigen Mori A-Stenose mit Inzidenz eines ipsilateralen Schlaganfalles von 8% bis zur polymorphen, hochgradigen, längeren und älteren Mori C-Stenose mit einer Schlaganfallinzidenz von 56%<sup>88</sup>. Eine auf die antithrombotische Behandlung vermutlich schlecht ansprechende Patientengruppe sind solche mit einer arteriosklerotischen Angiopathie und schlechter

---

<sup>82</sup> Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, . . . American College of Chest, P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl), e601S-636S.

<sup>83</sup> IQWiG. Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. 2006.

<sup>84</sup> IQWiG. Dipyridamol+ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA: Abschlußbericht 2011; Auftrag A09-01. online.

<sup>85</sup> DGN. (09.2012). Sekundärprophylaxe des ischämischen Insultes. online.

<sup>86</sup> Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, . . . Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial, I. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. Circulation 2006; 113(4), 555-563.

<sup>87</sup> Kasner SE. Natural history of symptomatic intracranial arterial stenosis. J Neuroimaging 2009, 19 Suppl 1, 20S-21S.

<sup>88</sup> Mori T, Fukuoka M, Kazita K, Mori K. Follow-up study after intracranial percutaneous transluminal cerebral balloon angioplasty. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19(8), 1525-1533.

Kollateralisierung<sup>89</sup>. Aufgrund der schlechten Prognose von Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen gewann die Behandlung mit Stents an Bedeutung, obwohl die Evidenzlage unzureichend war<sup>90</sup>. Eine Reihe der unter B-3.3 genannten, insbesondere neueren Studien, lassen allerdings eine Behandelbarkeit symptomatischer, intrakranieller Stenosen durch die Implantation von Stents möglich erscheinen, insbesondere bei Eingrenzung des Indikationsfeldes. Kontrollierte Studien ausreichender Güte liegen hierzu jedoch nicht vor.

#### **B-4.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen**

Symptomatische intrakranielle Stenosen der großen Arterien können grundsätzlich intravaskulär-interventionell oder medikamentös-antithrombotisch behandelt werden. Die operative Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenose durch Bypass-Chirurgie wurde aufgrund geringen Nutzens und hoher Komplikationsraten sowie wegen zunehmender Verfügbarkeit der intraarteriellen Implantation von Stents bis auf Einzelfallentscheidungen ohne therapeutische Alternative verlassen.

Gegenwärtig stellen intravaskuläre Verfahren der perkutanen Angioplastie zur Therapie intrakranieller arterieller Stenosen nach Erst- und Mehrzeitschämie die aktuell einzige, invasive pathophysiologisch plausible therapeutische Alternative dar und wurden in der Regel auch als Zweitlinientherapie untersucht<sup>91</sup>.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie fordern größere Teile der Fachgemeinde sowie Leitlinien (USA, D) das Auftreten des qualifizierenden Ereignisses unter antithrombotischer Therapie. So ist eine der Zulassungsbeschränkungen für die Anwendung des Wingspan-Stents in den USA als dort einzig zugelassener Stent das Auftreten von mindestens zwei qualifizierenden Schlaganfällen unter antithrombotischer Medikation.

Da die beiden ballonmontierten Stentsysteme Channel und Pharos Vitesse von ihren Herstellern vom Markt genommen wurden, steht mittlerweile auch in Europa (und damit in Deutschland) lediglich der selbstexpandierende Wingspan Stent als verkehrsfähige Therapieoption zur Verfügung. Die vom Hersteller vorgegebene Zweckbestimmung der deutschsprachigen Gebrauchsanweisung (Stand Februar 2012) lautet:

„Das Wingspan Stentsystem mit Gateway PTA-Ballonkatheter dient zur Verbesserung des Durchmessers des Lumens von Zerebralarterien bei Patienten mit intrakraniellen atherosklerotischen Krankheiten, die nicht auf medizinische Therapien ansprechen, bei intrakraniellen Gefäßen mit einer Stenose von  $\geq 50\%$ , die mit dem System zugänglich sind“.

---

<sup>89</sup> Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, Lynn MJ, Turan TN, Cloft HJ, . . . Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease, I. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol* 2011; 69(6), 963-974.

<sup>90</sup> Groschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, Wasser K, Kastrup A. A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke* 2009; 40(5), e340-347.

<sup>91</sup> Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E, Woimant F. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006; 66(8), 1187-1191.

#### **B-4.4 Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität**

Ob die Implantation eines Stents die Wahrscheinlichkeit der Rekurrenz der Ischämie im behandelten Gefäßterritorium beeinflusst, ist aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse Gegenstand der Diskussion. Nach den Ergebnissen von SAMMPRIS- und VISSIT ist nicht von einem Nutzen der Methode bei der Sekundärprävention der zerebralen Ischämie auszugehen. Beide Studien wiesen auf das Nebenwirkungsspektrum, insbesondere die periprozeduralen Schlaganfälle, als für die Nutzenbewertung wesentlich zu berücksichtigenden Faktor hin. Zudem wurde in den Studien auch über die postprozedurale Phase hinaus kein Nutzen bzw. keine niedrigere Rezidivrate nach Stentimplantation beobachtet. Befürworter der Stent-Implantation als Therapie symptomatischer, intrakranieller Stenosen argumentieren, dass eine differenzierte Indikationsstellung durch Charakterisierung von Patientengruppen unter Annahme eines unterschiedlichem Nutzen- und Risikoprofil zu einer positiven Nutzenbewertung führen könnte.

Intravaskuläre Verfahren der perkutanen Angioplastie mit Stentimplantation können variieren. Grundsätzlich wurden für die Behandlung intrakranieller intraarterieller Stenosen zwei verschiedene Stent-Systeme entwickelt: ballonexpandierende Systeme (BES) und selbstexpandierende Systeme (SES). Meist wird über einen transfemorale, arteriellen Zugang mit einem Katheter das Zielgefäß erreicht. Bei Verwendung des BES wird der auf einem Ballon montierte Stent in die Stenose eingeführt und durch Aufpumpen des Ballons aufgeweitet und freigesetzt<sup>92</sup>. Man spricht dabei von einem einstufigen System. Im Unterschied hierzu wird beim SES von einem zweistufigen System gesprochen. Beim SES wird die Stenose im ersten Schritt durch einen Ballonkatheter dilatiert und im zweiten Schritt der Stent eingesetzt, der sich nach Platzierung selbst expandiert. Auch wenn mit der SES-Technik stark gekrümmte Gefäßabschnitte möglicherweise besser erreicht und passiert werden können, lassen die vorhandenen Studien bislang keinen offensichtlichen Vorteil, beispielsweise hinsichtlich Gefäßverletzungen, für eines der beiden Stent-Systeme erkennen<sup>93 94 95</sup>. Für die Behandlung intrakranieller Stenosen sind sowohl BES (mit dem Pharos-Vitesse-Stent oder dem Channel-Stent) als auch SES (mit dem Wingspan-Stent) waren bis 2014 in Europa auf dem Markt verfügbar. Die Produktion beider Stents wurde eingestellt. Ihre deutschen Vertreter gaben an, daß kein Ersatz/keine Weiterentwicklung durch die Hersteller in der nächsten Zeit geplant sei. In den USA ist lediglich der Wingspan

---

<sup>92</sup> Broussalis E, Kunz AB, Luthringshausen G, Klein S, McCoy MR, Trinka E, Killer-Oberpfalzer M. Treatment of vertebral artery origin stenosis with a Pharos stent device: a single center experience. *Interv Neuroradiol* 2011; 17(3), 316-322.

<sup>93</sup> Kurre W, Brassel F, Bruning R, Buhk J, Eckert B, Horner S, . . . group, I. s. Complication rates using balloon-expandable and self-expanding stents for the treatment of intracranial atherosclerotic stenoses : analysis of the INTRASTENT multicentric registry. *Neuroradiology* 2012; 54(1), 43-50.

<sup>94</sup> Park S, Kim JH, Kwak JK, Baek HJ, Kim BH, Lee DG, . . . Suh DC. Intracranial stenting for severe symptomatic stenosis: self-expandable versus balloon-expandable stents. *Interv Neuroradiol* 2013; 19(3), 276-282.

<sup>95</sup> Rohde S, Seckinger J, Hahnel S, Ringleb PA, Bendszus M, Hartmann M. Stent design lowers angiographic but not clinical adverse events in stenting of symptomatic intracranial stenosis - results of a single center study with 100 consecutive patients. *Int J Stroke* 2013; 8(2), 87-94. doi:10.

zugelassen. Nach in der Fachliteratur geäußerter Meinung ergeben sich je nach System und Gefäßabschnitt (Gefäßabschnitt mit/ohne Perforatorabgänge, unterschiedliche Gefäßdurchmesser und -wanddicke) unterschiedliche Indikationsfelder und Komplikationswahrscheinlichkeiten<sup>96</sup>. Demnach wäre bei einer Schadensreduktion im Wesentlichen als Reduktion der Anzahl periprozeduraler Schlaganfälle und Blutungen in Abhängigkeit vom verwendeten System Behandlung von Patientensubgruppen denkbar. Kriterien könnten die Lage der Stenose zu abgehenden Gefäßen, die Erreichbarkeit der Stenose und der zeitlicher Abstand zur qualifizierenden Erstischämie sein. Eine Zunahme des Nutzens der Behandlung könnte zudem durch Eingrenzung auf höhergradige Stenosen nach Mori mit einer höheren Rezidivgefahr erreicht werden. Die aus dem asiatischen Raum vorliegenden Studien insbesondere zur Implantation von Stents bei Stenosen im M2-Abschnitt können vermutlich aus unter B-3.3.1.4 genannten Gründen hier bislang keine, für eine Nutzenbewertung ausreichende Evidenzlage schaffen. Auch bei Patienten, die trotz einer antithrombotischen Therapie weiter Ischämien im Territorium eines Gefäßes mit einer bereits symptomatischen Stenose haben oder bei denen durch den Grad der Stenose bei fehlender Kollateralisierung eine hämodynamische Abhängigkeit der Symptomatik vorliegt und bei denen die Gefahr eines behindernden Schlaganfalles hoch ist, wäre ein Nutzen der Methode denkbar.

Zudem ist die Rolle der perkutanen transluminalen Angioplastie ohne Stenteinlage (PTA) nicht geklärt, u.a. da die Einführung der Angioplastie mit Einlage eines Stents (PTAS)<sup>97 98</sup> <sup>99 100</sup> die weitere Durchführung der PTA in den Hintergrund gedrängt hatte.

Sollte die Eingrenzung der zu behandelnden Patientengruppen den Nutzen der Behandlung bei geringerem Schadenspotential erhöhen, wäre die Lebensqualität der behandelnden Patienten in Abhängigkeit vom Grad des Nutzens durch Vermeidung von Behinderung positiv beeinflusst. Voraussetzung ist eine Abnahme periinterventioneller Ischämien und Blutungen, die selbst durch die induzierten neurologischen Ausfälle die Lebensqualität deutlich beeinflussen können.

Die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie zeigten keinen Nutzen bei dem durch das Studienprotokoll festgelegten Patientenkollektiv und Einsatz des SES-Verfahrens mit Implantation eines Wingspan-Systems. Ob dies auf die unter B-3.3.1 diskutierten Einschlusskriterien und die Kontrollgruppe zurückzuführen ist, kann nur durch weitere kontrollierte Studien untersucht werden. Die Daten zur VISSIT-Studie zeigten ein vergleichbares Ergebnis mit höherer Schlaganfallrate im Stentarm.

---

<sup>96</sup> Wang Y, Miao Z, Wang Y, Zhao X, Gao P, Liu L, . . . China registry study, g. Protocol for a prospective, multicentre registry study of stenting for symptomatic intracranial artery stenosis in China. *BMJ Open* 2014; 4(8), e005175.

<sup>97</sup> Fiorella DJ, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Pride GL Jr., Woo HH, . . . McDougall CG. Target lesion revascularization after wingspan: assessment of safety and durability. *Stroke* 2009; 40(1), 106-110.

<sup>98</sup> Investigators SS. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLIVIA): study results. *Stroke* 2004; 35(6), 1388-1392.

<sup>99</sup> Jiang, Yu, Du, Gao, & Cui, 2011

<sup>100</sup> Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, . . . Group, N. I. H. M.-c. W. I. S. R. S. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008; 70(17), 1518-1524.

## **B-5 Bewertung des Potenzials**

Ergibt die Überprüfung einer Untersuchungs- und Behandlungsmethode SGB V, dass der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist, ist nach § 137c Abs. 1 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.

Das Potenzial als Behandlungsalternative fehlt insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass die Methode unwirksam oder gar schädlich ist.

### **B-5.1 Bewertung der Unwirksamkeit und/oder Schädlichkeit**

Für die Bewertung des Nutzens von Stents zur Behandlung von symptomatischen, intrakraniellen Stenosen sind, wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt, nicht für alle Zielpatientenpopulationen Ergebnisse aus Studien hoher Evidenzstufe verfügbar. Allerdings zeigen die Ergebnisse der SAMMPRIS- und der VISSIT-Studie, die beide wegen Sicherheitsbedenken vorzeitig abgebrochen wurden, im Vergleich zur intensiven medikamentösen Therapie ein höheres Risiko periprozeduraler Schlaganfälle und intrakranieller Blutungen bei fehlender Reduktion der Rate von Ischämien. Diese Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit überwiegend erstmaligen, atherosklerotisch bedingten Schlaganfällen oder TIAs bei höhergradiger Stenose einer intrakraniellen Arterie. Patienten mit akuter Symptomatik, d.h. auch solche, bei denen es durch die Ischämie zu einer zunehmenden Ausfallsymptomatik kam, wurden nicht untersucht. Bei den in diesen Studien untersuchten Patientenkollektiven mit den untersuchten Interventionsprotokollen ist die Einlage eines intrakraniellen Stents der alleinigen, antithrombotisch-medikamentösen Therapie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte maßgeblich unterlegen. Diese Einschätzung ändert sich nicht, wenn innerhalb des untersuchten Patientenkollektives nur solche Patienten betrachtet werden, die das qualifizierende Erstereignis bereits unter antithrombotischer Therapie erlitten haben (HEALTH & MEDICAL DEVICES ADVISORY COMMITTEE, March 23, 2012). Daher ist bei dieser Patientengruppe von einem Schadenspotenzial auszugehen. In Anbetracht des Fehlens belastbarer Studienergebnisse kann aber zu anderen Patientengruppen bezüglich des Nutzens oder Schadens einer Stenttherapie keine sichere Aussage getroffen werden. Dies betrifft die unter 5.4 differenziert betrachteten Patientenkonstellationen.

### **B-5.2 Möglicher Ersatz einer aufwändigeren Methode**

Die Implantation eines Stents zu Behandlung von symptomatischen, intrakraniellen Stenosen stellt keinen Ersatz einer aufwändigeren Methode dar. Die Bypass-Chirurgie als alternative Methode wurde aufgrund ihres geringen Nutzens bei hoher Komplikationsrate bis auf Einzelfälle verlassen. Die alternativ zur Verfügung stehende PTA ohne Stenteinlage unterscheidet sich bezüglich des Aufwandes nicht relevant von der PTAS, wobei auch deren Nutzen oder Schaden bislang nicht in einer kontrollierten Studie belegt wurde.

### **B-5.3 Möglicher Ersatz einer invasiveren Methode**

Die Implantation eines Stents ersetzt keine invasiveren Methoden bei der Behandlung von symptomatischen, intrakraniellen Stenosen (siehe B-5.2).

### **B-5.4 Möglicher Einsatz für spezielle Patienten(-sub)gruppen**

Die Ergebnisse der SAMMPRIS- und VISSIT-Studien sprechen für ein Schadenspotenzial der Methode bei den untersuchten Patientengruppen, die einen breiten Einsatz im Rahmen der Sekundärprävention des Schlaganfalles gegenwärtig nicht rechtfertigen lassen.

Allerdings deuten Ergebnisse aus Fallserien und Subgruppenanalysen und Expertenmeinungen darauf hin, dass bestimmte Patienten von der Stenteinlage profitieren können.

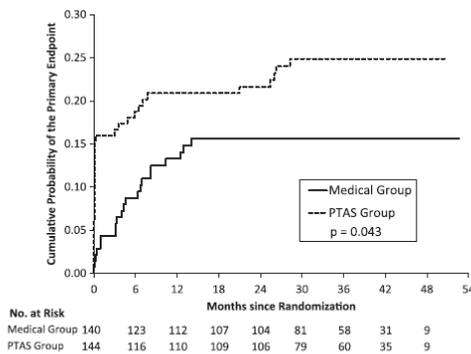
Diese Patientengruppen lassen sich wie folgt beschreiben:

#### **1. Patientinnen und Patienten mit einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingtem Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erlitten haben:**

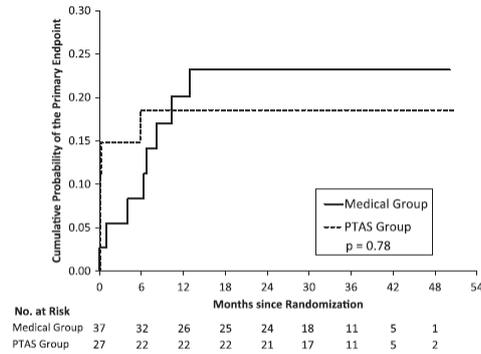
In einer aktuellen Studie von Lutsep et al. 2015<sup>101</sup> wurde die in der FDA Analyse vorgestellten Ergebnisse zur Subgruppe der Patienten in der SAMMPRIS-Studie, die unter antithrombotischer Therapie symptomatisch wurden, etwas genauer betrachtet. Auch wenn diese Patientengruppe bezüglich der antithrombotischen Therapie heterogen war, sprechen die Ergebnisse für einen Schaden der Methode bei Patienten, die ein ischämisches Ereignis unter medikamentöser Therapie erlitten haben. Lediglich die speziell betrachtete Subgruppe, die unter ASS/Clopidogrel symptomatisch wurde, scheint von einem Stenting zu profitieren, auch wenn dieser Vorteil statistisch nicht signifikant war.

---

<sup>101</sup> Lutsep HL et al 2015, Stroke; 46: 775-779



**Figure 1.** Kaplan-Meier curves for the primary end point in the 2 treatment groups for patients taking an antithrombotic at the time of the qualifying event. PTAS indicates percutaneous transluminal angioplasty and stenting with the Wingspan stent plus aggressive medical management.



**Figure 2.** Kaplan-Meier curves for the primary end point in the 2 treatment groups for patients taking aspirin and clopidogrel at the time of the qualifying event. PTAS indicates percutaneous transluminal angioplasty and stenting with the Wingspan stent plus aggressive medical management.

Dass die Zeitspanne zwischen Letztereignis und Stenteinlage eine Rolle zu spielen scheint, zeigen retrograde Analysen. Ein günstigeres Outcome wurde erzielt, wenn ein Stent erst 7-14 Tage nach qualifizierendem Ereignis implantiert und als Genese für das qualifizierende Ereignis eine arterio-arterielle Embolie vermutet wurde (Alexander et al. 2014<sup>102</sup>, Nahab et al. 2009<sup>103</sup> Alexander et al 2014<sup>104</sup>, Alexander et al. 2015<sup>105</sup>). Diese Beobachtung wurde in der einzigen, unter diesem Gesichtspunkt ausgewerteten, prospektiv-randomisierten Studie, der SAMMPRIS Studie, nicht gemacht. Die FDA hat in ihren Regelungen diese Patientengruppe auch berücksichtigt, fordert bei ihnen aber ein Intervall von sieben Tagen nach qualifizierendem Letztereignis vor Stentimplantation.

Die offene Formulierung einer Anforderung an den Behandler, einen ausreichenden Abstand zwischen qualifizierendem Ereignis und Stenteinlage einzuhalten, trägt einem möglicherweise erhöhten prozedurenbezogenen Risiko in den Tagen nach qualifizierendem Ereignis Rechnung, zum anderen soll aber auch eine angemessene zeitnahe Intervention ermöglichen, um dem deutlich erhöhten Reinfarktisiko der betroffenen Patientinnen und Patienten Rechnung zu tragen.

Kommt es bereits Stunden oder wenige Tage nach dem qualifizierenden Infarkt zu erneuten und stenosebedingten rezidivierenden Ischämien, so bedeutet dies im Einzelfall eine akute Situation, die vom Ausschluss aufgrund der Bestimmungen des § 2 Abs. 1a SGB V nicht betroffen ist.

Grundsätzlich gibt es zur Einlage von intrakraniellen Stents in dieser Patientengruppe keine therapeutische Alternative, außer der weiteren Risikofaktorkontrolle einschließlich der Durchführung einer intensiven medikamentösen Therapie ohne Stent, unter der die Patientinnen und Patienten allerdings bereits wiederholt erneut symptomatisch geworden waren. Letztlich muss das Risiko, erneut einen (möglicherweise fatalen) Hirninfarkt zu erleiden, gegen die prozeduralen Risiken des Stentings abgewogen werden. Diese Lücke in der Evidenzlage wäre ggf. durch eine vergleichende Studie zu schließen. Allerdings hält der Gemeinsame Bundesausschuss eine solche Erprobung gegenwärtig nicht für durchführbar, da eine weitere therapeutische Alternative über eine Risikofaktorkontrolle einschließlich einer intensiven medikamentösen Therapien hinaus, bei der die Hoffnung auf eine

<sup>102</sup> Alexander MD et al. 2014, J Neurointervent Surg; online first Nov. 2014; 1-5;

<sup>103</sup> Nahab, F et al. 2009, Neurology; 72: 2014-; Gupta R et al. 2003, Neurology; 61: 1729

<sup>104</sup> Alexander MD et al. 2014, AJNR; 35: 1157-;

<sup>105</sup> Alexander MD et al. 2015, J Neurointervent Surg; Published Online 20 March 2015

Beeinflussung des Krankheitsverlaufes besteht, nicht existiert. Aufgrund des unklaren Schadens der Methode bei dieser Patientengruppe bleibt gegenwärtig die Entscheidung für die Einlage eines Stents der Nutzen- und Schadensabwägung im individuellen Einzelfall überlassen.

Der G-BA hat sich zudem mit der Frage befasst, ob in dieser Ausnahmekonstellation neben einem Infarkt auch die transitorisch ischämische Attacke (TIA) als mögliches qualifizierendes Ereignis definiert werden soll. Nach Gesamtabwägung der vorliegenden Erkenntnisse und Aspekte, ist der G-BA zu der Entscheidung gelangt, die TIA nicht als qualifizierendes Ereignis zu definieren. Sollten sich zu diesem Indikationsfeld zukünftig neue Erkenntnisse ergeben, behält sich der G-BA eine erneute, zeitnahe Befassung zu der Indikation TIA vor.

**2. Patienten mit einem akuten Gefäßverschluss aufgrund einer hochgradigen intrakraniellen Stenose, bei denen alternative Therapiekonzepte nicht in Betracht kommen oder versagen:**

Hierbei handelt es sich regelmäßig um akute Ereignisse mit schwerem Verlauf, bei dem durch eine Verlegung einer intrakraniellen Arterie durch einen großen Thrombus bei vorbestehender Stenose der betroffenen Arterie das Leben des Patienten bedroht ist und/oder die durch den Schlaganfall verursachten Schäden nach Zusammenschau von Klinik und Bildgebung zu schwerer Behinderung führen würden. In solchen Fällen, bei denen intravenöse medikamentöse Lyse, lokale medikamentöse Lyse und mechanische Thrombusentfernung als therapeutische Optionen nicht in Betracht kommen oder versagt haben, kann die Einlage eines Stents erwogen werden, weil entweder eine ausreichende Weitstellung des Gefäßes durch eine andere Methode nicht erreichbar ist oder weil aufgrund der Stenose von einem baldigen, erneuten, potentiell lebensbedrohlichen Rezidiv auszugehen ist. Diese Fälle sind selten (etwa 10 – 15 Fälle/Tertiärzentrum/Jahr) und in der Mehrzahl durch eine Verlegung der Arteria basilaris (Basilaristhrombose) bedingt.

Zu dieser Patientengruppe finden sich keine belastbaren Ergebnisse nutzenbewertungsrelevanter Studien höherer Evidenz. Dies liegt vor allem an einem notfallartigen, klinischen Entscheidungsdruck, der aus ethischen und praktikablen Gründen den Einschluss in eine vergleichende Studie erschwert. Allerdings gibt es Hinweise aus Fallserien zu Basilaristhrombosen [Eckert et al, Stroke 2005; Nagel et al., Stroke 2009; Ernst et al., Clin Neuroradiol 2014], die den gezielten Einsatz des Stents in akuten Situation rechtfertigen können. Diese Konstellationen treten selten auf und sind aufgrund ihrer Heterogenität und aufgrund der Tatsache, dass sie von § 2 Abs. 1a SGBV abgedeckt sind, keiner generalisierenden Beschlussfassung durch den G-BA zuzuführen. Bei einer Behandlung dieser Patienten sind im individuellen Einzelfall Nutzen und Schaden der Methode gegeneinander abzuwägen.

Es sind weitere individuelle Patientenkonstellationen denkbar, in denen es keine weitere, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlungsoption gibt und der Einsatz intrakranieller Stents eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf haben könnte.

Dies ist insbesondere bei Patientinnen und Patienten der Fall, bei denen durch die hämodynamische Wirksamkeit einer intrakraniellen arteriellen Stenose bei fehlender Kollateralisierung durch andere extra- und intrakranielle hirnversorgende Arterien eine hämodynamische Abhängigkeit der Symptomatik vorliegt, d.h. bei denen es durch Änderung der Körperposition, durch Anstrengung oder durch blutdruckwirksame Medikation und Maßnahmen wiederholt zu passageren oder andauernden Ischämien gekommen und die Gefahr einer weiteren Ischämie hoch ist (Alexander, Meyers et al. 2014<sup>106</sup>; Kim et al. 2010<sup>107</sup>). Vor dem Hintergrund von aktueller Datenlage, Expertenmeinungen und Pathophysiologie der Ischämie im Versorgungsgebiet distal einer symptomatischen Stenose könnte für jeweils betroffene Patienten mit einem entsprechenden Erkrankungsbild ein deutlich höherer Nutzen der Methode vorhanden sein, als dies bei den in den SAMMPRIS- und VISSIT-Studien untersuchten Kollektiven der Fall war. Eine Behandlung steht für Patienten mit einer entsprechenden hämodynamisch abhängigen Symptomatik nach Ausschöpfen aller Therapieoptionen einschließlich einer Blutdruckanhebung nicht zur Verfügung.

Im Stellungnahmeverfahren wurden diese Patientinnen und Patienten überwiegend der akuten Verlaufsform zugeordnet. Zur theoretischen Wirksamkeit und einem möglicherweise geringeren Schaden der Methode bei **im Intervall stabilen** Patientinnen und Patienten mit dieser Fallkonstellation gibt es nur Datenauswertungen aus retrospektiven Analysen. Einer retrospektiven Analyse der SAMMPRIS-Daten zufolge zeigte sich bei diesen Patienten hingegen kein Nutzen (Lutsep HL et al. 2015<sup>108</sup>). Die Läsionen befinden sich bei diesen Patientinnen und Patienten häufiger im hinteren Stromkreislauf. Interventionen in diesem Gebiet gehen häufiger mit periinterventionellen Schadensereignissen einher. Nach einheitlicher Einschätzung aller Stellungnehmenden im mündlichen und schriftlichen Stellungnahmeverfahren stellen sich **im Intervall stabile** Patientinnen und Patienten als in ihrer klinischen und paraklinischen Präsentation variierende Einzelfallkonstellationen dar. Eine bildgebende Operationalisierung und generalisierende Beschreibung dieser Patienten als eingrenzbar Gruppe sei demzufolge nicht möglich. Auch eine Beschreibung des Potenzials der Methode für eine vorausblickend funktionsstabilisierende Indikation sowie eine Erprobung seien aufgrund der Heterogenität und der nicht möglichen Generalisierbarkeit von Patientencharakteristika sowie auf Basis der vorliegenden Daten aus klinischen Studien nicht möglich. Daher kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass eine generalisierende Ausnahme vom Ausschluss aufgrund eines festgestellten Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative durch eine Richtlinie für diese Patientinnen und Patienten nicht möglich ist. Eine Entscheidung für den Einsatz von intrakraniellen Stents kann lediglich unter Abwägung von Nutzen und Schaden im individuellen Einzelfall getroffen werden, insbesondere wenn gemäß § 2 Abs. 1 a SGB V eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht. Denn in diesem Kontext steht eine anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung und ein drohender Schlaganfall ist aufgrund seiner Konsequenzen als wertungsmäßig vergleichbar mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung anzusehen.

Klarstellend weist der G-BA an dieser Stelle aber auch darauf hin, dass bei Vorliegen der im Beschluss angeführten Ausnahmekonstellationen bei diesen Patientinnen und Patienten, diese dann leistungsrechtlich einschlägig sind.

---

<sup>106</sup> Alexander et al. AJNR 2014, 35: 1157-62

<sup>107</sup> Kim et al, Eur Neurol 2010, 64:95-100

<sup>108</sup> Lutsep HL et al. 2015, Stroke; 46: 3282-4

### **B-5.5 Erwartung weniger Nebenwirkungen**

Eine aktuell in der Behandlung der symptomatischen, intrakraniellen Stenosen angewandte invasivere Methode steht gegenwärtig nicht zur Verfügung, so dass keine Angaben zu einer Reduktion der Nebenwirkungen durch die Methode gemacht werden können. Eine Reduktion der Behandlungskomplikationen der Methode selbst, im Wesentlichen der periprozeduralen Blutungen und Schlaganfälle, könnte durch Berücksichtigung von Kriterien wie die Lage der Stenose zu vom zu behandelnden Gefäß abgehenden Perforatoren, die Erreichbarkeit der Stenose oder der zeitlicher Abstand zur qualifizierenden Erstischämie erreicht werden.

### **B-5.6 Erwartung in sonstiger Weise effektivere Behandlung**

Die Eingrenzung des zu behandelnden Patientenkollektives nach den oben genannten Kriterien und der Komplikationsrate durch

- (1) Implantation durch ausreichend geschulte Interventionalisten,
- (2) Berücksichtigung der Gefäßbereiche mit Perforator- oder anderen Gefäßabgängen
- (3) Erreichbarkeit der Stenose unter Berücksichtigung von Anatomie und eingesetzten Medizinprodukten

könnte zu einer höheren Effektivität der Methode bei geringerem Schaden führen.

### **B-5.7 Abschließende Beurteilung des Potenzials**

Die Implantation von intrakraniellen Stents hat nach den Ergebnissen der SAMMPRIS- und der VISSIT-Studie bei fehlendem Nutzen ein hohes Schadenspotential bei der größten Indikationsgruppe, der Gruppe klinisch stabiler Patienten mit einer Ischämie im Territorium einer > 70% stenosierten, intrakraniellen Arterie. Ob die Aussage eines fehlenden Nutzens und insbesondere eines Schadens der Methode auf andere Patientensubgruppen übertragbar ist, kann gegenwärtig bei Fehlen kontrollierter Studien nicht abschließend beurteilt werden. Für Patientinnen und Patienten mit einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingten Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erlitten haben, oder einem akuten Gefäßverschluss aufgrund einer hochgradigen intrakraniellen Stenose, bei denen alternative Therapiekonzepte nicht in Betracht kommen oder versagen, ist nach Meinung von Fachkreisen und aufgrund von Ergebnissen aus Fallstudien in der Praxis von einer möglichen Wirksamkeit auszugehen. Bei einer Behandlung dieser Patienten sind im individuellen Einzelfall Nutzen und Schaden der Methode gegeneinander abzuwägen, so dass von einem Ausschluss abgesehen wurde.

## B-6 Anhang

### B-6.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

#### B-6.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

 <b>Bundesanzeiger</b> <small>Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz www.bundesanzeiger.de</small>	<b>Bekanntmachung</b> Veröffentlicht am Dienstag, 25. Februar 2014 BANz AT 25.02.2014 B4 Seite 1 von 1
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

---

**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung**  
**gemäß § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):**  
**Einsatz von Stents**  
**zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen**

**Vom 30. Januar 2014**

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

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 18. Juli 2013 wird das folgende Thema beraten:

„Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von einem Monat nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

intrakranielle.stenosen@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1784/>

Berlin, den 30. Januar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung  
Der Vorsitzende  
Deisler

---

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

## B-6.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen

### Fragebogen

#### zum Thema Bewertung des Einsatzes von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen gemäß § 137c SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

**Von der Bewertung umfasst** sind die Prozeduren aus dem Bereich 8-84 (perkutan transluminale Stentimplantation) jeweils kodiert mit 0 an sechster Stelle (Lokalisation intrakraniell) des Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) in Verbindung mit den Codes I63 (Hirnfarkt) oder I66.- (Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirnfarkt) der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM).

**Von der Bewertung nicht umfasst** sind alle nichtzerebralen perkutan-transluminalen Gefäßinterventionen sowie alle zerebralen Interventionen, die nicht aufgrund einer Stenose durchgeführt wurden.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde. Für die Bewertung einer Methode durch den G-BA sind wissenschaftliche Belege maßgeblich. Bitte belegen Sie daher Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [intrakranielle.stenosen@g-ba.de](mailto:intrakranielle.stenosen@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese auch auszugsweise in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

--

**Fragebogen**

1. Bitte benennen Sie geeignete Verfahren und deren Stellenwert zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen.	
2. Bitte benennen Sie geeignete Klassifizierungssystematiken von intrakraniellen arteriellen Stenosen.	
3. Bitte benennen Sie ausprägungs- und läsionsspezifische Therapieverfahren zur Behandlung von symptomatischen intrakraniellen arteriellen Stenosen und benennen Sie die jeweiligen Risiken bzw. Nebenwirkungen.	
4. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele insbesondere bei symptomatischen und/oder rezidivierenden intrakraniellen arteriellen Stenosen. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.	
5. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der einzelnen Therapieverfahren auch in Abgrenzung zueinander?	
6. Bitte benennen Sie geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Risiken der Anwendung intrakranieller Stents belegen.	
7. Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen relevanten Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen und notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von intrakraniellen Stents begründen können.	
8. Haben Sie Kenntnis von technischen Weiterentwicklungen intrakranieller Stents sowie Erfahrungen mit deren Anwendung? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile? Gibt es Ihrer Meinung nach Unterschiede zwischen ballonexpandierbaren und selbstexpandierenden Stents?	
9. Welchen Stellenwert schreiben Sie dem Einsatz anderer Stentsysteme, beispielsweise mit Medikamentenbeschichtung, bei der Behandlung symptomatischer intrakranieller arterieller Stenosen zu?	
10. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten von symptomatischen intrakraniellen arteriellen Stenosen unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapieoptionen.	
11. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

### B-6.1.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen

	<b>Einschätzer</b>	<b>Ansprechpartner</b>	<b>Eingangsdatum</b>
1	Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)	Prof. Dr. Michael Knauth Präsident der DGNR Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e.V.	24.03.2014
2	Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)	Dr. Tobias Weller Geschäftsführer von SPECTARIS	25.03.2014
3	Stryker GmbH	Gerhard Forkel, Dipl.-Ing. Manager Health economics, Public affairs & Reimbursement, GSA	25.03.2014

### B-6.2 Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes

#### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung gemäß 137c SGB V: Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen**

Vom 20. Februar 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2014 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (s. Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen in Form eines Rapid-Reports durchführen.

Berlin, den 20. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

### **B-6.3 Rapid Report und Arbeitspapier des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes**

Der Rapid Report des IQWiG zur Nutzenbewertung der Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen (Auftrag: N14-01, Version: 1.0, Stand: 10.09.2014) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar: [https://www.iqwig.de/download/N14-01\\_Rapid-Report\\_Intrakranielle-Stents.pdf](https://www.iqwig.de/download/N14-01_Rapid-Report_Intrakranielle-Stents.pdf), abgerufen am 9. September 2015.

Das Arbeitspapier des IQWiG „Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen: VISSIT-Studie und Akutbehandlung in Deutschland“ ist hier verfügbar: [https://www.iqwig.de/download/GA15-02\\_Arbeitspapier\\_VISSIT-Studie-und-intrakranielle-Stents-in-der-Akutbehandlung.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA15-02_Arbeitspapier_VISSIT-Studie-und-intrakranielle-Stents-in-der-Akutbehandlung.pdf), abgerufen am 9. September 2015.

## **C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung**

### **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 sektorenübergreifenden 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 in der Krankenhausbehandlung**

Die Implantation von Stents in intrakranielle Blutgefäße ist aufgrund der Invasivität der Behandlung, der Überwachungspflicht sowie patientenindividueller Faktoren wie Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen ausschließlich im stationären Sektor durchführbar.

Auf eine sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit kann daher verzichtet werden.

### **C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung**

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung des Einsatzes von Stents bei intrakraniellen arteriellen Stenosen ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diesem Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der 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 von einem geringeren Nutzen in Kombination mit einem erhöhten Risiko/Schaden bei der Behandlung von Patienten mit intrakraniellen arteriellen Stenosen im Rahmen der Sekundärprophylaxe mit intrakraniellen Stents gegenüber einer intensiven medikamentösen Therapie auszugehen ist, ist eine (sektorspezifische) Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Sinne einer Einbeziehung von Kostengrößen nicht angemessen. Geringerer Nutzen bzw. höheres Risiko/Schaden kann nicht durch ggf. geringere Kosten aufgewogen werden.

## **D Stellungnahmeverfahren**

### **D-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 24. September 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-4 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V
- Feststellung der Betroffenheit der in Kapitel D-4 genannten Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Halbsatz 2 SGB V
- 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 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 24. September 2015 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 25. September 2015 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

### **D-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-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen**

<b>Stellungnahmeberechtigte</b>	<b>Eingang der schriftlichen Stellungnahme</b>	<b>Bemerkungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bundesärztekammer</li> </ul>	23.10.2015	Verzicht auf mündliche Stellungnahme
<ul style="list-style-type: none"> <li>Strahlenschutzkommission</li> </ul>		Verzicht auf Stellungnahme-recht
<b>Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)</li> </ul>		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben
<ul style="list-style-type: none"> <li>Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin - Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e.V. (DGG)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)</li> </ul>	22.10.2015	Teilnahme an der Anhörung
<ul style="list-style-type: none"> <li>Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)</li> </ul>	21.10.2015	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Deutsche Röntgengesellschaft</li> </ul>	22.10.2015	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)</li> </ul>	22.10.2015	
<b>maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)</li> </ul>		Verzicht auf Stellungnahme-recht
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)</li> </ul>		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bundesverband Gesundheits-IT e.V.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)</li> </ul>		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahme	Bemerkungen
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)</li> </ul>		
<b>betroffene Medizinproduktehersteller</b>		
Acandis GmbH & Co. KG		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben
Phenox GmbH	23.10.2015	Teilnahme an der Anhörung
Stryker GmbH		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben

## D-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Neben dem nachgenannten Beschlussentwurf wurden den Stellungnehmern die Tragenden Gründe und die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 24.09.2015) übermittelt.

D-5.1 **Beschlussentwurf**

# Beschlussentwurf **Gemeinsamer Bundesausschuss**

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie des G-BA 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:

I. In §4 Absatz 2 wird nach Nummer [Y] folgende Nummer [Z] angefügt:

„[Z]. Implantation von Stents zur Behandlung von intrakraniellen Stenosen

Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit

GKV-SV, PatV	DKG
<ul style="list-style-type: none"> <li>einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingten Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erleiden.</li> </ul> <p>Das letzte Ereignis muss mindestens sieben Tage her sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingten Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erleiden.</li> </ul>

oder

- einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 % und angiographisch nachgewiesener schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit wiederholt und trotz intensiver medikamentöser Therapie auftritt

oder

- einem akuten Gefäßverschluss aufgrund einer hochgradigen intrakraniellen Stenose, bei denen alternative Therapiekonzepte nicht in Betracht kommen oder versagen.“

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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## D-6 Schriftliche Stellungnahmen

### D-6.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer



**Bundesärztekammer**  
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Bundesärztekammer · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Frau Martina Sommer  
Wegelystr. 8  
10623 Berlin

Berlin, 23.10.2015

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 über eine Änderung der Richtlinie Methoden  
Krankenhausbehandlung:  
Einsatz von Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen**  
*Ihr Schreiben vom 25.09.2015*

Sehr geehrte Frau Sommer,

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 Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen

Berlin, 23.10.2015

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

## Stellungnahme der Bundesärztekammer

**Hintergrund**

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 25.09.2015 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung – Einsatz von Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen – aufgefordert.

Die Befassung des G-BA mit dem Thema erfolgte im Rahmen seines gesetzlichen Auftrags gemäß § 137c Abs. 1 SGB V, Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin zu prüfen, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Der entsprechende Antrag zum Einsatz von Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen war im März 2013 durch den GKV-Spitzenverband gestellt worden.

Der G-BA sieht Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit des Einsatzes von Stents zur Behandlung von Patienten mit intrakraniellen arteriellen Stenosen – von bestimmten Ausnahmen abgesehen – als nicht gegeben an und erkennt auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Die Methode soll somit nach § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V ausgeschlossen werden.

Nicht betroffen von dem Ausschluss sollen Patientengruppen sein, die in den analysierten randomisierten und kontrollierten Studien nicht oder nicht im ausreichenden Maße abgebildet wurden, und es aufgrund von Ergebnissen aus Fallserien und Subgruppenanalysen nicht ausgeschlossen werden kann, dass bestimmte Patienten von der Behandlung mit Stents doch profitieren. Dabei handelt es sich laut tragenden Gründen um folgende Subgruppen:

1. Patienten mit einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingten Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erleiden.
2. Patienten mit einer intrakraniellen Stenose, einem Stenosegrad von mindestens 70 % und schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit wiederholt und trotz intensiver medikamentöser Therapie auftritt.
3. Patienten mit einem akuten Gefäßverschluss aufgrund einer hochgradigen intrakraniellen Stenose, bei denen alternative Therapiekonzepte nicht in Betracht kommen oder versagen.

Für die erste Subgruppe liegt ein dissenter Beschlussentwurf dahingehend vor, die unter 1. erfolgte Beschreibung um den Satz „*Das letzte Ereignis muss mindestens sieben Tage her sein.*“ zu ergänzen bzw. an dieser Stelle auf eine solche Ergänzung zu verzichten (und lediglich in den tragenden Gründen auf diese 7-Tage-Regelung einzugehen).

**Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:**

Die Bundesärztekammer begrüßt die Richtlinienänderung, nachdem für das intrakranielle Stenting keine Vorteile (sondern zusätzliche Nachteile durch periprozedurale Komplikationen) gegenüber einer intensivierten medikamentösen Therapie nachgewiesen wurden. Soweit der Bundesärztekammer bekannt ist, dürfte das intrakranielle Stenting seit Veröffentlichung der in den tragenden Gründen zitierten SAMMPRIS-Studie aus der klinischen

Stellungnahme der Bundesärztekammer

---

Routine nahezu vollständig verschwunden sein – zumindest an Zentren, die wissenschaftsnahe Patientenversorgung betreiben. Die Richtlinienänderung mit den formulierten drei Ausnahmen ist daher sinnvoll.

Zur Frage der Festlegung einer Latenz von 7 Tagen unmittelbar im Richtlinienentwurf ist anzumerken, dass dieses Zeitfenster zwar arbiträr gewählt ist, eine solche Festlegung aber sinnvoll sein kann, indem

- den Sicherheitserwägungen dieses (komplikationsbehafteten) Verfahrens Rechnung getragen wird,
- der Druck auf die klinische Versorgung reduziert wird, da nicht gefordert werden kann, bei diesen Patienten z. B. schon nach 3 Tagen erneut interveniert zu haben,
- frühzeitigere Maßnahmen als Einzelfallentscheidung i. S. einer Akutintervention bei erneuten Ereignissen dennoch nicht ausgeschlossen werden.

Andererseits belässt ein Verzicht auf die Festschreibung der 7-Tage-Regelung im Richtlinienentwurf

- den behandelnden Ärzten mehr Spielraum bei der Risikostratifizierung,
- schützt möglicherweise den Patienten, der innerhalb der geforderten Wartezeit einen weiteren Schlaganfall erleidet, der seinerseits das Einblutungsrisiko einer dann nachfolgenden Therapie erhöht, und
- engt die Entscheidung nicht vollständig ein, wenn ein Patient unter medikamentöser Therapie das qualifizierende Ereignis erfährt.

Vor dem Hintergrund der ohnehin schon hohen Regelungsdichte und zur Vermeidung von Überreglementierung ärztlichen Handelns empfiehlt die Bundesärztekammer, von der Festlegung der 7-Tage-Regelung direkt im Richtlinienentwurf abzusehen und der Variante der Beschreibung in den tragenden Gründen zu folgen.

Berlin, 23.10.2015



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

## D-6.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)



**Geschäftsstelle**

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e.V.  
Ernst-Reuter-Platz 10 10587 Berlin  
Telefon: +49 (0) 30 916070-70  
Fax: +49 (0) 30 916070-22  
E-Mail: [dgnr@neuroradiologie.de](mailto:dgnr@neuroradiologie.de)  
Internet: [www.neuroradiologie.de](http://www.neuroradiologie.de)

Berlin, 21.10.2015

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen**

*W. Kurre (Stuttgart), A. Berlis (Augsburg), C. Groden (Mannheim), J. Fiehler (Hamburg)*

Grundlage der Stellungnahme sind die nachfolgend genannten und seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Verfügung gestellten Dokumente:

- 1) Beschlussentwurf (undatiert)
- 2) Tragende Gründe (Stand 24.9.2015)
- 3) Zusammenfassende Dokumentation (Stand 10.9.2015)

Die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie fasst die „Tragenden Gründe“ und die „Zusammenfassende Dokumentation“ als mitgeltende Dokumente und Ausführungsbestimmung zum Beschlussentwurf auf.

Der Beschlussentwurf sieht einen Ausschluss der intrakraniellen Stent-Implantation für die Behandlung intrakranieller Stenosen aus dem Katalog der durch die GKV zu erbringenden Leistungen vor. Es werden bestimmte Konstellationen definiert, für die dieser Ausschluss nicht zur Anwendung kommen soll. Dem Beschlussentwurf ist zu entnehmen, dass bezüglich der Formulierung einiger Ausnahmeregelungen ein Dissens zwischen GKV-SV/PatV einerseits und DKG andererseits besteht. Nachfolgend nimmt die DGNR zu den vorgeschlagenen Ausnahmeregelungen und dem bestehenden Dissens wie folgt Stellung:

1. Vollkommen unberücksichtigt bleibt in den Ausnahmeregelungen eine klinische Konstellation, in der die Behandlung einer intrakraniellen Stenose durch Stent-PTA erforderlich ist, um eine andere endovaskuläre Therapie zu ermöglichen. Ein konkretes Beispiel hierfür wäre die geplante Behandlung eines rupturierten oder rupturgefährdeten Aneurysmas der A. basilaris bei gleichzeitig bestehender hochgradiger Stenose in der als Zugang geeigneten Vertebralarterie im intrakraniellen Gefäßabschnitt. In einem solchen Kontext wäre sogar die Behandlung einer asymptomatischen intrakraniellen Stenose aus medizinischer Sicht erforderlich.
2. Die Ausnahmeregelungen beziehen sich ausschließlich auf Patienten mit einem Stenosegrad >70%. Damit wird Patienten mit einem Stenosegrad ≤70% und

1

wiederkehrenden Symptomen unter medikamentöser Therapie der Zugang zu dieser dann einzig noch zur Verfügung stehenden Behandlungsoption verwehrt. Nach den Erfahrungen der WASID Studie ist bei 50-70%igen Stenosen mit einem Schlaganfallrezidiv-Risiko um 8% innerhalb des ersten Jahres zu rechnen<sup>1</sup>. Das Schlaganfallrezidiv-Risiko unter intensivierter medikamentöser Behandlung in dieser Patientengruppe ist nicht bekannt, da in SAMMPRIS keine Patienten mit einem Stenosegrad <70% randomisiert wurden. Bei Stenosen von >70% hat sich das angenommene 1-Jahres-Rezidivrisiko durch die Intensivierung der medikamentösen Behandlung von ca. 20% auf 12,6% reduziert. Geht man annäherungsweise bei Patienten mit 50-70%igen Stenosen von der gleichen Risikoreduktion aus, dann wären immerhin noch ca. 5% aller Patienten von einem erneuten Schlaganfall trotz konservativer Therapiemaßnahmen betroffen. Rezidivierende zerebrale Ischämien bei Patienten mit <70%igen Stenosen nach intensivierter medikamentöser Therapie und nach Ausschluss konkurrierender Schlaganfallursachen sollten daher in die Ausnahmeregelung mit aufgenommen werden.

3. Es wird formuliert, dass die Ausnahmeregelung dann greift, wenn es bei einer >70%igen Stenose zu einem stenosebedingten **Infarkt** gekommen ist und trotz intensiver medikamentöser Therapie mindestens ein weiterer **Infarkt** auftritt. In den „Tragenden Gründen“ unter 2.3.1 ist eine Definition der American Heart Association (AHA) zum Hirninfarkt angefügt ohne dass klargestellt wird, ob diese Definition auch in Bezug auf die Beschlussvorlage gelten soll. Die DGNR geht nachfolgend davon aus, dass dies so beabsichtigt war. Die AHA definiert einen Hirninfarkt als einen Untergang von Hirnzellen verursacht durch eine Ischämie verbunden mit einem eindeutigen Nachweis mittels MRT oder CCT. Diese Definition verwehrt vielen Patienten den Zugang zu der Behandlung, für die sie gemäß Beschlussvorlage eigentlich intendiert war bzw. aus Sicht der DGNR medizinisch sinnvoll ist:
  - Kleine Infarkte der Großhirnhemisphären und Infarkte der hinteren Strombahn können dem Nachweis in der Computertomografie entgehen. Die Untersuchung mittels MRT ist nicht ausnahmslos bei allen Patienten möglich (z.B. Herzschrittmacher als Kontraindikation). Es ist also denkbar, dass es klinisch eindeutig zu einem Rezidiv-Infarkt kommt, der bildgebende Nachweis als Behandlungsvoraussetzung wegen einer MRT-Kontraindikation aber nicht erbracht werden kann.
  - Gemäß der Definition ist es nicht vorgesehen, dass ein Patient, der klinisch primär durch eine TIA im Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie ohne bildgebenden Nachweis eines Infarktes symptomatisch war und nachfolgend trotz einer intensivierten medikamentösen Therapie einen Infarkt mit bildgebendem Nachweis erleidet, eine Stentbehandlung erhalten darf. Es ist medizinisch nicht sinnvoll, nach einem unter intensivierter medikamentöser Therapie aufgetretenem Infarkt ein erneutes, drittes Ereignis abzuwarten.

- Über das nachfolgende Schlaganfallrisiko von Patienten, die als Erstereignis einen Infarkt und als Zweitereignis eine TIA oder eine zweimalige TIA als ischämisches Ereignis hatten, existieren keine Subgruppenanalysen aus größeren Studien. Faktisch ist aber auch eine vorübergehende Durchblutungsstörung, die sich nicht in einem bildmorphologischen Parenchym-Schaden manifestiert, als zerebrale Ischämie und damit als Vorbote eines Schlaganfalles anzusehen.

Die Fokussierung auf den bildmorphologischen Nachweis eines Infarktes ist wegen ihrer Reproduzierbarkeit und Objektivierbarkeit nachvollziehbar. Eine Außerachtlassung klinischer Symptome ist aber aus den o.g. Gründen medizinisch nicht vertretbar. Die DGNR schlägt daher vor, dass auch eine klar auf das Stromgebiet der stenosierten Arterie bezogene TIA als qualifizierendes Ereignis gilt. Diese TIA sollte durch einen Fachneurologen, der die Stentbehandlung nicht selbst durchführt, als solche festgestellt und dokumentiert werden. Bei Patienten mit Kontraindikationen für ein MRT, die klinisch die Kriterien eines Infarktes erfüllen, muss das Ereignis als Infarkt gewertet werden, auch wenn es sich dem Nachweis in der Computertomografie entzieht.

4. Der GKV fordert ein Intervall von sieben Tagen zwischen Ischämie und endovaskulärer Behandlung. Weder die Dauer noch der Nutzen eines Intervalls sind wissenschaftlich zweifelsfrei belegt. Der Beobachtung eines erhöhten Eingriffsrisikos innerhalb der ersten Woche nach einem Schlaganfall ist das Risiko eines Schlaganfallrezidivs innerhalb dieses Wartezeitraumes gegenüberzustellen<sup>1)</sup>. Die Festschreibung einer Wartezeit von sieben Tagen ist daher medizinisch nicht nachvollziehbar. Die DGNR schlägt vor, dass die Entscheidung über den Zeitpunkt der Stentbehandlung im Konsens zwischen den verantwortlichen Fachdisziplinen (Neuroradiologie und Neurologie) getroffen wird. Wenn allerdings innerhalb der ersten sieben Tage ein erneutes, drittes ischämisches Ereignis (Infarkt oder TIA) auftritt, weist dies auf eine klinisch instabile Situation hin verbunden mit der Notwendigkeit einer zeitnahen, endovaskulären Therapie. Dies sollte zur Klarstellung direkt in dem Beschlussentwurf und nicht nur in den „Tragenden Gründen“ schriftlich niedergelegt werden.
5. Die Definition der „intensiven medikamentösen Therapie“, deren Versagen eine wesentliche Voraussetzung für die Anwendung der Ausnahmeregelungen ist, bleibt vage. Unter 2.3.1 und 2.3.2 der „Tragenden Gründe“ findet sich der Vermerk, dass eine optimale antithrombotische Therapie in Kombination mit Statinen und einer optimalen Blutdruckeinstellung als solche anzusehen sei. In der „Zusammenfassenden Dokumentation“ werden Leitlinien der AHA zitiert, die eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Aspirin und Clopidogrel in Kombination mit einer intensivierten Statintherapie und einer Blutdruckeinstellung mit einem

systolischen Zielwert  $<140$  mmHg benennen (B-3.3.5). Hierzu nimmt die DGNR wie folgt Stellung:

- SAMMPRIS und VISSIT deuten darauf hin, dass eine duale Thrombozytenfunktionshemmung bestehend aus ASS und Clopidogrel bei symptomatischen Stenosen in der Frühphase nach einer Ischämie Vorteile gegenüber einer Monotherapie hat. Die Kombinationstherapie ist in Deutschland weder als Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall noch als Begleitmedikation nach einer intrakraniellen Stentbehandlung zugelassen. Im Zuge dieser Methodenbewertung sollte auf eine zügige Änderung der Medikamentenzulassung hingewirkt werden, damit optimale und zugelassene Therapie deckungsgleich werden.
- Bei Patienten mit einer Indikation für eine Antikoagulation sollte die Behandlung mit einem Antikoagulans (bei klinischer Vertretbarkeit ggf. in Kombination mit einem Thrombozytenfunktionshemmer) als optimale Therapie gelten.
- Patienten mit Statinunverträglichkeit oder -kontraindikation müssen von der Voraussetzung einer vorangegangenen Behandlung mit Statinen ausgenommen werden.

Insgesamt kann die „optimale medikamentöse Therapie“ bedingt durch Komorbiditäten, Medikamentenresponse und -verträglichkeit und den sozialen Kontext des betroffenen Patienten stark variieren, so dass sie letztlich individuell festgelegt werden muss und der ärztlichen Therapiefreiheit und fachneurologischem Ermessen unterliegt.

6. Der Beschlussentwurf sieht weiterhin vor, dass Patienten mit einer Stenose  $>70\%$ , schlechter Kollateralversorgung und rezidivierenden klinischen Symptomen trotz „intensiver medikamentöser Therapie“ von dem Ausschluss unberührt bleiben. Die DGNR vertritt den Standpunkt, dass hämodynamisch relevante Stenosen bei angiographisch besonders schlechten Kollateralen und hämodynamischem Infarktmuster primär durch Stent-Angioplastie behandelt werden sollten ohne einen vorherigen medikamentösen Therapieversuch abzuwarten. Zu der Forderung nach einer klinischen Erprobung bei Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen und rezidierenden Symptomen nimmt die DGNR wie folgt Stellung:

Eine rein hämodynamische Infarkt-Ätiologie ist im Vergleich zu den übrigen Infarktstehungsmechanismen bei intrakraniellen Stenosen in der klinischen Praxis erfahrungsgemäß selten. Dies spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass Fachliteratur über diese Patientengruppe nur in sehr beschränktem Umfang zur Verfügung steht. Die seitens der GKV/PatV avisierte Studienzielgruppe mit rezidivierenden hämodynamischen Symptomen ohne erneuten Infarktnachweis unter ausgeschöpfter Medikation ist sehr eng definiert und im klinischen Alltag noch

seltener anzutreffen. Durch die Heterogenität der klinischen Symptome, Komorbiditäten und Risikoprofile bei diesen Patienten ist die Wahrscheinlichkeit eine ausreichend große und homogene Studienpopulation zu erreichen extrem gering. Zusätzlich handelt es sich nicht um eine klassische sekundärprophylaktische Intervention. Da die Patienten wiederkehrend gravierende, rezidivierende Symptome entwickeln (z.B. Paresen, Schwindel mit Stürzen, Sprachstörungen) ist die endovaskuläre Behandlung bei dieser Patientengruppe eher im Sinne einer Akutintervention ohne Behandlungsalternative zu klassifizieren. Aus den genannten Gründen unterstützt die DGNR das Ansinnen der GKV-SV/PatV einer Studie für dieses Patientenkollektiv **nicht**.

7. Darüber hinaus vertritt die DGNR den Standpunkt, dass die elektive Therapie einer symptomatischen intrakraniellen Stenose nur in Zentren mit Fachneurologischer und Interventionell Neuroradiologischer Expertise durchgeführt werden darf. Nur so kann von einer optimalen Indikationsstellung und einer bestmöglichen Durchführung des Eingriffes ausgegangen werden. Zusätzlich sollte auch der direkte Zugang zu einer Neurochirurgischen Versorgung gewährleistet sein, um auch hämorrhagische Komplikationen beherrschen zu können. Für die Qualifikation der Interventionellen Neuroradiologen steht das Zertifizierungssystem der DeGIR/DGNR-Stufe E und F zur Verfügung.

---

<sup>1</sup> Kasner S, Chimowitz M, Lynn M et al. (2006) Predictors of stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 113:555-563

<sup>11</sup> Thijs V, Albers G (2000) Symptomatic intracranial atherosclerosis: Outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 55:490-497

## D-6.3 Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG)



### Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasiver Therapie (DeGIR) zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Änderung der Richtlinie „Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen“

#### Grundlage der vorliegenden Stellungnahme:

- 1) G-BA-Beschlussentwurf (undatiert)
- 2) Tragende Gründe (Stand 24.9.2015)
- 3) Zusammenfassende Dokumentation (Stand 10.9.2015)

#### Analyse des Beschlussentwurfs und der mitgeltende Dokumente:

Der Beschlussentwurf sieht einen Ausschluss der intrakraniellen Stentimplantation für die Behandlung intrakranieller Stenosen aus dem Katalog der durch die GKV zu erbringenden Leistungen vor. Es werden bestimmte Konstellationen definiert, für die dieser Ausschluss nicht zur Anwendung kommen soll. Dem Beschlussentwurf ist zu entnehmen, dass bezüglich der Formulierung einiger Ausnahmeregelungen ein Dissens zwischen GKV-SV/PatV einerseits und DGK andererseits besteht.

#### Stellungnahme:

Die Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) und die Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR) nehmen zu den vorgeschlagenen Ausnahmeregelungen und dem bestehenden Dissens wie folgt Stellung:

1. Die Ausnahmeregelungen beziehen sich ausschließlich auf Patienten mit einem Stenosegrad  $>70\%$ . Damit wird Patienten mit einem Stenosegrad  $\leq 70\%$  und wiederkehrenden Symptomen unter medikamentöser Therapie der Zugang zu dieser dann einzig noch zur Verfügung stehenden Behandlungsoption verwehrt. Nach den Erfahrungen der WASID Studie ist bei 50-70%-igen Stenosen mit einem Schlaganfallrezidivrisiko um 8% innerhalb des ersten Jahres zu rechnen<sup>1</sup>. Das Schlaganfallrezidivrisiko unter intensiver medikamentöser Behandlung in dieser Patientengruppe ist nicht bekannt, da in SAMMPRIS keine Patienten mit einem Stenosegrad  $<70\%$  randomisiert wurden. Bei Stenosen von  $>70\%$  hat sich das angenommene 1-Jahres-Rezidivrisiko durch die Intensivierung der medikamentösen Behandlung von ca. 20% auf 12,6% reduziert. Geht man annäherungsweise bei Patienten mit 50-70%-igen Stenosen von der gleichen Risikoreduktion aus, dann wären immerhin noch ca. 5% aller Patienten von einem erneuten Schlaganfall trotz konservativer Therapiemaßnahmen betroffen. Rezidivierende zerebrale Ischämien bei Patienten mit  $<70\%$ -igen Stenosen nach intensiver medikamentöser Therapie und nach Ausschluss konkurrierender Schlaganfallursachen sollten daher in die Ausnahmeregelung mit aufgenommen werden.
2. Es wird formuliert, dass die Ausnahmeregelung dann greift, wenn es bei einer  $>70\%$ -igen Stenose zu einem stenosebedingten Infarkt gekommen ist und trotz intensiver medikamentöser Therapie mindestens ein weiterer Infarkt auftritt. In den „Tragenden Gründen“ unter 2.3.1 ist eine Definition der American Heart Association (AHA) zum Hirninfarkt angefügt, ohne dass klargestellt wird, ob diese Definition auch in Bezug auf die

<sup>1</sup> Kasner S, Chimowitz M, Lynn M et al. (2006) Predictors of stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. Circulation 113:555-563

Beschlussvorlage gelten soll. DRG und DeGIR gehen davon aus, dass dies so beabsichtigt war. Die AHA definiert einen Hirninfarkt als einen Untergang von Hirnzellen verursacht durch eine Ischämie verbunden mit einem eindeutigen Nachweis mittels MRT oder CCT. Diese Definition verwehrt vielen Patienten den Zugang zu der Behandlung für die sie gemäß Beschlussvorlage eigentlich intendiert war bzw. aus Sicht der DRG und DeGIR medizinisch sinnvoll ist:

- Kleine Infarkte der Großhirnhemisphären und Infarkte der hinteren Strombahn können dem Nachweis in der Computertomografie entgehen. Die Untersuchung mittels MRT ist nicht ausnahmslos bei allen Patienten möglich (z.B. Herzschrittmacher als Kontraindikation). Es ist also denkbar, dass es klinisch eindeutig zu einem Rezidivinfarkt kommt, der bildgebende Nachweis als Behandlungsvoraussetzung wegen einer MRT-Kontraindikation aber nicht erbracht werden kann.
- Gemäß der Definition ist es nicht vorgesehen, dass ein Patient, der klinisch primär durch eine TIA im Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie ohne bildgebenden Nachweis eines Infarktes symptomatisch war und nachfolgend trotz einer intensivierten medikamentösen Therapie einen Infarkt mit bildgebendem Nachweis erleidet, eine Stentbehandlung erhalten darf. Es ist medizinisch nicht sinnvoll nach einem unter intensiverer medikamentöser Therapie aufgetretenen Infarkt ein erneutes, drittes Ereignis abzuwarten.
- Über das nachfolgende Schlaganfallrisiko von Patienten, die als Erstereignis einen Infarkt und als Zweitereignis eine TIA oder eine zweimalige TIA als ischämisches Ereignis hatten, existieren keine Subgruppenanalysen aus größeren Studien. Faktisch ist aber auch eine vorübergehende Durchblutungsstörung, die sich nicht in einem bildmorphologischen Parenchymschaden manifestiert, als zerebrale Ischämie und damit als Vorbote eines Schlaganfalles anzusehen.

Die Fokussierung auf den bildmorphologischen Nachweis eines Infarktes ist wegen ihrer Reproduzierbarkeit und Objektivierbarkeit nachvollziehbar. Eine Außerachtlassung klinischer Symptome ist aber aus den o. g. Gründen medizinisch nicht vertretbar. DRG und DeGIR schlagen daher vor, dass auch eine klar auf das Stromgebiet der stenosierten Arterie bezogene TIA als qualifizierendes Ereignis gilt. Diese TIA sollte durch einen Fachneurologen, der die Stentbehandlung nicht selbst durchführt, als solche festgestellt und dokumentiert werden. Bei Patienten mit Kontraindikationen für ein MRT, die klinisch die Kriterien eines Infarktes erfüllen, muss das Ereignis als Infarkt gewertet werden, auch wenn es sich dem Nachweis in der Computertomografie entzieht.

3. Vollkommen unberücksichtigt bleibt in den Ausnahmeregelungen eine klinische Konstellation, in der die Behandlung einer intrakraniellen Stenose durch Stent PTA erforderlich ist, um eine andere endovaskuläre Therapie zu ermöglichen. Ein konkretes Beispiel hierfür wäre die geplante Behandlung eines rupturierten oder rupturgefährdeten Aneurysmas der A. basilaris bei gleichzeitig bestehender hochgradiger Stenose in der als Zugang geeigneten Vertebralarterie im intrakraniellen Gefäßabschnitt. In einem solchen Kontext wäre sogar die Behandlung einer asymptomatischen intrakraniellen Stenose aus medizinischer Sicht erforderlich.
4. Der GKV fordert ein Intervall von sieben Tagen zwischen Ischämie und endovaskulärer Behandlung. Weder die Dauer noch der Nutzen eines Intervalls sind wissenschaftlich zweifelsfrei belegt. Der Beobachtung eines erhöhten Eingriffsrisikos innerhalb der ersten Woche nach einem Schlaganfall ist das Risiko eines Schlaganfallrezidivs innerhalb dieses

Wartezeitraumes gegenüberzustellen<sup>2</sup>. Die Festschreibung einer Wartezeit von sieben Tagen ist daher medizinisch nicht nachvollziehbar. DRG und DeGIR schlagen vor, dass die Entscheidung über den Zeitpunkt der Stentbehandlung im Konsens zwischen den verantwortlichen Fachdisziplinen (Neuroradiologie und Neurologie) getroffen werden soll. Wenn allerdings innerhalb der ersten sieben Tage ein erneutes, drittes ischämisches Ereignis (Infarkt oder TIA) auftritt, weist dies auf eine klinisch instabile Situation hin mit der Notwendigkeit einer zeitnahen endovaskulären Therapie. Dies sollte zur Klarstellung direkt in dem Beschlussentwurf und nicht nur in den „Tragenden Gründen“ schriftlich niedergelegt werden.

5. Die Definition der „intensiven medikamentösen Therapie“, deren Versagen eine wesentliche Voraussetzung für die Anwendung der Ausnahmeregelungen ist, bleibt vage. Unter 2.3.1 und 2.3.2 der „Tragenden Gründe“ findet sich der Vermerk, dass eine optimale antithrombotische Therapie in Kombination mit Statinen und einer optimalen Blutdruckeinstellung als solche anzusehen sei. In der „Zusammenfassenden Dokumentation“ werden Leitlinien der AHA zitiert, die eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Aspirin und Clopidogrel in Kombination mit einer intensivierten Statintherapie und einer Blutdruckeinstellung mit einem systolischen Zielwert <140 mmHg benennen (B-3.3.5). Hierzu nehmen DRG und DeGIR wie folgt Stellung:

- SAMMPRIS und VISSIT deuten darauf hin, dass eine duale Thrombozytenfunktionshemmung bestehend aus ASS und Clopidogrel bei symptomatischen Stenosen in der Frühphase nach einer Ischämie Vorteile gegenüber einer Monotherapie hat. Die Kombinationstherapie ist in Deutschland weder als Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall noch als Begleitmedikation nach einer intrakraniellen Stentbehandlung zugelassen. Im Zuge dieser Methodenbewertung sollte auf eine zügige Änderung der Medikamentenzulassung hingewirkt werden, damit optimale und zugelassene Therapie deckungsgleich werden.
- Bei Patienten mit einer Indikation für eine Antikoagulation sollte die Behandlung mit einem Antikoagulans (bei klinischer Vertretbarkeit ggf. in Kombination mit einem Thrombozytenfunktionshemmer) als optimale Therapie gelten.
- Patienten mit Statinunverträglichkeit oder -kontraindikation müssen von der Voraussetzung einer vorangegangenen Behandlung mit Statinen ausgenommen werden.

Insgesamt kann die „optimale medikamentöse Therapie“ bedingt durch Komorbiditäten, Medikamentenresponse und -verträglichkeit und den sozialen Kontext des betroffenen Patienten stark variieren, so dass sie letztlich individuell festgelegt werden muss und der ärztlichen Therapiefreiheit und fachneurologischem Ermessen unterliegt.

6. Der Beschlussentwurf sieht weiterhin vor, dass Patienten mit einer Stenose >70% und schlechter Kollateralversorgung sowie rezidivierenden klinischen Symptomen trotz „intensiver medikamentöser Therapie“ von dem Ausschluss unberührt bleiben. In dieser Sache vertreten wir den Standpunkt, dass hämodynamisch relevante Stenosen bei angiographisch besonders schlechten Kollateralen und hämodynamischem Infarktmuster primär durch Stent-Angioplastie behandelt werden sollten, ohne einen vorherigen medikamentösen Therapieversuch abzuwarten. Zu der Forderung nach einer klinischen Erprobung bei Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen und rezidivierenden

<sup>2</sup> Thijs V, Albers G (2000) Symptomatic intracranial atherosclerosis: Outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 55:490-497

Symptomen nehmen DRG und DeGIR wie folgt Stellung: Eine rein hämodynamische Infarktätiologie ist im Vergleich zu den übrigen Infarktstehungsmechanismen bei intrakraniellen Stenosen in der klinischen Praxis erfahrungsgemäß selten. Dies spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass Fachliteratur über diese Patientengruppe nur in sehr beschränktem Umfang zur Verfügung steht. Die seitens der GKV/PatV avisierte Studienzielgruppe mit rezidivierenden hämodynamischen Symptomen ohne erneuten Infarktnachweis unter ausgeschöpfter Medikation ist sehr eng definiert und im klinischen Alltag noch seltener anzutreffen. Durch die Heterogenität der klinischen Symptome, Komorbiditäten und Risikoprofile bei diesen Patienten ist die Wahrscheinlichkeit, eine ausreichend große und homogene Studienpopulation zu erreichen, extrem gering. Zusätzlich handelt es sich nicht um eine klassische sekundärprophylaktische Intervention. Da die Patienten wiederkehrend gravierende, rezidivierende Symptome entwickeln (z.B. Paresen, Schwindel mit Stürzen, Sprachstörungen) ist die endovaskuläre Behandlung bei dieser Patientengruppe eher im Sinne einer Akutintervention ohne Behandlungsalternative zu klassifizieren.

Aus den genannten Gründen unterstützen DRG und DeGIR das Ansinnen der GKV-SV/PatV einer Studie für dieses Patientenkollektiv nicht.

7. Darüber hinaus vertreten wir den Standpunkt, dass die elektive Therapie einer symptomatischen intrakraniellen Stenose nur in Zentren mit Fachneurologischer und Interventionell Neuroradiologischer Expertise durchgeführt werden darf. Nur so kann von einer optimalen Indikationsstellung und einer bestmöglichen Durchführung des Eingriffes ausgegangen werden. Ferner sollte der direkte Zugang zu einer Neurochirurgischen Versorgung gewährleistet sein, um auch hämorrhagische Komplikationen beherrschen zu können. Für die Qualifizierung Interventioneller Neuroradiologen steht das Stufe-2-Zertifizierungssystem von DeGIR und DGNR zur Verfügung entsprechend der Module E (Gefäßöffnende Neuro-Interventionen) und F (Neurovaskuläre Embolisationen).

Gern stehen wir für die Erörterung unserer Standpunkte in einem persönlichen Gespräch zur Verfügung.

Berlin, den 22.10.2015



Prof. Dr. med. Dierk Vorwerk  
Präsident der DRG



Prof. Dr. med. Arno Bücker  
Vorsitzender der DeGIR

## D-6.4 Stellungnahme der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

### **Stellungnahme der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen**

J. Röther, G. Hamann, M. Grond, M. Dichgans

Grundlage der Stellungnahme sind die nachfolgend genannten und seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Verfügung gestellten Dokumente:

- 1) Beschlussentwurf (undatiert)
- 2) Tragende Gründe (Stand 24.9.2015)
- 3) Zusammenfassende Dokumentation (Stand 10.9.2015)

DSG und DGN hegen Bedenken gegen den Beschlussentwurf des G-BA, der vorsieht, die intrakranielle Stentimplantation für die Behandlung intrakranieller Stenosen aus dem Katalog der durch die GKV zu erbringenden Leistungen zu streichen. Die der Streichung der Stentimplantation zugrunde liegenden Argumente sind nicht nachvollziehbar und entbehren weitgehend einer wissenschaftlichen Grundlage.

DSG und DGN nehmen zu der Streichung der Stentimplantation und den vorgeschlagenen Ausnahmeregelungen wie folgt Stellung:

1. Die intrakranielle Stentimplantation für die Behandlung intrakranieller Stenosen ist eine seltene Indikation im Falle eines Schlaganfall oder TIA Rezidivs. Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen werden entsprechend den Ergebnissen der SAMMPRIS Studie nach „best medical treatment“ mit doppelter Thrombozytenfunktionshemmung, hochdosierten Statinen und Blutdrucknormalisierung behandelt. Bei wenigen Patienten kommt es trotz dieser Maßnahmen zu einem Schlaganfall oder TIA Rezidiv, so dass als ultima ratio nur eine intrakranielle Angioplastie mit Stentimplantation besteht.

Im Beschlussentwurf §4 Absatz 2 wird nach Nummer [Z] spezifiziert:  
„Implantation von Stents zur Behandlung von intrakraniellen Stenosen - Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingten Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erleiden. Das letzte Ereignis muss mindestens sieben Tage her sein.“

Es ist aus Sicht der DSG und DGN nicht ersichtlich, warum ein Patient, der trotz intensiver medikamentöser Therapie einen weiteren Infarkt erleidet, der Gefahr eines weiteren Rezidivinfarkts – möglicherweise fatal – durch die Klausel „Das letzte Ereignis muss mindestens sieben Tage her sein.“ ausgesetzt werden soll. Weder wissenschaftlich noch basierend auf der klinischen Erfahrung ist diese Einschränkung nachvollziehbar. Im Gegenteil wird bei dem klinischen Pendant der hochgradigen Karotisstenose empfohlen, diese so rasch wie möglich zu behandeln.

Auch ist nicht ersichtlich, warum für die Stentimplantation der Nachweis eines „weiteren Infarktes“ gefordert wird. Es ist wissenschaftlich unbestritten, dass eine TIA ebenso ernst wie ein Hirninfarkt genommen werden muss. Patienten mit hochgradigen, hämodynamisch relevanten, intrakraniellen Stenosen haben

typischerweise rezidivierende TIAs, ohne dass im DWI-MRT ein Untergang von Hirnzellen (im Sinne der zugrunde gelegte Definition des Hirninfarkts der AHA von 2013) nachweisbar sein muss. Diese TIAs sind ein Hinweis auf einen drohenden schweren Hirninfarkt, und es wäre gerade zu unethisch, diese nicht ernst zu nehmen und den endgültigen Schlaganfall abzuwarten anstatt eine Stentimplantation vorzunehmen.

Dass die FDA sich auf ein einzuhaltendes Intervall von sieben Tagen festlegt, bedeutet weder, dass diese Argumentation richtig ist, noch dass ihr unreflektiert Folge zu leisten ist. Das Argument, dass „das letzte Ereignis mindestens sieben Tage her ist und der Patient sich davon erholt hat“ ist wissenschaftlich nicht begründet. Vielmehr ist die Wahrscheinlichkeit, dass nach sieben Tagen ein relevanter Hirninfarkt entstanden ist und daher das Risiko einer Einblutung besteht, viel größer als bei einer frühen Stentimplantation in den ersten Tagen nach dem erneuten Symptombeginn. Die Autoren der DSG und DGN bezweifeln, dass Daten vorliegen, „nach denen die Häufigkeit von periprozeduralen ischämischen Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen umso höher liegt, je schneller die Stenteinlage nach dem qualifizierenden Infarkt erfolgt“.

Zwar wird die strikte Einhaltung einer Zeitgrenze von sieben Tagen im weiteren wieder eingeschränkt („Kommt es bereits Stunden oder wenige Tage nach dem qualifizierenden Infarkt zu erneuten und rezidivierenden Ischämien, so kann dies im Einzelfall eine akute Situation bedeuten, die vom Ausschluss aufgrund der Bestimmungen des § 2 Abs. 1a SGB V nicht betroffen ist.“), doch ist die Beschränkung auf rezidivierende Ischämien Stunden oder wenige Tage nach dem qualifizierenden Infarkt nicht nachvollziehbar, da auch nach Wochen und Monaten eine wie oben beschriebene Situation auftreten kann, die dann keinen Aufschub der Stentimplantation erlaubt.

2. DSG und DGN begrüßen den Beschlussentwurf, dass Patienten mit einer Stenose >70%, schlechter Kollateralversorgung und rezidivierenden klinischen Symptomen trotz „intensiver medikamentöser Therapie“ von dem Ausschluss unberührt bleiben. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass es in Einzelfällen erforderlich sein kann, eine sehr hochgradige, hämodynamisch relevante Stenose primär durch Stent-Angioplastie und -implantation zu behandeln. Mittels transkranieller Farbduplexsonographie und CT-Perfusion oder MR-Perfusion können Patienten identifiziert werden, die eine erschöpfte zerebrovaskuläre Reservekapazität aufweisen, so dass ein Hirninfarkt mit bleibenden neurologischen Defiziten droht, die durch eine Stentbehandlung vermieden werden könnte. Solche Fälle müssen im Beschlussentwurf berücksichtigt werden.
3. Die Forderung, bei Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen eine Studie zu initiieren, ist unrealistisch, da rein hämodynamisch bedingte Infarkte extrem selten sind. Noch dazu ist die seitens der GKV/PatV definierte Studienpopulation mit rezidivierenden hämodynamischen Symptomen ohne erneuten Infarktnachweis unter ausgeschöpfter Medikation so eng definiert, dass die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Studie noch weiter sinkt. Da es unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen und hierdurch bedingte rezidivierende Symptome auf „best medical

therapy“ ansprechen, ist bei dieser kleinen Patientengruppe in der Regel die endovaskuläre Akutintervention indiziert.

4. Abschließend weisen DSG und DGN darauf hin, dass es sich bei der Behandlung intrakranieller Stenosen um hochkomplexe Eingriffe handelt, die nur in Zentren mit entsprechender neurologischer, neurointensivmedizinischer und insbesondere interventionell neuroradiologischer Expertise durchgeführt werden dürfen, die über Erfahrung mit der intrakraniellen Stentbehandlung verfügen.

Prof. Dr. med. J. Röther  
Prof. Dr. med. G. Hamann  
Prof. Dr. med. M. Dichgans  
für die Deutsche  
Schlaganfall-Gesellschaft

Prof. Dr. M. Grond  
Prof. Dr. med. R. Gold  
für die Deutsche  
Gesellschaft für Neurologie

## D-6.5 Stellungnahme der Phenox GmbH

phenox GmbH | Lise-Meitner-Allee 31 | D-44801 Bochum

Korrespondenzadresse: holger.klemm@phenox.info

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin  
E-Mail: [intrakranielle.stenosen@g-ba.de](mailto:intrakranielle.stenosen@g-ba.de)

Bochum, 23. Oktober 2015

### Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen Stenosen

**Hier: Stellungnahme der phenox GmbH zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen.**

In Antwort auf Ihr Schreiben vom 25. September 2015 nimmt die phenox GmbH als Medizinproduktehersteller hiermit Stellung zum Beschlussentwurf, unter Berücksichtigung der beiden dazu gehörenden Dokumente „Tragende Gründe zum Beschlussentwurf“ und „Zusammenfassende Dokumentation“ (Stand 10.09.2015).

Gemäß dem Beschlussentwurf ist geplant, die Implantation von Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen aus dem Leistungskatalog der GKV auszuschließen.

Nur bei bestimmten Konstellationen soll ausnahmsweise die angesprochene Behandlungsalternative erbracht werden können. Nachfolgend nehmen wir zu diesen Konstellationen Stellung:

**Zu Punkt 1: Ausnahme bei „einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingtem Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erleiden. (Das letzte Ereignis muss mindestens sieben Tage her sein.)“**

Es wird begrüßt, dass für Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie versagt, die Implantation eines Stents erstattet wird. Allerdings beruht die Einschränkung auf einem Stenosegrad von mindestens 70 % auf dem Einschlusskriterium der Patientengruppe, die in der SAMMPRIS- und in der VISSIT-Studie betrachtet wurden. Diese Einschränkung schließt Patienten mit einem Stenosegrad von < 70 %, bei denen dennoch ein Handlungsbedarf besteht, aus. Das gleiche gilt für Punkt 2 (siehe unten). Im Rahmen der SAMMPRIS-Studie wurden Patienten mit Stenosegrad von <70% nicht betrachtet. Im Rahmen der WASID Studie wurde allerdings ein Einjahres-Schlaganfallrisiko von etwa 8% für Patienten mit Stenosegrad zwischen 50% und 70% ermittelt [1]. Wir bitten deshalb, auch dieser

phenox GmbH | Lise-Meitner-Allee 31 | D-44801 Bochum | Germany  
Tel. +49(0)234 36 919-0 | Fax +49(0)234 36 919-19 | [info@phenox.info](mailto:info@phenox.info) | [www.phenox.info](http://www.phenox.info)  
HR 10388 Registergericht Bochum | Steuernummer 35057251074 | USt-Id Nr. DE 814389033  
Volksbank Bochum Witten eG | IBAN DE20430601290124137500  
Deutsche Bank AG | IBAN DE61430700610070620000

BIC GENODEM1B0C  
BIC DEUTDEDE430

Patientengruppe nach medikamentöser Therapie den Zugang zur Stent-PTA als letzte Behandlungsoption zu ermöglichen.

Eine Implantation eines Stents wäre z.B. dann erforderlich, wenn sich trotz intensiver medikamentöser Behandlung eine intrakranielle Stenose rasch verschlimmert und ein stenosebedingter Infarkt in absehbarer Zeit zu erwarten ist. Wir bitten deshalb um Aufnahme eines zusätzlichen Punktes:

„Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit

- einer rasch progressiven intrakraniellen Stenose <70%, bei denen trotz intensiver medikamentöser Therapie ein stenosebedingter Infarkt in absehbarer Zeit zu erwarten ist.“

**Zu Punkt 2: Ausnahme bei „einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 % und angiographisch nachgewiesener schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit wiederholt und trotz intensiver medikamentöser Therapie auftritt“**

Es wird begrüßt, dass für Patienten, bei denen die Durchblutung eines Gehirnareals wegen schlechter Kollateralisierung gefährdet ist, die Implantation eines Stents erstatet wird.

Allerdings ist zu bedenken, dass bei hämodynamisch relevanten Stenosen im Allgemeinen nicht mit Besserung auf pharmakologischem Wege zu rechnen ist [2,3], und dass bei einer solchen Gefährdung der Durchblutung eines Gehirnareals dringender Handlungsbedarf besteht. Es ist also nicht vertretbar, den Ausgang einer medikamentösen Therapie abzuwarten, wenn eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit bereits vorliegt.

Wir bitten deshalb, den Punkt wie folgt zu ändern:

„Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit

- einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 % und angiographisch nachgewiesener schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit wiederholt und trotz intensiver medikamentöser Therapie auftritt“

**Zu Punkt 3: Ausnahme bei „einem akuten Gefäßverschluss aufgrund einer hochgradigen intrakraniellen Stenose, bei denen alternative Therapiekonzepte nicht in Betracht kommen oder versagen.“**

Die phenox GmbH stimmt diesem Punkt zu.

**Weitere Bedenken zu dem Beschlussentwurf**

a) Stents zur Ermöglichung einer anderen Behandlung

Es wird nicht berücksichtigt, dass der Einsatz eines Stents zur Ermöglichung einer weiteren Behandlung von Nöten sein könnte. Die Eröffnung des Gefäßes ermöglicht erst den Zugang zu Hirnarealen, die, zwar durch die Stenose nicht direkt betroffen, aber ansonsten durch andere Wege nicht erreicht werden. Somit wäre z.B. eine endovaskuläre Behandlung von auf anderem Weg nicht erreichbaren Aneurysmen ausgeschlossen.

b) Wirkung auf das Innovationsverhalten der Hersteller

Grundsätzlich wird sich dieser Beschluss negativ auf das Innovationsverhalten der Hersteller auswirken. Phenox rechnet insgesamt für Deutschland mit einem Gesamtmarkt von maximal 200 Fällen p.a., die nach dem vorgeschlagenen G-BA-Beschluss noch erstattet werden. Die starke Limitierung des Einsatzes der Stent-unterstützten Behandlung von intrakraniellen Stenosen würde dazu führen, dass diese Behandlungsalternative nicht verbessert wird.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist lediglich ein einziger für diesen Zweck zugelassener Stent verfügbar (Wingspan). Dieser Stent ist ein Produkt der ersten Generation ohne nachfolgende Modifikationen und hat sich in der SAMMPRIS-Studie als ungeeignet erwiesen. Neben den bekanntermaßen hohen Akutkomplikationsraten ist Wingspan mit einer inakzeptabel hohen Rezidivstenoserate behaftet. Als Medizinproduktehersteller sehen wir durchaus technische Möglichkeiten, Stents für die Anwendung bei intrakraniellen Stenosen zu optimieren. Die damit im Zusammenhang stehenden Entwicklungskosten übersteigen jedoch die Absatzmöglichkeiten. Letztlich resultiert eine Benachteiligung der betroffenen Patienten, die nicht von den potentiellen Verbesserungen profitieren können.

Darüber hinaus ist zu befürchten, dass bei dieser erheblichen weiteren Beschränkung der Erstattung für intrakranielle Stents der Hersteller des einzigen zugelassenen Produkts Wingspan den Markt ebenfalls verlässt und keine neuen Hersteller den Markt bedienen werden. Damit gäbe es für die Patienten, deren Behandlung nach dieser Beschlussvorlage noch erstattet werden würde, überhaupt keine zugelassene Behandlung mehr. Vor dieser Situation möchten wir ausdrücklich warnen.

**Zusammenfassung**

Die phenox GmbH schlägt folgende Änderungen an dem Beschlussentwurf vor:

1. Aufnahme eines zusätzlichen Punktes:

„Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit

- einer rasch progressiven intrakraniellen Stenose, bei denen trotz intensiver medikamentöser Therapie ein stenosebedingter Infarkt in absehbarer Zeit zu erwarten ist.“

2. Änderung von Punkt 2:

„Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit

- einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 % und angiographisch nachgewiesener schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit wiederholt und trotz intensiver medikamentöser Therapie auftritt“

Die phenox GmbH dankt für die Aufforderung zu dieser Stellungnahme und sieht Ihrer Bearbeitung mit Interesse entgegen.



Ralf Hannes, Geschäftsführer, phenox GmbH

**Referenzen**

- [1] Chimowitz MI et al. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 2005 Mar 31; 352(13): 1305-16
- [2] <http://www.dsg-info.de/nachrichten/stellungnahmen-der-dsg/421-nutzenbewertung-von-stents-zur-behandlung-symptomatischer-intrakranieller-stenosen.html>
- [3] Kurre et al., Treatment of Intracranial Atherosclerotic Stenoses, PanVascular Medicine 2014, pp 1-29

### D-6.6 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.

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
<p>1. Stellungnahme zur Regelung:</p> <p>Ausschluss: Implantation von Stents zur Behandlung von intrakraniellen Stenose.</p>	Bundesärztekammer	<p>1.1. Die Bundesärztekammer begrüßt die Richtlinienänderung, nachdem für das intrakranielle Stenting keine Vorteile (sondern zusätzliche Nachteile durch periprozedurale Komplikationen) gegenüber einer intensivierten medikamentösen Therapie nachgewiesen wurden. Soweit der Bundesärztekammer bekannt ist, dürfte das intrakranielle Stenting seit Veröffentlichung der in den tragenden Gründen zitierten SAMMPRIS-Studie aus der klinischen Routine nahezu vollständig verschwunden sein – zumindest an Zentren, die wissenschaftsnahe Patientenversorgung betreiben. Die Richtlinienänderung mit den formulierten drei Ausnahmen ist daher sinnvoll.</p>	Der gemeinsame Bundesausschuss nimmt dieses positive Votum der Bundesärztekammer zur Kenntnis.
<p>2. Stellungnahme zur Regelung:</p> <p>„Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %“</p>	Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) und Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie und	<p>2.1. Die Ausnahmeregelungen beziehen sich ausschließlich auf Patienten mit einem Stenosegrad &gt;70%. Damit wird Patienten mit einem Stenosegrad ≤70% und wiederkehrenden Symptomen unter medikamentöser Therapie der Zugang zu dieser dann einzig noch zur Verfügung stehenden Behandlungsoption verwehrt. Nach den Erfahrungen der WASID Studie ist bei 50-70%igen Stenosen mit einem Schlaganfallrezidiv-Risiko um 8%</p>	<p><u>GKV-SV/PatV:</u></p> <p>Der G-BA nimmt die Stellungnahmen zu diesem Aspekt zur Kenntnis. Aufgrund der Ergebnisse der angesprochenen WASID-Studie wurde für SAMMPRIS ein Stenosegrad von mindestens 70 % festgelegt, da angenommen wurde, dass diese eher von der Anwendung intrakranieller Stents profitieren. Bekanntermaßen wurde die Studie aus</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
	minimal-invasiver Therapie (DeGIR)	<p>innerhalb des ersten Jahres zur rechnen. Das Schlaganfallrezidiv-Risiko unter intensivierter medikamentöser Behandlung in dieser Patientengruppe ist nicht bekannt, da in SAMMPRIS keine Patienten mit einem Stenosegrad &lt;70% randomisiert wurden. Bei Stenosen von &gt;70% hat sich das angenommene 1-Jahres-Rezidivrisiko durch die Intensivierung der medikamentösen Behandlung von ca. 20% auf 12,6% reduziert. Geht man annäherungsweise bei Patienten mit 50-70%igen Stenosen von der gleichen Risikoreduktion aus, dann wären immerhin noch ca. 5% aller Patienten von einem erneuten Schlaganfall trotz konservativer Therapiemaßnahmen betroffen. Rezidivierende zerebrale Ischämien bei Patienten mit &lt;70%igen Stenosen nach intensivierter medikamentöser Therapie und nach Ausschluss konkurrierender Schlaganfallursachen sollten daher in die Ausnahmeregelung mit aufgenommen werden.</p>	<p>Sicherheitsgründen abgebrochen und angesichts der Ergebnisse (z.B. auch bei weiterer Subdifferenzierung des Stenosegrades: 70 – 80%, &gt; 80%: Waters et al. 2016, Stroke) ist es dem G-BA nicht verständlich, warum bei Patienten mit geringeren Stenosegraden vom Stenting überhaupt profitieren sollten oder wie das Schadenspotential der Methode (VISSIT: NNH: 3) in diesen Fällen den Einsatz in einer elektiven Situation bei genannter Rezidivwahrscheinlichkeit begründet. Es werden seitens der Stellungnehmer keine Daten zur Verfügung gestellt, die entsprechende Anhaltspunkte geben würden. Auch ist dem G-BA nicht verständlich bzw. liegen ihm keine Daten vor, warum bei einer „rasch progressiven Stenose &lt; 70% ein stenosebedingter Infarkt in absehbarer Zeit zu erwarten und ein Nutzen der Stentimplantation bei bekanntem Schadenspotential zu erwarten ist.“ Die Implantation eines Stents in einer klinischen Situation, die nach § 2 Abs. 1a SGB V (Tragende Gründe, Exkurs, Seite 7) als akut einzuordnen ist, wird von diesen Erwägungen nicht berührt. Aus diesem Grund ergibt sich aus Sicht des G-BA kein Änderungsbedarf.</p> <p><u>DKG/KBV:</u></p> <p>Aufgrund der erhöhten Zahl periprozeduraler ischämischer und</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
			<p>hämorrhagischer Schlaganfälle durch Stentanlage, die in der SAMMPRIS-Studie gezeigt worden ist, sollte die Indikation zur Stentanlage sorgfältig abgewogen werden. Patienten mit Stenosen von bis 70% sind bekanntermaßen nicht in die SAMMPRIS-Studie eingeschlossen worden. Geht man aber von der Annahme des Stellungnehmenden aus, dass bei 50-70%-igen Stenosen immer noch ein Reinfarkt-Risiko von 5% trotz intensiver medikamentöser Therapie besteht, bleibt unklar, warum diese Patienten den bekannten Risiken, die in SAMMPRIS aufgezeigt worden sind (ischämische Infarkte 10.3% vs. 5.3%, hämorrhagische Infarkte 4.5% vs. 0% zuungunsten der Stentanlage), ausgesetzt werden sollten.</p> <p>Die Implantation eines Stents in einer klinischen Situation, die nach § 2 Abs. 1a SGB V (Tragende Gründe, Exkurs, Seite 7) als akut einzuordnen ist, wird von diesen Erwägungen nicht berührt.</p> <p>Aus diesem Grund ergibt sich aus Sicht des G-BA an diesem Punkt kein Änderungsbedarf.</p>
2. Stellungnahme zur Regelung: „Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten	Phenox GmbH	2.2. Es wird begrüßt, dass für Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie versagt, die Implantation eines Stents erstattet wird. Allerdings beruht die Einschränkung auf einem Stenosegrad	siehe Würdigung DGNR, DRG und DeGIR

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
<p>und Patientinnen mit einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %“</p>		<p>von mindestens 70 % auf das Einschlusskriterium der Patientengruppe, die in der SAMMPRIS- und in der VISSIT-Studie betrachtet wurden. Diese Einschränkung schließt Patienten mit einem Stenosegrad von &lt; 70 %, bei denen dennoch ein Handlungsbedarf besteht, aus. [...] Im Rahmen der SAMMPRIS-Studie wurden Patienten mit Stenosegrad von &lt;70% nicht betrachtet. Im Rahmen der WASID Studie wurde allerdings ein Einjahres-Schlaganfallrisiko von etwa 8% für Patienten mit Stenosegrad zwischen 50% und 70% ermittelt [1]. Wir bitten deshalb, auch dieser Patientengruppe nach medikamentöser Therapie den Zugang zur Stent-PTA als letzte Behandlungsoption zu ermöglichen.</p> <p>Eine Implantation eines Stents wäre z.B. dann erforderlich, wenn sich trotz intensiver medikamentöser Behandlung eine intrakranielle Stenose rasch verschlimmert und ein stenosebedingter Infarkt in absehbarer Zeit zu erwarten ist. Wir bitten deshalb um Aufnahme eines zusätzlichen Punktes:</p> <p>„Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einer rasch progressiven intrakraniellen Stenose &lt;70%, bei denen trotz intensiver medikamentöser Therapie ein stenosebedingter Infarkt in absehbarer Zeit zu erwarten ist.“</li> </ul>	

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
<p>3. Stellungnahme zur Regelung:</p> <p>Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingten Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erleiden.</li> </ul>	<p>DGNR, DRG und DeGIR</p>	<p>3.1. Es wird formuliert, dass die Ausnahmeregelung dann greift, wenn es bei einer &gt;70%igen Stenose zu einem stenosebedingten Infarkt gekommen ist und trotz intensiver medikamentöser Therapie mindestens ein weiterer Infarkt auftritt. In den "Tragenden Gründen" unter 2.3.1 ist eine Definition der American Heart Association (AHA) zum Hirninfarkt angefügt ohne dass klargestellt wird, ob diese Definition auch in Bezug auf die Beschlussvorlage gelten soll. Die DGNR, DRG und DeGIR gehen nachfolgend davon aus, dass dies so beabsichtigt war. Die AHA definiert einen Hirninfarkt als einen Untergang von Hirnzellen verursacht durch eine Ischämie verbunden mit einem eindeutigen Nachweis mittels MRT oder CCT. Diese Definition verwehrt vielen Patienten den Zugang zu der Behandlung, für die sie gemäß Beschlussvorlage eigentlich intendiert war bzw. aus Sicht der DGNR, DRG und DeGIR medizinisch sinnvoll ist:</p> <p>Kleine Infarkte der Großhirnhemisphären und Infarkte der hinteren Strombahn können dem Nachweis in der Computertomografie entgehen. Die Untersuchung mittels MRT ist nicht ausnahmslos bei allen Patienten möglich (z.B. Herzschrittmacher als Kontraindikation). Es ist also denkbar, dass es klinisch eindeutig zu einem Rezidiv-Infarkt kommt, der bildgebende</p>	<p>Der G-BA nimmt die Ausführungen der Stellungnehmenden zur Kenntnis. Um sicherzustellen, dass auch für Patienten, bei denen es zu einem klinisch gesicherten Schlaganfall gekommen ist, ohne dass dies in der Bildgebung nachgewiesen wurde, die Ausnahmeregelung der Richtlinie gilt, werden die entsprechenden Konkretisierungen in den Tragenden Gründen wie folgt eingefügt:</p> <p>In den Tragenden Gründen wird auf S. 5, Absatz 2, Zeile 4 folgender Satz angefügt (fett markiert):</p> <p>Gemäß der aktuellen Definition der American Heart Association von 2013 ist ein Hirninfarkt definiert als ein Untergang von Hirnzellen verursacht durch eine Ischämie, der mittels MRT oder CCT im Territorium der stenosierten Arterie bildmorphologisch eindeutig nachgewiesen wird. <b>Ein Hirninfarkt im Sinne der Richtlinie ist außerdem ein klinisch nachgewiesener Schlaganfall ohne ein entsprechendes Korrelat in der Bildgebung.</b></p> <p><u>GKV/PatV zusätzlich:</u></p> <p>Der G-BA wertet die vorliegende Literatur zu WASID und SAMMPRIS dahingehend, dass sich ausschließlich bei einem Infarkt als 1. qualifizierendem Ereignis (QE) das Risiko für eine</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
		<p>Nachweis als Behandlungsvoraussetzung wegen einer MRT-Kontraindikation aber nicht erbracht werden kann.</p> <p>Gemäß der Definition ist es nicht vorgesehen, dass ein Patient, der klinisch primär durch eine TIA im Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie ohne bildgebenden Nachweis eines Infarktes symptomatisch war und nachfolgend trotz einer intensivierten medikamentösen Therapie einen Infarkt mit bildgebendem Nachweis erleidet, eine Stentbehandlung erhalten darf. Es ist medizinisch nicht sinnvoll, nach einem unter intensivierter medikamentöser Therapie aufgetretenem Infarkt ein erneutes, drittes Ereignis abzuwarten.</p> <p>Über das nachfolgende Schlaganfallrisiko von Patienten, die als Erstereignis einen Infarkt und als Zweitereignis eine TIA oder eine zweimalige TIA als ischämisches Ereignis hatten, existieren keine Subgruppenanalysen aus größeren Studien. Faktisch ist aber auch eine vorübergehende Durchblutungsstörung, die sich nicht in einem bildmorphologischen Parenchym-Schaden manifestiert, als zerebrale Ischämie und damit als Vorbote eines Schlaganfalles anzusehen.</p> <p>Die Fokussierung auf den bildmorphologischen Nachweis eines Infarktes ist wegen ihrer</p>	<p>erneuten Schlaganfall nach Zweitischämie in den Bereich des Schadenspotentials der Methode bewegt (Chaturvedi et al. 2015; Stroke, Lutsep et al. 2015, Stroke; Waters et al. 2016, JAMA). Sind beide QE Schlaganfälle, ist das Risiko für einen erneuten SA höher als das Schadenspotential der Methode. Die retrospektive Analyse der SAMMPRIS-Daten hingegen konnte auch bei Gruppen mit hohem Risikoprofil keinen Nutzen der Methode ermitteln (Lutsep et al. 2015, Stroke).</p> <p>Die Gefahr für das Auftreten einer erneuten Ischämie nach TIA ist nach Datenlage dann höher, wenn eine Ischämie bildmorphologisch nachweisbar ist (Giles et al. 2011, Neurology; Dutta et al. 2015, Stroke). Im vorliegenden Beschlussentwurf werden Ischämien mit bildgebendem Korrelat entsprechend der aktuellen Definition der American Heart Association von 2013 als Infarkt bezeichnet. Dies trifft somit auch auf TIA mit klinischem Nachweis einer mit der Symptomatik korrespondierenden Ischämie in der Bildgebung zu. Die Ergebnisse der in der mündlichen SN und oben genannten Studie (Makin et al. 2015) beziehen sich auf klinisch nicht behindernde Schlaganfälle und nicht auf TIA als QE (Siehe hierzu z.B. Dutta et al. 2015, Stroke; Giles et al. 2011, Neurology; Castle et al. 2010, Stroke).</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
		<p>Reproduzierbarkeit und Objektivierbarkeit nachvollziehbar. Eine Außerachtlassung klinischer Symptome ist aber aus den o.g. Gründen medizinisch nicht vertretbar. Die DGNR, DRG und DeGIR schlagen daher vor, dass auch eine klar auf das Stromgebiet der stenosierte Arterie bezogene TIA als qualifizierendes Ereignis gilt. Diese TIA sollte durch einen Fachneurologen, der die Stentbehandlung nicht selbst durchführt, als solche festgestellt und dokumentiert werden. Bei Patienten mit Kontraindikationen für ein MRT, die klinisch die Kriterien eines Infarktes erfüllen, muss das Ereignis als Infarkt gewertet werden, auch wenn es sich dem Nachweis in der Computertomografie entzieht.</p>	<p>Die Analyse der SAMMPRIS-Daten zeigte ein höheres Risiko für das erneute Auftreten eines Schlaganfalls nach Schlaganfall als QE, verglichen mit einer TIA als QE, insbesondere dann, wenn sich bereits ein alter Infarkt im Territorium der stenosierte Arterie in der Bildgebung darstellte.</p> <p>Nach Einschätzung des G-BA ist die Datenlage nicht mit der Einschätzung vereinbar, dass TIA und Schlaganfall im Hinblick auf das Rezidivrisiko für einen Schlaganfall als gleichwertig zu betrachten sind. Auch schätzt er die Datenlage als nicht ausreichend an, um das in prospektiven Studien dokumentierte Schadenspotential der Methode bei Patienten mit einer TIA ohne bildgebenden Nachweis einer Ischämie außerhalb einer Erprobung gem. § 137 SGB V zu rechtfertigen. Abschließend gibt der G-BA Studienergebnisse zu bedenken, die 1. auf eine höhere Rate von periprozeduralen Ereignissen bei Patienten hindeuten, bei denen ein Stent außerhalb einer klinischen Studie implantiert wurde (Siddiq et al. 2013, Stroke) und 2. auf eine deutliche Risikominderung bei Patienten hinweisen, die konservativ in einem Fachzentrum behandelt werden (Chiu et al. 2015, Neurology).</p> <p><u>DKG/KBV zusätzlich:</u></p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
			<p>Der G-BA hat sich mit der Frage befasst, ob in dieser Ausnahmekonstellation neben einem Infarkt auch die transitorisch ischämische Attacke (TIA) als mögliches qualifizierendes Ereignis definiert werden soll. Nach Gesamtabwägung der vorliegenden Erkenntnisse und Aspekte, ist der G-BA zu der Entscheidung gelangt, die TIA nicht als qualifizierendes Ereignis zu definieren. Sollten sich zu diesem Indikationsfeld zukünftig neue Erkenntnisse ergeben, behält sich der G-BA eine erneute, zeitnahe Befassung zu der Indikation TIA vor.</p>
<p>3. Stellungnahme zur Regelung:</p> <p>Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingten Infarkt trotz nachfolgender intensiver</li> </ul>	<p>Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)</p>	<p>3.2. Auch ist nicht ersichtlich, warum für die Stentimplantation der Nachweis eines „weiteren Infarktes“ gefordert wird. Es ist wissenschaftlich unbestritten, dass eine TIA ebenso ernst wie ein Hirninfarkt genommen werden muss. Patienten mit hochgradigen, hämodynamisch relevanten, intrakraniellen Stenosen haben typischerweise rezidivierende TIAs, ohne dass im DWI-MRT ein Untergang von Hirnzellen (im Sinne der zugrunde gelegte Definition des Hirninfarkts der AHA von 2013) nachweisbar sein muss. Diese TIAs sind ein Hinweis auf einen drohenden schweren Hirninfarkt, und es wäre gerade zu unethisch, diese nicht ernst zu nehmen und den endgültigen Schlaganfall</p>	<p><u>GKV-SV/PatV:</u></p> <p>Nach Nutzenbewertung des G-BA zeigt die Datenlage, dass die ausschließlich klinische Diagnose einer TIA mit einer hohen Fehlerrate verbunden ist. Die Gefahr für das Auftreten einer erneuten Ischämie nach TIA ist nach Datenlage dann höher, wenn eine Ischämie bildmorphologisch nachweisbar ist (siehe Würdigung GKV zu 3.). Periprozedurale Komplikationen nach Stentimplantation treten bei TIA als qualifizierendem Ereignis gleichhäufig (Derdeyn et al. 2013, Neurosurgery) oder für behindernde Komplikationen in einem Register häufiger (Kurre et al. 2010, Stroke) auf. Daher hält der G-BA es für nicht gerechtfertigt, die Stentimplantation bei Patienten mit einem Schlaganfall und</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
<p>medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erleiden.</p>		<p>abzuwarten anstatt eine Stentimplantation vorzunehmen.</p>	<p>einem nicht sicher als weitere Ischämie einzuordnenden Zweitereignis oder einer TIA ohne Parenchymnekrose durchzuführen. Es wurden keine Daten zur Verfügung gestellt, die eine Neubewertung des Sachverhalts erforderlich machen.</p> <p>Es ergibt sich daher keine Notwendigkeit zur Änderung des Beschlussentwurfes oder der Tragenden Gründe.</p> <p><u>DKG/KBV:</u> siehe Würdigung DGNR, DRG und DeGIR</p>
<p>4. Stellungnahme zur Regelung:</p> <p>Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingten Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser</li> </ul>	<p>DGNR, DRG und DeGIR</p>	<p>4.1. Der GKV fordert ein Intervall von sieben Tagen zwischen Ischämie und endovaskulärer Behandlung. Weder die Dauer noch der Nutzen eines Intervalls sind wissenschaftlich zweifelsfrei belegt. Der Beobachtung eines erhöhten Eingriffsrisikos innerhalb der ersten Woche nach einem Schlaganfall ist das Risiko eines Schlaganfallrezidivs innerhalb dieses Wartezeitraumes gegenüberzustellen. Die Festschreibung einer Wartezeit von sieben Tagen ist daher medizinisch nicht nachvollziehbar. Die DGNR, DRG und DeGIR schlagen vor, dass die Entscheidung über den Zeitpunkt der Stentbehandlung im Konsens zwischen den verantwortlichen Fachdisziplinen (Neuroradiologie und</p>	<p>Der G-BA weist darauf hin, dass die Einschätzung, ob eine klinische Situation als akut oder „klinisch instabil“ einzuschätzen ist, dem Behandler unterliegt.</p> <p>Diese klinische Konstellation deckt § 2 Abs. 1a SGB V ab. Die Stenteinlage ist in diesem Fall erstattungsfähig. In diesem Zusammenhang ist dem G-BA der letzte Satz der Stellungnahme von DGN und DSG zu Punkt 4. nicht verständlich.</p> <p>Der G-BA interpretiert Studien, die eine Abhängigkeit periprozeduraler Komplikationen vom zeitlichen Abstand zum qualifizierenden Ereignis untersuchen (Alexander et al. 2014 und 2015, J Neurointervent. Surg.; Alexander</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
<p>Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erleiden. <u>Das letzte Ereignis muss mindestens sieben Tage her sein.</u></p>		<p>Neurologie) getroffen wird. Wenn allerdings innerhalb der ersten sieben Tage ein erneutes, drittes ischämisches Ereignis (Infarkt oder TIA) auftritt, weist dies auf eine klinisch instabile Situation hin verbunden mit der Notwendigkeit einer zeitnahen, endovaskulären Therapie. Dies sollte zur Klarstellung direkt in dem Beschlussentwurf und nicht nur in den „Tragenden Gründen“ schriftlich niedergelegt werden.</p>	<p>et al. 2014, AJNR; Nahab et al. 2009, Neurology, weiter Rhode et al. 2013, Int. J. Stroke; Gupta et al. 2003, Neurology), dahingehend, dass hier ein inverser Zusammenhang innerhalb der ersten 14 Tage nach qualifizierendem Ereignis besteht. Diese Beobachtung wurde in der einzigen, unter diesem Gesichtspunkt ausgewerteten, prospektiven randomisierten Studie, der SAMMPRIS Studie, nicht gemacht. Der G-BA sieht auf der anderen Seite die prognostische Bedeutung zeitnah nach dem QE auftretender, rezidivierender Ischämien im Hinblick auf das Auftreten einer erneuten Ischämie. Der uneinheitlichen Datenlage trägt der G-BA Rechnung, indem er im BE festlegt, daß „ein ausreichend langer Abstand zwischen qualifizierendem Ereignis und Intervention liegen“ soll.</p> <p>Der G-BA weist ebenfalls auf die Möglichkeit der Einordnung einer Fallkonstellation nach § 2 Abs. 1a SGB V bei rezidivierenden, auf einen akuten Verlauf hinweisenden Ischämien in den Tagen nach dem qualifizierenden Ereignis hin. Beurteilt der behandelnde Arzt eine klinische Situation als instabil, so ist es dem Behandler zuzumuten, diese als solche zu begründen. Die Forderung, dass die Intervention in einem nicht als akut eingeschätzten Fall mit ausreichendem zeitlichem Abstand zum</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
			<p>letzten Ereignis durchgeführt werden soll, fordert den Behandler zu einer Nutzen/Risikoabwägung bei Stentimplantation in den ersten zwei Wochen nach ischämischem Ereignis auf.</p> <p><u>DKG/KBV:</u></p> <p>Die vom Stellungnehmer außerdem genannte klinische Konstellation (innerhalb der ersten sieben Tage ein erneutes, drittes ischämisches Ereignis) wird durch durch § 2 Abs. 1a SGB V abgedeckt, der in den TrgGr bereits näher erläutert wird. Die Stenteinlage ist in diesem Fall erstattungsfähig. Es sind diesbezüglich daher keine Änderungen im BE bzw. in den TrgGr vorzunehmen.</p>
<p>4. Stellungnahme zur Regelung:</p> <p>Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenose-</li> </ul>	<p>DSG und DGN</p>	<p>4.2. Es ist aus Sicht der DSG und DGN nicht ersichtlich, warum ein Patient, der trotz intensiver medikamentöser Therapie einen weiteren Infarkt erleidet, der Gefahr eines weiteren Rezidivinfarkts – möglicherweise fatal – durch die Klausel „Das letzte Ereignis muss mindestens sieben Tage her sein.“ ausgesetzt werden soll. Weder wissenschaftlich noch basierend auf der klinischen Erfahrung ist diese Einschränkung nachvollziehbar. Im Gegenteil wird bei dem klinischen Pendant der hochgradigen Karotisstenose</p>	<p>siehe 4.1</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
<p>bedingten Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erleiden. Das letzte Ereignis muss mindestens sieben Tage her sein.</p>		<p>empfohlen, diese so rasch wie möglich zu behandeln. [...]</p> <p>Dass die FDA sich auf ein einzuhaltendes Intervall von sieben Tagen festlegt, bedeutet weder, dass diese Argumentation richtig ist, noch dass ihr unreflektiert Folge zu leisten ist. Das Argument, dass „das letzte Ereignis mindestens sieben Tage her ist und der Patient sich davon erholt hat“ ist wissenschaftlich nicht begründet. Vielmehr ist die Wahrscheinlichkeit, dass nach sieben Tagen ein relevanter Hirninfarkt entstanden ist und daher das Risiko einer Einblutung besteht, viel größer als bei einer frühen Stentimplantation in den ersten Tagen nach dem erneuten Symptombeginn. Die Autoren der DSG und DGN bezweifeln, dass Daten vorliegen, „nach denen die Häufigkeit von periprozeduralen ischämischen Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen umso höher liegt, je schneller die Stenteinlage nach dem qualifizierenden Infarkt erfolgt“.</p> <p>Zwar wird die strikte Einhaltung einer Zeitgrenze von sieben Tagen im weiteren wieder eingeschränkt („Kommt es bereits Stunden oder wenige Tage nach dem qualifizierenden Infarkt zu erneuten und rezidivierenden Ischämien, so kann dies im Einzelfall eine akute Situation bedeuten, die vom Ausschluss aufgrund der Bestimmungen des § 2 Abs. 1a SGB V</p>	

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
		nicht betroffen ist.“), doch ist die Beschränkung auf rezidivierende Ischämien Stunden oder wenige Tage nach dem qualifizierenden Infarkt nicht nachvollziehbar, da auch nach Wochen und Monaten eine wie oben beschriebene Situation auftreten kann, die dann keinen Aufschub der Stentimplantation erlaubt.	
<p>4. Stellungnahme zur Regelung:</p> <p>Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingten Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erleiden. Das letzte Ereignis muss mindestens</li> </ul>	Bundesärztekammer	<p>4.3. Zur Frage der Festlegung einer Latenz von 7 Tagen unmittelbar im Richtlinienentwurf ist an-zu merken, dass dieses Zeitfenster zwar arbiträr gewählt ist, eine solche Festlegung aber sinnvoll sein kann, indem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• den Sicherheitserwägungen dieses (komplikationsbehafteten) Verfahrens Rechnung getragen wird,</li> <li>• der Druck auf die klinische Versorgung reduziert wird, da nicht gefordert werden kann, bei diesen Patienten z. B. schon nach 3 Tagen erneut interveniert zu haben,</li> <li>• frühzeitigere Maßnahmen als Einzelfallentscheidung i. S. einer Akutintervention bei erneuten Ereignissen dennoch nicht ausgeschlossen werden.</li> </ul> <p>Andererseits belässt ein Verzicht auf die Festschreibung der 7-Tage-Regelung im Richtlinienentwurf</p>	siehe 4.1

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
sieben Tage her sein.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• den behandelnden Ärzten mehr Spielraum bei der Risikostratifizierung,</li> <li>• schützt möglicherweise den Patienten, der innerhalb der geforderten Wartezeit einen weiteren Schlaganfall erleidet, der seinerseits das Einblutungsrisiko einer dann nach-folgenden Therapie erhöht, und</li> <li>• engt die Entscheidung nicht vollständig ein, wenn ein Patient unter medikamentöser Therapie das qualifizierende Ereignis erfährt.</li> </ul> <p>Vor dem Hintergrund der ohnehin schon hohen Regelungsdichte und zur Vermeidung von Überreglementierung ärztlichen Handelns empfiehlt die Bundesärztekammer, von der Festlegung der 7-Tage-Regelung direkt im Richtlinienentwurf abzugehen und der Variante der Beschreibung in den tragenden Gründen zu folgen.</p>	
5. Stellungnahme zur Konkretisierung: „Intensive medikamentöse Therapie“ (TrGr Kap. 2.3.1 und Kap. 2.3.2)	DGNR, DRG und DeGIR	5.1. Die Definition der „intensiven medikamentösen Therapie“, deren Versagen eine wesentliche Voraussetzung für die Anwendung der Ausnahmeregelungen ist, bleibt vage. Unter 2.3.1 und 2.3.2 der „Tragenden Gründe“ findet sich der Vermerk, dass eine optimale antithrombotische Therapie in Kombination mit Statinen und einer optimalen Blutdruckeinstellung als solche anzusehen sei. In der „Zusammenfassenden Dokumentation“	Der G-BA nimmt die Ausführungen der Stellungnehmenden zur Kenntnis. Änderungen des Zulassungsstatus von Arzneimitteln fallen nicht in den Regelungsbereich des G-BAs ergibt sich hieraus kein Änderungsbedarf.  Der Einwand des SN, patientenindividuelle Konstellationen in die Entscheidung einzubeziehen, ist nachvollziehbar, auch wenn medizinische Vorgehensweisen die genannten Aspekte

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
		<p>werden Leitlinien der AHA zitiert, die eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Aspirin und Clopidogrel in Kombination mit einer intensivierten Statintherapie und einer Blutdruckeinstellung mit einem systolischen Zielwert &lt;140 mm Hg benennen (B-3.3.5).</p> <p>Hierzu nehmen die DGNR, DRG und DeGIR wie folgt Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAMMPRIS und VISSIT deuten darauf hin, dass eine duale Thrombozytenfunktionshemmung bestehend aus ASS und Clopidogrel bei symptomatischen Stenosen in der Frühphase nach einer Ischämie Vorteile gegenüber einer Monotherapie hat. Die Kombinationstherapie ist in Deutschland weder als Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall noch als Begleitmedikation nach einer intrakraniellen Stentbehandlung zugelassen. Im Zuge dieser Methodenbewertung sollte auf eine zügige Änderung der Medikamentenzulassung hingewirkt werden, damit optimale und zugelassene Therapie deckungsgleich werden.</li> <li>• Bei Patienten mit einer Indikation für eine Antikoagulation sollte die Behandlung mit einem Antikoagulans (bei klinischer Vertretbarkeit ggf. in</li> </ul>	<p>immer berücksichtigen müssen. Zur Klarstellung werden die TrgGr, S. 6 wie folgt geändert:</p> <p>Intensive medikamentöse Therapie ist dabei eine auf den Pat. individuelle Konstellation ausgerichtete optimale antithrombotische Therapie in Kombination mit Statinen und einer optimierten Blutdruckeinstellung.</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
		<p>Kombination mit einem Thrombozytenfunktionshemmer) als optimale Therapie gelten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Statinunverträglichkeit oder -kontraindikation müssen von der Voraussetzung einer vorangegangenen Behandlung mit Statinen ausgenommen werden.</li> </ul> <p>Insgesamt kann die „optimale medikamentöse Therapie“ bedingt durch Komorbiditäten, Medikamentenresponse und -verträglichkeit und den sozialen Kontext des betroffenen Patienten stark variieren, so dass sie letztlich individuell festgelegt werden muss und der ärztlichen Therapiefreiheit und fachneurologischem Ermessen unterliegt.</p>	
<p>6. Stellungnahme zur Regelung:</p> <p>Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 % und angiographisch nachgewiesener</li> </ul>	<p>DGNR, DRG und DeGIR</p>	<p>6.1. Der Beschlussentwurf sieht weiterhin vor, dass Patienten mit einer Stenose &gt;70%, schlechter Kollateralversorgung und rezidivierenden klinischen Symptomen trotz „intensiver medikamentöser Therapie“ von dem Ausschluss unberührt bleiben. [...] hämodynamisch relevante Stenosen bei angiographisch besonders schlechten Kollateralen und hämodynamischem Infarktmuster primär durch Stent-Angioplastie behandelt werden sollten ohne einen vorherigen medikamentösen Therapieversuch abzuwarten. Zu der Forderung nach einer klinischen Erprobung bei Patienten mit</p>	<p><u>GKV-SV/PatV:</u></p> <p>Im Rahmen seiner Methodenbewertung hat der G-BA überprüft, welchen Nutzen die Implantation intrakranieller Stents bei <i>„Patienten mit einer intrakraniellen Stenose, einem Stenosegrad von mindestens 70% und schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit wiederholt und trotz intensiver medikamentöser Therapie auftritt“</i> hat. Hintergrund waren 1. die Forderung der Fachgesellschaften (BDNR, DGNR, DGN und DSG,</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
<p>schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit wiederholt und trotz intensiver medikamentöser Therapie auftritt.</p>		<p>hämodynamisch relevanten Stenosen und rezidierenden Symptomen nehmen die DGNR, DRG und DeGIR wie folgt Stellung:</p> <p>Eine rein hämodynamische Infarkt-Ätiologie ist im Vergleich zu den übrigen Infarktstehungsmechanismen bei intrakraniellen Stenosen in der klinischen Praxis erfahrungsgemäß selten. Dies spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass Fachliteratur über diese Patientengruppe nur in sehr beschränktem Umfang zur Verfügung steht. Die seitens der GKV/PatV avisierte Studienzielgruppe mit rezidivierenden hämodynamischen Symptomen ohne erneuten Infarktnachweis unter ausgeschöpfter Medikation ist sehr eng definiert und im klinischen Alltag noch seltener anzutreffen. Durch die Heterogenität der klinischen Symptome, Komorbiditäten und Risikoprofile bei diesen Patienten ist die Wahrscheinlichkeit eine ausreichend große und homogene Studienpopulation zu erreichen extrem gering. Zusätzlich handelt es sich nicht um eine klassische sekundärprophylaktische Intervention. Da die Patienten wiederkehrend gravierende, rezidivierende Symptome entwickeln (z.B. Paresen, Schwindel mit Stürzen, Sprachstörungen) ist die endovaskuläre Behandlung bei dieser Patientengruppe eher im Sinne einer Akutintervention ohne Behandlungsalternative zu klassifizieren.</p>	<p>Stellungnahme vom 10.10.2014), daß „die Stenttherapie intrakranieller Stenosen bei ...hochgradigen Stenosen mit einem hämodynamischen Infarktmuster weiter möglich sein muß“, also bei „hämodynamischen Infarkten, die alleine durch die Minderversorgung mit Sauerstoff durch den reduzierten Blutfluss ausgelöst werden“ sowie 2. Anhaltspunkte aus Subgruppenanalysen und Fallserien, daß im Intervall stabile Patientinnen und Patienten von einer Behandlung mit intrakraniellen Stents profitieren könnten.</p> <p>Einer retrospektiven Analyse der SAMMPRIS-Daten zufolge zeigte sich in dieser Gruppe hingegen kein Nutzen. Die in der mündlichen Anhörung zitierte GESICA-Studie hingegen macht keine Aussage zum Schlaganfallrisiko. Sie beschreibt in einer Subgruppe (n=28) der untersuchten Patienten das Risiko des Auftretens des composite outcome von Schlaganfall <b>und</b> TIA mit 60,7% (Abstract u. Text S. 1198). Die Einordnung als hämodynamische Stenose wurde nach klinischen Kriterien getroffen. Über die Akuität der Verläufe wurden keine Angaben gemacht. Ein „referreal bias“ mit Überwiegen schwerer Verläufe in der Studie wird in der Diskussion erwähnt.</p> <p>Die Läsionen befinden sich bei diesen Patienten häufiger im hinteren Stromkreislauf. Interventionen gehen hier</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
		<p>Aus den genannten Gründen unterstützen die DGNR, DRG und DeGIR das Ansinnen der GKV-SV/PatV einer Studie für dieses Patientenkollektiv nicht.</p>	<p>häufiger mit periinterventionellen Schadensereignissen einher.</p> <p>Die Stellungnehmenden kommen einheitlich zu dem Schluß, dass 1. diese Konstellation überwiegend akut verläuft, und 2. sich die im Intervall stabilen Patientinnen und Patienten als in ihrer klinischen und paraklinischen Präsentation variierende Einzelfallkonstellationen darstellen und bildgebend ebenfalls nicht zu operationalisieren sind.</p> <p>Der G-BA zieht aus dem Stellungnahmeverfahren den Schluss, dass eine generalisierende Beschreibung dieser Patientinnen und Patienten als eingrenzbare Gruppe nicht möglich ist. Auch eine Bewertung des Potenzials der Methode sowie eine Erprobung sind nicht möglich.</p> <p>Eine generalisierende Richtlinienentscheidung für die betroffenen Patientinnen und Patienten mit dieser klinischen und paraklinischen Fallkonstellation ist in Schlußfolgerung nicht zielführend. Die Gruppe wird nicht im BE als vom Auschluß auszunehmende Gruppe aufgeführt.</p> <p>Eine Entscheidung für die Anwendung intrakranieller Stents im individuellen Einzelfall in Abwägung des theoretisch möglichen Nutzens und des methodeninhärenten Schadenspotenzials</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
			<p>gemäß § 2 Abs. 1a SGB V bleibt bei den betroffenen Patientinnen und Patienten möglich.</p> <p><u>DKG/KBV:</u></p> <p>Die DKG nimmt die angebrachten Zweifel an der Machbarkeit einer Studie bei diesem Patientenkollektiv zustimmend zur Kenntnis. Da die Position der DKG eine Studie aus eben den genannten Gründen nicht vorsieht, ergeben sich keine Änderungen in den Beschlussunterlagen in den Positionen der DKG.</p> <p>Der Forderung, bei angiographisch besonders schlechten Kollateralen und hämodynamischem Infarktmuster auch ohne einen vorherigen medikamentösen Therapieversuch mit Stent-Angioplastie behandeln zu können, kann mangels belastbarer Evidenz und in Folge eines Abwägungsprozesses nicht gefolgt werden.</p> <p>Der Begriff „klinische Symptomatik“ in der Ausnahmeregelung Spiegelstrich 2 müsste eigentlich dahingehend präzisiert werden, als dass damit Infarkte gemeint sind. Da diese Konstellation dann aber von der Ausnahmegruppe 1 in der jetzigen Formulierung umfasst ist, wird auf die eigene Formulierung einer Ausnahmegruppe für Patienten mit schlechten Kollateralen und</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
			hämodynamischer Abhängigkeit verzichtet und im vorliegenden Beschlussentwurf daher gestrichen.
<p>6. Stellungnahme zur Regelung:</p> <p>Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 % und angiographisch nachgewiesener schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit wiederholt und trotz intensiver</li> </ul>	DSG und DGN	<p>6.2. DSG und DGN begrüßen den Beschlussentwurf, dass Patienten mit einer Stenose &gt;70%, schlechter Kollateralversorgung und rezidivierenden klinischen Symptomen trotz „intensiver medikamentöser Therapie“ von dem Ausschluss unberührt bleiben. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass es in Einzelfällen erforderlich sein kann, eine sehr hochgradige, hämodynamisch relevante Stenose primär durch Stent-Angioplastie und –implantation zu behandeln. Mittels transkranieller Farbduplexsonographie und CT-Perfusion oder MR-Perfusion können Patienten identifiziert werden, die eine erschöpfte zerebrovaskuläre Reservekapazität aufweisen, so dass ein Hirninfarkt mit bleibenden neurologischen Defiziten droht, die durch eine Stentbehandlung vermieden werden könnte. Solche Fälle müssen im Beschlussentwurf berücksichtigt werden.</p>	Siehe 6.1

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
medikamentöser Therapie auftritt.			
<p>6. Stellungnahme zur Regelung:</p> <p>Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 % und angiographisch nachgewiesener schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit wiederholt und trotz intensiver</li> </ul>	Phenox GmbH	<p>6.3. Es wird begrüßt, dass für Patienten, bei denen die Durchblutung eines Gehirnareals wegen schlechter Kollateralisierung gefährdet ist, die Implantation eines Stents erstattet wird.</p> <p>Allerdings ist zu bedenken, dass bei hämodynamisch relevanten Stenosen im Allgemeinen nicht mit Besserung auf pharmakologischem Wege zu rechnen ist [2,3], und dass bei einer solchen Gefährdung der Durchblutung eines Gehirnareals dringender Handlungsbedarf besteht. Es ist also nicht vertretbar, den Ausgang einer medikamentösen Therapie abzuwarten, wenn eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit bereits vorliegt.</p> <p>Wir bitten deshalb, den Punkt wie folgt zu ändern:</p> <p>„Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 % und angiographisch nachgewiesener schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit</li> </ul>	Siehe 6.1

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
medikamentöser Therapie auftritt.		wiederholt und trotz intensiver medikamentöser Therapie auftritt“	
7. Stellungnahme zu einer Studie mit Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen	DSG, DGN	Die Forderung, bei Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen eine Studie zu initiieren, ist unrealistisch, da rein hämodynamisch bedingte Infarkte extrem selten sind. Noch dazu ist die seitens der GKV/PatV definierte Studienpopulation mit rezidivierenden hämodynamischen Symptomen ohne erneuten Infarktnachweis unter ausgeschöpfter Medikation so eng definiert, dass die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Studie noch weiter sinkt. Da es unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen und hierdurch bedingte rezidivierende Symptome auf „best medical therapy“ ansprechen, ist bei dieser kleinen Patientengruppe in der Regel die endovaskuläre Akutintervention indiziert.	siehe 6.1
8. Stellungnahme zur Regelung:  Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit  • einem akuten Gefäßverschluss aufgrund einer hochgradigen intrakraniellen Stenose, bei	Phenox GmbH	8.1. Die phenox GmbH stimmt diesem Punkt zu.	Der G-BA nimmt die zustimmende Stellungnahme zur Kenntnis.

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
denen alternative Therapiekonzepte nicht in Betracht kommen oder versagen.			
9. Weitere Ausnahme- regelungen	DGNR, DRG und DeGIR	9.1. Vollkommen unberücksichtigt bleibt in den Ausnahmeregelungen eine klinische Konstellation, in der die Behandlung einer intrakraniellen Stenose durch Stent-PTA erforderlich ist, um eine andere endovaskuläre Therapie zu ermöglichen. Ein konkretes Beispiel hierfür wäre die geplante Behandlung eines rupturierten oder rupturgefährdeten Aneurysmas der A. basilaris bei gleichzeitig bestehender hochgradiger Stenose in der als Zugang geeigneten Vertebralarterie im intrakraniellen Gefäßabschnitt. In einem solchen Kontext wäre sogar die Behandlung einer asymptomatischen intrakraniellen Stenose aus medizinischer Sicht erforderlich.	Bei der Therapie eines rupturierten oder rupturgefährdeten Aneurysmas handelt es sich nach Einschätzung des G-BA um Fälle, die nach § 2 Abs. 1a SGB V einzuordnen sind. Für diese besteht Leistungsanspruch im Einzelfall. Der G-BA hat sich entschlossen, die Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes zum § 2 Abs. 1a SGB V in den Tragenden Gründen ausführlicher darzulegen. Hierdurch soll dem behandelnden Arzt die Einschätzung erleichtert werden, ob eine geplante Behandlung nach § 2 Abs. 1a SGB V einzuordnen ist.
	Phenox GmbH	9.2. Es wird nicht berücksichtigt, dass der Einsatz eines Stents zur Ermöglichung einer weiteren Behandlung von Nöten sein könnte. Die Eröffnung des Gefäßes ermöglicht erst den Zugang zu Hirnarealen, die, zwar durch die Stenose nicht direkt betroffen, aber ansonsten durch andere Wege nicht erreicht werden. Somit wäre z.B. eine endovaskuläre Behandlung von auf anderem Weg nicht	siehe 9.1

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
		erreichbaren Aneurysmen ausgeschlossen.	
10. Therapie einer symptomatischen intrakraniellen Stenose in Zentren mit Fachneurologischer und Interventionell Neuroradiologischer Expertise	DGNR, DRG und DeGIR	10.1. [...] die elektive Therapie einer symptomatischen intrakraniellen Stenose nur in Zentren mit Fachneurologischer und Interventionell Neuroradiologischer Expertise durchgeführt werden darf. Nur so kann von einer optimalen Indikationsstellung und einer bestmöglichen Durchführung des Eingriffes ausgegangen werden. Zusätzlich sollte auch der direkte Zugang zu einer Neurochirurgischen Versorgung gewährleistet sein, um auch hämorrhagische Komplikationen beherrschen zu können. Für die Qualifizierung Interventioneller Neuroradiologen steht das Stufe-2-Zertifizierungssystem von DeGIR und DGNR zur Verfügung entsprechend der Module E (Gefäßöffnende Neuro-Interventionen) und F (Neurovaskuläre Embolisationen).	<p>Der G-BA nimmt die Stellungnahmen zur Kenntnis.</p> <p><u>GKV-SV/PatV:</u></p> <p>Es ist ihm unbenommen, im Verlauf der weiteren Beratungen zu den vom Ausschluss unberührten Patientengruppen bei Notwendigkeit gesonderte Richtlinienbeschlüsse zu treffen.</p> <p><u>DKG/KBV:</u></p> <p>Auch für die Behandlung der vom Ausschluss ausgenommenen Patientengruppen liegen nur wenige Ergebnisse aus klinischen Studien niedrigen Evidenzgrads vor. Die Anwendung der Methode sollte also mit entsprechender Zurückhaltung erfolgen. Für eine angemessene Abwägung des möglichen Nutzens der Behandlung gegen die möglichen Risiken sollte der Interventionalist über ausreichend Erfahrung verfügen. Auch wenn es keine eindeutigen Analyseergebnisse zu einem Kausalzusammenhang zwischen Erfahrung und Komplikationsrate gibt, sind Studienauswertungen dahingehend zu interpretieren, dass die Komplikationsrate bei der Anwendung der Methode umso geringer ist, je mehr Erfahrung der Anwender mit der</p>

Thema	Stellungnehmer	Stellungnahme	Würdigung
			<p>Stentimplantation hat. Analog zu den Empfehlungen bei den Stentretreibern beim akuten Schlaganfall besteht Einigkeit unter Experten, dass intrakranielles Stenting in Kliniken mit einer interventionellen Neuroradiologie behandelt werden sollten. Im Sinne der Patientensicherheit sollte daher, wann immer möglich, die Implantation in einem Krankenhaus mit Neurologie und Neuroradiologie erfolgen und die Indikation zur Stentanlage interdisziplinär festgelegt werden.</p>
	<p>DSG, DGN</p>	<p>10.2. Abschließend weisen DSG und DGN darauf hin, dass es sich bei der Behandlung intrakranieller Stenosen um hochkomplexe Eingriffe handelt, die nur in Zentren mit entsprechender neurologischer, neurointensivmedizinischer und insbesondere interventionell neuroradiologischer Expertise durchgeführt werden dürfen, die über Erfahrung mit der intrakraniellen Stentbehandlung verfügen.</p>	<p>siehe 10.1</p>

## D-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 28. Januar 2016 eingeladen.

### D-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 28. Januar 2016 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Herr Prof. Grond	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie	Herr Prof. Fiehler	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
	Frau Dr. Kurre	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Röntgengesellschaft	Herr Schneider	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Herr Prof. Vorwerk	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft	Herr Prof. Röther	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Phenox GmbH	Herr Prof. Liebig	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
	Frau Dr. Schmid	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

#### Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

#### Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

**Frage 3: Honorare**

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

**Frage 4: Drittmittel**

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

**Frage 5: Sonstige Unterstützung**

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

**Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile**

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

**D-7.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen**

Folgende Punkte sind in der mündlichen Anhörung als Ergänzung zu den schriftlichen Stellungnahmen vorrangig diskutiert worden:

Es wurde von den Stellungnehmern deutlich gemacht, dass die Forderung und konkrete Nennung eines 7-Tage-Intervalls zwischen Letztereignis und Stenteinlage als klinisch nicht sinnvoll einzustufen ist, da für dieses Intervall keine ausreichende Evidenz vorliege. Dies wurde mit einer Analyse der SAMMPRIS-Daten zu diesem Sachverhalt begründet. Ein Stellungnahme zu den in ZD, TG während der Anhörung genannten 4 retrospektiven Analysen und Fallserien, die eine Zunahme periinterventioneller Komplikationen bei Durchführung der Intervention in den ersten 7 – 14 Tagen nach qualifizierendem Ereignis ermittelten, wurde dabei in der mündlichen Anhörung nicht gegeben. Es wurde aber darauf hingewiesen, dass es bei einer relevanten Anzahl von Patientinnen und Patienten schon in den ersten sieben Tagen nach qualifizierendem Ereignis zu einem Reinfarkt komme. Aus diesem Grunde öffnet der G-BA das Intervall zwischen qualifizierender Ischämie und Stenteinlage dahingehend, dass die Intervention mit einem „ausreichenden zeitlicher Abstand zum letzten Ereignis“ durchgeführt werden soll.

DKG und KBV:

Als qualifizierendes Ereignis in der Ausnahmegruppe Spiegelstrich 1 müsse auch die TIA aufgenommen werden, da eine TIA prognostisch als gleichwertig zu betrachten sei wie ein in der Bildgebung klar erkennbarer Hirninfarkt. Wenn eine Arterienverengung zu erneuten klinischen Symptomen geführt habe, wäre das Abwarten, bis in der Bildgebung irreversibel zu Grunde gegangenes Gewebes erkennbar ist, medizinisch nicht zu vertreten. Auch die Tatsache, dass Hirninfarkt und TIA auch in der Bildgebung nicht immer klar voneinander abgrenzbar seien, spräche für die Aufnahme einer TIA als qualifizierendes Ereignis. Daten aus der WASID-Studie und in der Anhörung genannte, neueste Daten aus einer Meta-Analyse an 1000 Patienten (Makin, Doubal, Dennis and Wardlaw, 2015, Stroke, DOI: 10.1161/STROKE.HA.115.010665) zeigten darüber hinaus auf, dass die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Infarktes unabhängig davon sei, ob beim ersten Ereignis die Bildgebung positiv oder negativ war. Die Prognose differiere also nicht zwischen eindeutig festgestelltem Hirninfarkt in der Bildgebung und einer TIA. Eine TIA wäre ein spezifiziertes Ereignis und damit ein neurologisches Ereignis, über die es in den Händen von Neurologen keine Zweifel gäbe.

Der G-BA hat sich in der Folge mit der Frage befasst, ob in dieser Ausnahmekonstellation neben einem Infarkt auch die transitorisch ischämische Attacke (TIA) als mögliches qualifizierendes Ereignis definiert werden soll. Eine Beschränkung auf zwei Hirninfarkte ist aus Sicht des G-BA nach Abwägung der vorliegenden Informationen zu Nutzen und Schaden der Methode vertretbar. Auch das einzige Stentsystem (Stand: August 2016), das derzeit kommerziell verfügbar ist und dessen Zweckbestimmung eine Anwendung zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen zulässt, darf unter entsprechenden Einschränkungen angewendet werden. Laut Herstellerangaben darf der Stent lediglich zur Behandlung höchstgradiger intrakranieller arterieller Stenosen > 70 % eingesetzt werden, bei denen trotz intensiver medikamentöser Therapie eine deutliche Zirkulationsstörung (hämodynamisches Infarktmuster und Anhalt für eingeschränkte Kollateralen) vorliegt und die trotz antiaggregatorischer Therapie nach mindestens zwei Schlaganfällen erneut symptomatisch sind.

Nach Gesamtabwägung der vorliegenden Erkenntnisse und Aspekte, ist der G-BA zu der Entscheidung gelangt, die TIA nicht als qualifizierendes Ereignis zu definieren. Sollten sich zu diesem Indikationsfeld zukünftig neue Erkenntnisse ergeben, behält sich der G-BA eine erneute, zeitnahe Befassung zu der Indikation TIA vor.

Die Forderung, bei angiographisch besonders schlechten Kollateralen und hämodynamischem Infarktmuster auch ohne einen vorherigen medikamentösen Therapieversuch mit Stent-Angioplastie behandeln zu können, konnte wissenschaftlich nicht ausreichend belegt werden.

GKV-SV und PatV:

Eine differenzierte Stellungnahme zur Abwägung zwischen Schadenspotential der Methode und Re-Infarktrisiko - auch im Hinblick auf das qualifizierende Ereignis (TIA oder Schlaganfall) - wurde nicht abgegeben. Die Stellungnehmenden sahen keinen Unterschied in der Wertigkeit von Schlaganfall und TIA im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Re-Infarktes und begründeten dies mit Ergebnissen der WASID-Studie sowie einer neueren prospektiven Studie zu Patienten mit einem Schlaganfall als qualifizierendem Ereignis (Makin et al. 2015, Stroke). Eine Zusammenfassung der wissenschaftlichen Literatur zur Frage der prognostischen Gleichwertigkeit von Schlaganfall und TIA (ohne Infarkt in der Bildgebung) bei Patienten mit Stenosen > 70% - auch unter Einbeziehung der SAMMPRIS-Daten - sowie einer Betrachtung der WASID-Daten im Hinblick auf die für das Verfahren relevante Gruppe wurde nicht gegeben, obwohl aus diesen Arbeiten Einschätzung eines höheren Reinfarktrisikos bei Patientinnen und Patienten mit einem Schlaganfall als qualifizierendem Ereignis gezogen werden kann. Eine diagnostische Unsicherheit bei der Zuordnung einer neurologischen Symptomatik als TIA wurde für Neurologen ausgeschlossen. Zu Hinweisen aus der wissenschaftlichen

Literatur (Castle J et al. 2010, Stroke), dass auch bei auf die Behandlung des Schlaganfalls spezialisierten Neurologen eine relevante diagnostische Unsicherheit besteht, wurde nicht Bezug genommen. Hintergrund der Erörterung war die nach großen Studien und Metaanalysen bei ca. 40% liegende Wahrscheinlichkeit bei Nichtneurologen, eine passagere neurologische Symptomatik fälschlich als TIA einzuschätzen.

Bei den Stellungnehmenden bestand Konsens, dass Patientinnen und Patienten mit einer intrakraniellen Stenose, einem Stenosegrad von mindestens 70% und schlechter Kollateralisierung des durch die stenosierte Arterie versorgten Gehirnareals, bei denen eine klinische Symptomatik aufgrund hämodynamischer Abhängigkeit wiederholt und trotz intensiver medikamentöser Therapie überwiegend eine akute Verlaufsform nehmen oder bei Stabilität im Intervall nur als seltene und - aufgrund ihrer Heterogenität - individuelle Einzelfälle auftreten. Diese Patienten seien in der Versorgung bildgebend nicht operationalisierbar. Die Stellungnehmenden folgerten, dass eine klinische Studie zum Nutzen der Methode bei den im Intervall stabilen Patientinnen und Patienten dieser Gruppe aufgrund der klinischen und paraklinischen Heterogenität und ihrer Seltenheit nicht möglich sei. Es wurde in der Anhörung eine der zu dieser Gruppe publizierte Studie genannt (GESICA-Studie), wobei in dieser Studie keine Angaben zur Akuität der Einzelfälle gemacht werden. Auch wird hier bei den berichteten Outcomes nicht zwischen TIA und Schlaganfall differenziert (vergleiche hierzu die Ausführungen in Abschnitt B-5.4).

## **D-8 Würdigung der Stellungnahmen**

*Siehe Kapitel 2.4 Tragende Gründe*

## **D-9 Anhang**

### **D-9.1 Wortprotokoll der Anhörung**

**Wortprotokoll  
einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung  
gemäß 137c SGB V: Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen  
Stenosen**

Vom 28. Januar 2016

<b>Vorsitzender:</b>	Dr. Deisler
<b>Beginn:</b>	11:15 Uhr
<b>Ende:</b>	12:05 Uhr
<b>Ort:</b>	Geschäftsstelle des G-BA Wegelystraße 8, 10623 Berlin

#### **Teilnehmer der Anhörung**

Herr Prof. Martin Grond (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)  
Herr Prof. Jens Fiehler (Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie)  
Frau Dr. Wiebke Kurre (Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie)  
Herr Prof. Dierk Vorwerk (Deutsche Röntgengesellschaft)  
Herr Florian Schneider (Deutsche Röntgengesellschaft, Referent)  
Herr Prof. Joachim Röther (Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft)  
Frau Dr. Elisabeth Schmid (Klinikum Stuttgart) für Phenox GmbH  
Herr Prof. Thomas Liebig (Charité) für Phenox GmbH

Beginn der Anhörung: 11:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Meine Damen und Herren, ich darf Sie herzlich zur heutigen Anhörung beim Gemeinsamen Bundesausschuss mit dem Titel „Einsatz von Stents“ begrüßen.

Ich darf als Erstes die Namensliste durchgehen, um festzustellen, wer anwesend ist. Ich bitte um Verständnis dafür, dass ich, wenn ich die Namen aufrufe, die Titel weglasse. Wir haben uns im Unterausschuss Methodenbewertung darauf geeinigt, diese wegzulassen. Falls jemand auf die Nennung des Titels Wert legt, möge er sich melden, dann werde ich den Titel aufführen. – Es gibt keine Meldung. Sie sind zumindest für diese Stunde damit einverstanden.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie ist durch Herrn Grond und die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie durch Herrn Fiehler und Frau Kurre vertreten. Die Deutsche Röntgengesellschaft wird durch Herrn Vorwerk und Herrn Schneider und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft durch Herrn Röther vertreten. Für die Phenox GmbH sind Frau Schmid und Herr Liebig hier.

Ich darf zur Kenntnis geben, wer Ihnen gegenüber sitzt. Wir beiden sind die unparteiischen Vorsitzenden des Unterausschusses Methodenbewertung. Zu meiner Rechten und meiner Linken sitzt die Geschäftsführung des GBA. Zu meiner linken Seite sitzt die Kassenärztliche Bundesvereinigung, daneben die Deutsche Krankenhausgesellschaft, und last not least die Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung. Dort drüben sitzt die Patientenvertretung und hier haben die Vertreter des GKV-Spitzenverbandes Platz genommen.

Wir haben eine Stenografin hier, Frau Elminowski. Sie wird alles stenografieren, was Sie sagen, weil das, was Sie sagen, veröffentlicht wird. Ich bitte darum - damit das ordnungsgemäß mitgeschrieben werden kann -, das Mikrofon zu benutzen, weil nur dann gewährleistet ist, dass Ihre Worte wortgetreu wiedergegeben werden.

Dann muss ich Sie noch auf die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufmerksam machen, die ich noch einmal verlese: Laut erstem Kapitel, § 12 Abs. 3 Satz 5 dient die mündliche Stellungnahme in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Ergebnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Da ich weiß, dass zwischen Ihren schriftlichen Stellungnahmen und dieser Anhörung Zeit vergangen ist und es neuere Erkenntnisse – wenn auch in homöopathischen Dosen – geben wird, haben wir uns dazu entschieden, dass die Highlights aus den schriftlichen Stellungnahmen hier noch einmal vorgetragen werden können, damit wir diese Verstärkerfunktion für unsere Beratungen haben. Wenn ich „Highlights“ sage, meine ich damit nicht alle fünf oder sechs Seiten, sondern bitte, sich wirklich auf die Highlights zu beschränken.

Jetzt kommt die Frage, bei der es bei Anhörungen normalerweise eine Minute Pause gibt: Wer möchte als Erster? – Herr Röther, bitte.

**Herr Prof. Röther:**

Ich bin Chefarzt der Neurologischen Abteilung der Asklepios Klinik in Hamburg-Altona, bin hier als Vertreter der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft und möchte mich zunächst im Namen der hier vertretenen medizinischen Fachgesellschaften für die Gelegenheit bedanken, hier Stellung nehmen zu dürfen.

Ich will einsteigen als Kliniker, als jemand, der mit den Patienten, um die es hier geht, tagein, tagaus zu tun hat, und will eines voranstellen: Es geht um eine sehr seltene Behandlungsindikation. Wir haben 270 000 Schlaganfallpatienten pro Jahr. Wir gehen davon aus, dass 5 bis maximal 10 % dieser Patienten eine

intrakranielle Stenose, also Gefäßverengungen haben. Und wir gehen davon aus, dass in Deutschland derzeit nicht mehr als 1 500 von diesen intrakraniellen Stents appliziert werden. Das ist also verglichen mit der Gesamtschlaganfallpopulation eine kleine Menge.

Wir von der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft sind der Meinung, dass ein vernünftiger Vorschlag erarbeitet wurde und die formulierten Ausnahmekonstellationen vernünftig sind. Dennoch gibt es zwei Punkte, die wir gern anbringen möchten, weil wir aus unserer klinischen Erfahrung Probleme darin sehen, diese definierten Ausnahmekonstellationen im Alltag umzusetzen.

Die erste Anmerkung bezieht sich auf die erste Ausnahmekonstellation: intrakranielle Stenosen mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingtem Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erleiden. Als Kliniker sehen wir den Zusatz „mindestens einen weiteren Infarkt“ kritisch. Der Infarkt ist ja so definiert, dass wir im Regelfall mit der Kernspintomografie, mit einer diffusionsgewichteten Bildgebung zugrundegegangenes Gewebe nachweisen, und wir sind der Meinung, dass hier „mindestens eine weitere klinische Symptomatik, im Sinne einer transienten ischämischen Attacke“ stehen sollte. Wir wollen das also etwas öffnen.

Wir sind der Meinung, dass wir bei Patienten mit einer hochgradigen Verengung einer Hirnarterie nicht darauf warten sollten, bis noch weiteres Gewebe zugrunde gegangen ist. Wenn diese Verengung der Arterie dazu geführt hat, dass der Patient erneut klinische Symptome entwickelt - eine Sprachstörung oder eine erneute Halbseitenlähmung -, wollen wir nicht warten, bis wir in der Kernspintomografie auch kaputtgegangenes Gewebe nachweisen können. Wenn die Voraussetzungen erfüllt sind und der Patient Best medical treatment bekommen hat, sehen wir die Indikation auch für ein Stenting dieser hochgradigen Verengung. Das ist der eine Punkt.

Der nächste Punkt, der sich lückenlos anschließt, ist: Hier ist die Rede davon, dass sieben Tage nach Einsatz des Best medical treatments abgewartet werden soll, bis man gegebenenfalls diese Stenose bei einem erneuten Ereignis stentet. Da muss man auch aus der klinischen Erfahrung ganz klar sagen: Es gibt Patienten, die sehr hochgradige Einengungen haben, die einen progredienten Schlaganfall haben. Das heißt, sie haben zwei, drei Mal am Tag immer wieder Sprachstörungen, eine Halbseitenlähmung, dann wird es wieder ein bisschen besser, kommt ein paar Stunden danach wieder. Das ist für uns der Hinweis darauf, dass diese Stenose hochaktiv ist, und da können wir nicht sieben Tage lang warten. Wenn wir das täten, wären viele dieser Patienten danach schwerstbeschädigt und hätten hochgradige Lähmungen oder Sprachstörungen.

Wir sind der Meinung, dass der Zusatz „sieben Tage warten“ herausgenommen werden sollte.

Das sind die beiden Punkte, die uns von der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft am Herzen liegen und die wir zu überdenken bitten. Ich kann Ihnen sagen: Diese Entscheidungen werden am Krankenbett gefällt, und zwar nicht von einem Einzelnen, sondern in einem Team, und wir Neurologen, wir Schlaganfall-Experten sind diejenigen, die diese Indikation ganz maßgeblich stellen. Die wird nicht von **dem** Interventionalisten, von **dem** Neuroradiologen gestellt, sondern das ist eine sehr rationale Entscheidung, und die ist manchmal eben auch sehr individuell, basierend auf dem jeweiligen Krankheitsverlauf. Es ist bei solch einer komplexen Erkrankung oftmals auch schwierig, das in Worte oder klare Regeln zu fassen. Da sollte auch ein bisschen das Vertrauen in die medizinische Kunst walten, dass wir das richtig entscheiden. Damit will ich mein Plädoyer beenden.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Herzlichen Dank dafür. - Wen drängt es als Nächsten? - Bitte schön.

**Herr Prof. Fiehler:**

Ich komme vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, bin Direktor der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie, das heißt, Diagnostik und Intervention. Ich habe einige Zusätze zu den Worten von Herrn Röther vorzubringen, um das Ganze aus neuroradiologischer Sicht zu unterstreichen.

Es geht mir auch um zwei Dinge, zum einen um die sieben Tage Wartefrist. Die halte ich für gefährlich, weil ich glaube, dass wir unseren Patienten in der Zeit den Stent vorenthalten, in der sie ihn am dringendsten benötigen. Das Ganze ist analog zum Beispiel zum Carotis-Stenting an der Halsschlagader zu sehen. Es gibt ausdrückliche Empfehlungen der Fachgesellschaften - der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der American Heart Association -, dass man so früh wie möglich behandeln soll. Und wir bauen hier eine künstliche Sperre ein? Das ist widersprüchlich, was die Pathophysiologie betrifft.

Es gibt im Übrigen keinerlei Hinweise darauf, dass die Behandlung - ob früh oder spät - unterschiedlich gefährlich ist. Dazu gibt es unterschiedliche Fallserien. Es ist auch in den Analysen der SAMMPRIS-Studie, um deren Inhalt sich das Meiste hier dreht, nicht zu finden, dass das Stenting innerhalb der ersten sieben Tage signifikant gefährlicher ist, als wenn man es erst danach anwendet.

Betrachten Sie die Kurven über auftretende Schlaganfälle, stellen Sie fest, dass - das finden Sie sowohl in der WASID-Studie als auch in der SAMMPRIS-Studie und in der VISSIT-Studie - gerade in den ersten Tagen sehr viele Re-Ereignisse einsetzen, und das sind genau die, die wir verhindern wollen.

Ich sehe also keinen Grund, diese sieben Tage einzuführen. Mir fällt auch absolut kein Hinweis aus der Literatur ein, der uns dazu bringen würde.

Das andere ist das Thema Infarkt. Herr Röther hat sehr auf die Unterscheidung zwischen Schlaganfall und TIA abgehoben. Ich möchte noch einmal auf folgende Problematik hinweisen: Müssen wir abwarten, ob ein Infarkt im Schnittbild des Patienten zu sehen ist, bevor wir das als Ereignis zählen? - Ich glaube, dass wir das aus verschiedenen Gründen nicht tun sollten. Der Hauptgrund ist, dass die Technik entscheidet, ob man etwas sieht oder nicht sieht. Es gibt sehr sensitive Techniken, bei denen man sehr viel sieht, und es gibt sehr insensitive Techniken. Wir können es nicht davon abhängig machen, wie wir einen Patienten behandeln, mit welcher Technik er untersucht wurde. Selbst dann gibt es unterschiedliche Meinungen dazu, ob das, was man im Bild sieht, ein tatsächlicher Infarkt ist, das heißt, einem untergegangenen Gewebe entspricht oder nur eine vorübergehende Erscheinung ist. Ich glaube, es ist extrem schwierig, das zu definieren.

Es hat im Übrigen auch keine Konsequenz für die Prognose, denn da gibt es tatsächlich ein neues Highlight aus der Literatur: Da gibt es eine Arbeit einer Gruppe aus Edinburgh, die untersucht hat, ob die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Infarktes nach einem vorangegangenen Infarkt größer oder die Wahrscheinlichkeit zwischen Infarktnachweis Ja und Nein gleich hoch ist. In der Tat gab es keinen Unterschied. Das heißt, wenn man einen Schlaganfall hat - ein Schlaganfall ist ja ein klinisches Ereignis -, und man sieht etwas im Bild, ist es genauso wahrscheinlich, einen weiteren Schlaganfall zu erleiden, wenn man nichts im Bild sieht. Das heißt, das, was diese Regelung beabsichtigt, nämlich die besonders riskanten Patienten herauszufiltern, gelingt damit nicht. Das ist jetzt, 2015, im Herbst, im „Stroke“ von Joanna Wardlaw aus Edinburgh publiziert worden. Sie ist die Seniorautorin und hat eine umfangreiche Metaanalyse von 1 000 Patienten gemacht. Von daher gibt es tatsächlich neue Erkenntnisse.

Ein letzter Punkt: Herr Röther hat gesagt, er sei der rationale Teil, dann bleibt ja für mich nur der irrationale Teil, aber so ganz irrational ist das nicht.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Sie finden das im Wortprotokoll wieder - nur zur Erinnerung.

**Herr Prof. Fiehler:**

Das, was übrig bleibt, ist die mechanische Problematik, die man hat, wenn man beispielsweise andere Hirnläsionen behandeln will, zum Beispiel Aneurysmen, und, um dorthin zu kommen, auf dem Gefäßwege ein Hindernis, eine Engstelle überwinden muss. Dann ist es manchmal nötig, dort einen Stent abzusetzen. Das hat mit dem Schlaganfall im Gesamtkontext nichts zu tun, ist aber ein Punkt, den ich zumindest zu Protokoll geben möchte: dass es Ausnahmetatbestände geben sollte, die es uns ermöglichen, intrakranielle Stents außerhalb des Gebiets des Schlaganfalls anzuwenden, um diese Stenosen zu überwinden. - Vielen Dank.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Auch von meiner Seite herzlichen Dank. - Die nächste Wortmeldung?

**Herr Prof. Grund:**

Ich bin Zweiter Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und Chefarzt im Kreisklinikum Siegen, in der Neurologischen Abteilung. Ich möchte eine kleine Randbemerkung aus neurologischer Sicht machen: In der Neurologie ist manches komplexer als vielleicht in anderen Fällen. Die Studienlage bei Nischenindikationen und sehr heterogenen Patienten ist sehr schwer in Studien abzubilden.

Mittlerweile haben wir zwei große Highlights in der Schlaganfallversorgung, das ist die Thrombektomie, die interventionelle Behandlung des akuten Schlaganfalls, und die Thrombolyse beim Schlaganfall. Beide Methoden sind seit fast über zehn Jahren sehr steinige Studienwege gegangen. Hätten wir im Jahr 2013 hier zusammengesessen und über die interventionelle Schlaganfalltherapie gesprochen, hätten wir drei Studien aus dem „New England Journal“ aus dem gleichen Jahr gehabt, die alle negativ gewesen wären. Zwei Jahre später gab es sechs Studien, die für die Methode alle positiv waren. Diese Methode gehört mittlerweile zu einer der effektivsten Methoden in der Akutmedizin.

Es ist also sehr schwierig, dieses heterogene Patientengut mit einer sehr eigenen Dynamik, mit sehr kleinen Fallzahlen in Studien abzubilden. Wir sollten vorsichtig sein, ob wir nach ein oder zwei Studien, die wir hier besprechen, bereits ausreichend über die Methode urteilen können.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. - Bitte schön.

**Frau Dr. Kurre:**

Ich möchte auch noch einmal zum Thema TIA und Schlaganfall als klinische Definition Stellung nehmen. Wir wissen bereits aus den Daten der WASID-Studie, dass das Risiko eines nachfolgenden Schlaganfalls zwischen Patienten, die nur eine klinische TIA hatten, und Patienten, die einen klinischen Schlaganfall hatten, nicht signifikant unterschiedlich ist. Es macht also keinen Sinn, diese beiden Patientenpopulationen als unterschiedlich zu betrachten.

In einer Subgruppenanalyse war es sogar so, dass das frühe Schlaganfallrisiko im Territorium der betroffenen Arterie bei Patienten mit TIA höher war, und dieses Schlaganfallrisiko scheint sich im Laufe der Zeit auszugleichen. Das Risiko bei einer TIA und nachgewiesenem Schlaganfall in der Bildgebung ist signifikant höher, aber bei Patienten mit TIA und ohne Schlaganfall in der Bildgebung immer noch genauso hoch wie bei Patienten mit Schlaganfall, klinischem Schlaganfall und nachgewiesenem Infarkt in der Bildgebung. In der Summe sind, was intrakranielle Stenosen angeht, TIA und Schlaganfall als gleichwertig zu betrachten.

Ein Punkt, der noch nicht angesprochen wurde, sind die hämodynamischen Stenosen. Wir sprechen da über eine relativ kleine Patientenpopulation, maximal 10 % aller Patienten, die auf dem Boden einer Stenose einen Schlaganfall haben. Diese Patienten - darüber gibt es nur relativ wenig Daten - haben ein erwiesenermaßen hohes Rezidivschlaganfallrisiko. Die Gesika-Studie besagt, dass etwa 60 % einen Rezidivschlaganfall erlitten haben. Es gibt eine weitere, japanische Studie, aus der hervorgeht, dass drei Viertel aller Patienten einen weiteren Schlaganfall erlitten haben. Aus unserer Perspektive ist es daher nicht sinnvoll, dass Patienten, die eine hämodynamisch relevante Stenose haben, auf ein weiteres Schlaganfallereignis warten.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Danke schön. - Wer möchte als vierte Organisation? - Bitte.

**Herr Prof. Liebig:**

Ich bin Leiter des Instituts für Neuroradiologie an der Charité in Berlin und von der Firma Phenox gebeten worden, deren Einwendungen zu dieser Beschlussvorlage zu kommentieren. Im Großen und Ganzen würde ich mich den Kommentaren der Vorredner 1:1 anschließen und unabhängig von meiner Funktion als Benannter der Firma Phenox die 7-Tage-Frist für unsinnig erklären, also auf einen Re-Schlaganfall warten zu müssen, ebenso die Grenze der Stenoserate in Höhe von 70 % - unabhängig davon, dass es im Einzelfall schwierig sein wird, einen genauen Prozentgrad der Stenosierung zu berechnen, unabhängig davon, dass nicht festgelegt ist, mit welcher Methode das gemacht werden muss -, ab der Patienten diese Therapie erst bekommen, für den Fall, dass sie die übrigen Kriterien erfüllen.

Es gibt Daten aus vorangehenden Studien, zum Beispiel der WASID-Studie, die besagen, dass Patienten mit einem geringeren Stenosegrad ein relevantes Schlaganfallrisiko - von bis zu 8 % pro Jahr - zwischen 50 und 70 % haben. Wenn der Patient durch seine Klinik und durch bildgebende Verfahren dokumentiert hat, dass er zum Beispiel ein hämodynamisches Impairment hat, dann würde man ihm die Therapie auch zukommen lassen und sie ihm nicht vorenthalten, nur weil er nach irgendeiner Messmethode den Grad von 70 % nicht erreicht.

Der zweite Punkt ist, dass die Firma Phenox - wie viele unserer Fachkollegen auch - darauf abzielt, dass es nicht sinnvoll ist, erst auf den Re-Infarkt zu warten, wenn schon durch die Klinik und/oder Bildgebung bei dem Patienten dokumentiert ist, dass es eine hämodynamisch wirksame Stenose gibt, sodass also schon beim ersten qualifizierenden Ereignis, insbesondere, wenn dieses unter geeigneter medikamentöser Therapie aufgetreten ist, die Indikation gestellt werden darf.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. - Die Deutsche Röntgengesellschaft hat sich bislang nicht geäußert. Bleibt es dabei? - Wunderbar. Wer möchte jetzt sprechen? - Frau Schmid.

**Frau Dr. Schmid:**

Ich komme aus dem Städtischen Klinikum in Stuttgart und kann das aus der praktischen Sicht nur unterstützen. Ich finde es extrem schwierig, vor einem Patienten zu stehen, der unter doppelter Plättchenhemmung weiterhin symptomatisch ist, und ihm zu sagen: Ich habe keine weiteren Optionen mehr.

Wir machen uns die Entscheidung nicht leicht. Es ist stets eine interdisziplinäre Diskussion zwischen Neurologen, Neuroradiologen und dem Patienten.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. - Dann darf ich die Fragerunde eröffnen. - Der GKV-SV.

**GKV-SV:**

Ich möchte zu allen drei Hauptfragen, die Sie genannt haben, eine Verständnisfrage stellen. Dabei würde ich mir wünschen, dass Sie etwas zum tatsächlichen Schadenspotenzial der Methode sagen.

Sie erwähnten, dass man nicht bei allen Studien - auch wenn es wenige Studien gibt - eine Methode gleich in Bausch und Bogen verurteilen sollte. Trotzdem sind wir im Moment auf Daten zweier Studien angewiesen. Abgesehen von der WASID-Studie bleiben wir bei den zwei Studien, die ein relevantes Schadenspotenzial der Methode in diesen Gruppen ohne Nutzen gezeigt haben. Das ging bis hin zu einer Number needed to harm von 3 in der VISSIT-Studie. Ich würde Sie bitten, das vielleicht in Relation zu den von Ihnen genannten Fragen zu erläutern. Das ist meine erste Frage.

Die sich daran anschließende Frage zur Aufnahme einer TIA lautet: Unsere Lesart der Literatur ist, dass - auch in der Analyse der Studien, die zu den intrakraniellen Stenosen gemacht wurden, auch der Subanalysen - grundsätzlich, wenn eine TIA als qualifizierendes Ereignis gewählt wurde, die Wahrscheinlichkeit, einen erneuten Schlaganfall zu erleiden, ohne dass interveniert wird, deutlich unter dem Schadenspotenzial der Methode liegt. Ich würde Sie bitten, dazu noch etwas zu erläutern. Die Studien der letzten Tage zeigten alle das Gleiche. Insofern: Wie kann man, wenn das zweite qualifizierende Ereignis berücksichtigt ist, dies zum Schadenspotenzial in Relation setzen?

Die dritte Frage betrifft die Festlegung auf sieben Tage. Ja, das ist eine arbiträre Grenze, die in den Überlegungen, in den Beratungen, dass es auch Publikationen gibt - zwei von Alexander, eine von Nahab aus der Wingstein-Studie -, die zeigen, dass, je näher man herankommt - hier sind Tagesgrenzen von 10, 14 Tagen und etwas mehr untersucht worden, nicht mal von sieben -, die Wahrscheinlichkeit, ein periprocedurales Ereignis zu bekommen, höher liegt. Das ist nicht bei der SAMMPRIS-Studie gezeigt, das ist richtig. Aber in diesen Analysen ist es gezeigt. Es gibt noch eine ältere Studie, die besagt: Wenn man noch viel näher herangeht, nämlich in den Bereich, den wir als akut bezeichnen würden und der uns gar nicht interessiert. Sie hatten den Fall eines Schlaganfalls genannt, der immer schlechter wird, aber das interessiert uns gar nicht, das wird sowieso vergütet, das fällt unter § 2. Wie würden Sie diese Gefahr einschätzen?

Die vierte und letzte Frage betrifft diese Gruppe, die zumindest im Beschlussentwurf ausgenommen ist, es geht um die hämodynamischen Stenosen. Basierend auf Überlegungen und Studien wird gesagt, dass bei diesen Patienten das Risiko relativ hoch ist. Auch in einer kürzlich veröffentlichten Studie, der SAMMPRIS-Studie, wurde gezeigt, dass das nicht so war. Das wurde durchaus kontrovers diskutiert, und es ist meist bei Leuten, die zudem ein sehr hohes Risiko peri institutioneller Schlaganfälle haben, wo das Schadenspotenzial möglicherweise noch höher ist, wo wir also diese Erwägung, wie groß das Schadenspotenzial und wie groß der Nutzen ist, noch einmal neu einbeziehen wollen.

In den Stellungnahmen sagten Sie, das sei schwer zu erproben, weil diese Gruppe so heterogen ist. Meine Frage lautet: Ist das wirklich der Fall?

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Bitte.

**Herr Prof. Röther:**

Ich muss sagen, dass meine Aufnahmefähigkeit und mein Gedächtnis bei den nicht wenigen Fragen und den Ausführungen, die Sie vorgenommen haben, erheblich auf die Probe gestellt werden. Ich will versuchen, auch die Nichtmediziner mitzunehmen und mich einfach auszudrücken.

Zunächst Folgendes: Die SAMMPRIS-Studie ist eine Studie, wo man schon beim ersten Schlaganfallereignis und dem Nachweis einer Verengung der Arterien gleich 50 % - das war eine randomisierte Studie - eine medikamentöse Therapie bekommen hat, und bei den anderen 50 % hat man gleich mit der Katheterbehandlung begonnen. Wir sind uns ja vollkommen einig, dass das etwas ist, was man nicht machen sollte. Es ist so, dass man schon vor der Publikation der SAMMPRIS-Studie in Deutschland insgesamt dort sehr zurückhaltend war. Es war bei weitem nicht so, dass vor der SAMMPRIS-Studie bei jedem Nachweis einer Verengung von Hirnarterien gleich mit dem Katheter behandelt worden wäre. Wir waren da schon immer sehr zurückhaltend.

Wir haben jetzt eine andere Situation. Bei Schlaganfallpatienten machen wir jetzt die Diagnostik und stellen fest: Die Ursache für seinen Schlaganfall ist eine hochgradige Einengung einer Hirnarterie. - Dann würden wir - so haben wir uns geeinigt - zunächst einmal eine medikamentöse Therapie durchführen, die gar nicht leitliniengerecht ist. Ich bin Mitherausgeber der letzten Leitlinie zur Sekundärprävention des Schlaganfalls, und da haben wir über die doppelte Thrombozytenfunktionshemmung, also die Kombination einer Behandlung mit Aspirin und Clopidogrel, geschrieben. Es gibt keine Datenlage, das zu empfehlen und das bei einem Schlaganfallpatienten durchzuführen. Wir sind aufgrund der SAMMPRIS-Studie der Meinung, dass das in dieser ganz speziellen Subpopulation sinnvoll ist. Aber es zeigt sich ein wenig, wie schwach unsere Datenlage insgesamt ist.

Wir reden jetzt darüber, dass wir bei den Patienten - die diese nicht leitliniengerechte Therapie erhalten, also Aspirin und einen anderen Thrombozytenfunktionshemmer - Clopidogrel -, die wir aufgeklärt haben, dass sie nicht mehr rauchen, sich ausreichend bewegen und sich gesund ernähren sollen - also Lifestyleänderung, das gehört ja auch dazu -, die dann noch einmal eine Schlaganfallsymptomatik bekommen, die ganz klar dieser Engstelle zuzuordnen ist, dann davon ausgehen müssen, dass diese Patienten Therapieversager sind. Die haben auf diese Medikation nicht reagiert. Dann wissen wir, dass die Wahrscheinlichkeit, dass diese Patienten eine erneute, schwere Schlaganfallsymptomatik mit bleibenden klinischen Ausfällen bekommen, sehr groß ist. Das allein ist für uns die Indikation zu sagen: In dieser Situation sind wir der Meinung, dass man nicht darauf warten sollte, bis ein sehr schwerer Schlaganfall eingetreten ist, möglicherweise mit bleibenden Symptomen, sondern da reicht uns schon eine vielleicht nur wenige Stunden anhaltende schwere Lähmung oder eine Sprachstörung, die dieser Stenose, dieser Verengung zuzuordnen ist - das ist ganz wichtig -, und dann würden wir in dieser Situation die Entscheidung fällen, dieses Gefäß zu stenten.

Das ist die Sicht des Klinikers, und das ist der Alltag, mit dem wir zu tun haben. Das soll zeigen, dass wir uns diese Entscheidung nicht leicht machen und man diese Entscheidungen nur unter ganz bestimmten Bedingungen fällt, und zwar denjenigen, die ich eben genannt habe.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Frau Kurre.

**Frau Dr. Kurre:**

Dazu würde ich auch gern Stellung nehmen. Ich kann nicht auf publizierte Daten zurückgreifen. Es gibt in den USA aber ein Register, das nach der Veränderung der Zulassung des Wingspan-Stents der FDA geführt worden ist, das sogenannte Wave-Register. Die ersten Daten aus diesem Register sind auf einem Fachkongress im November letzten Jahres vorgestellt worden. Sie zeigen, dass nach der Veränderung bei der Anwendung des Wingspan-Stents die Komplikationsraten deutlich zurückgegangen sind. Die liegen bei

immerhin 85 Patienten im 30-Tage-Intervall bei 3,6 %. Es gibt eine sehr kleine Subpopulation, die nach den neuen Zulassungsregeln off label angewendet worden sind, da war das deutlich höher. Das sind jetzt die neuen Zahlen, mit denen wir nach der Veränderung der Zulassung des Wingspan operieren können. Das heißt, wenn man die Indikation einschränkt, kann man davon ausgehen bzw. besteht die Hoffnung, dass sich die Lage da auch verbessert, was das Schadenspotenzial angeht - erstens.

Zweitens zur 7-Tage-Regel: Es gibt eine Subgruppenanalyse der SAMMPRIS-Studie, die genau nach diesem 7-Tage-Intervall - vorher, nachher - dichotomisiert hat. Es waren immerhin über 100 Patienten in der einen oder anderen Subgruppe. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied, was die Komplikationsraten angeht. Und gegenüber den übrigen Daten, die alle Registerdaten waren, war SAMMPRIS eine kontrollierte, randomisierte Studie.

Zu den hämodynamischen Stenosen: Ich gehe davon aus, dass, da ein Ausschlusskriterium der SAMMPRIS-Studie die klinische Instabilität war bzw. kurz hintereinander auftretende Symptome, diese Patientengruppe in der SAMMPRIS-Studie gar nicht erfasst worden ist und wir keine Rückschlüsse daraus ziehen können.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. - Sind Ihre Fragen damit beantwortet?

**Herr Prof. Liebig**:

Ich möchte das auch kommentieren.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Wenn Sie das in eine Frage umformulieren könnten?

**Herr Prof. Liebig**:

Gut. - Ich beginne von hinten. Sie haben die Basilaris-Stenosen genannt: Es gibt auch neuere Daten - noch nicht publizierte, aber beim Kongress vorgestellte - einer Registerstudie aus Deutschland, federführend aus der Universitätsklinik Göttingen mit 190 Basilaris-Stenosen, die retrospektiv analysiert - also nicht diese hohen Kriterien, die an eine Studie angelegt werden, mit prospektiver Randomisierung etc. -, aber zumindest doch gute Daten liefert, die zur Publikation angenommene New European Neurology, die bei hämodynamischen oder überhaupt Stenosen der Arteria basilaris einen klaren Benefit für die gestenoteten Patienten im Vergleich mit den nach Best medical treatment behandelten gefunden haben. Die Studie muss demnächst erscheinen und kann noch in Ihre Überlegungen einfließen.

Zu Punkt 3, zu den sieben Tagen: Man muss noch einmal daran erinnern: Wir sprechen ja nicht über die Indikationsstellung zu der Methode, sondern darüber, ob das fürderhin von Ihnen vergütet wird. All diese Daten und Erkenntnisse sind uns auch bekannt. Ich würde da appellieren, dass Sie die Entscheidung, ob und wann die Therapie durchgeführt wird, unseren neurologischen Partnern überlassen und uns das nicht per Vergütungsstruktur aufoktroyieren. Das ist ja das Besondere bei unserem Fach, dass wir keine Selbstzuweisung betreiben und schon ein Kontrollorgan haben, das sehr gut funktioniert.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Das ist grenzwertig, was die Fragestellungen angeht, aber gut. - Es haben sich noch zwei gemeldet. - Herr Grond.

**Herr Prof Grond:**

Kurz ein Kommentar aus dem neurologischen Kontrollorgan: Ich frage mich jetzt als Neurologe, wie ich das definieren möchte; da tue ich mich schwer, deswegen finde ich diese Unterteilung sehr schwierig. Ich weiß gar nicht, wie ich jetzt unterscheiden soll, wenn der Patient weiter symptomatisch, hämodynamisch oder arterio-arteriell embolisch symptomatisch ist. Ich finde, dass das eine nicht zu operationalisierende Problematik ist, auch wenn es in Studien versucht und auch publiziert wird. Aber als Kliniker wüsste ich nicht, wie ich aus dem Dilemma herauskomme.

**Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Weitere Fragen? - Die DKG.

**DKG:**

Ich habe einige Fragen. Meine erste Frage bezieht sich auf die 7-Tage-Regelung. Ihnen sind zwei Beschlussentwürfe vorgelegt worden, wobei der eine das in der Richtlinie fest vorschreibt, der andere das in den tragenden Gründen empfiehlt. Meine Frage an Sie lautet: Gibt es eine Grundlage für eine Empfehlung? Also würden Sie sagen „Wann immer möglich, sollte man sieben Tage abwarten.“? Oder sagen Sie, diese 7-Tage-Regelung ist nicht sinnvoll?

**Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Bitte.

**Herr Prof. Fiehler:**

Aus meiner Sicht gibt es überhaupt keine Grundlage für diese sieben Tage. Das ist eine rein arbiträre Festlegung. Natürlich muss man sich in Studien für irgendwelche Schwellenwerte entscheiden, aber es gibt keine Grundlage in der Pathophysiologie der intraarteriellen Stenose, die sich nach sieben Tagen ändert. Es ist aus meiner Sicht sehr gefährlich, das zu tun, denn: Wir enthalten dem Patienten die Behandlung genau dann vor, wenn er sie potenziell am dringendsten braucht.

Diese sieben Tage - ich kenne keinen Hinweis aus der Literatur, dass das irgendeinen Sinn ergibt, und es steht auch komplett im Gegensatz zum Vorgehen in anderen Gefäßprovinzen.

**Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Sie haben mehrere Fragen angedeutet, das war die erste. Nun kommen wir zur zweiten.

**DKG:**

Die zweite Frage bezieht sich auf die TIA, die Sie als qualifizierendes Ereignis in der Ausnahmeregelung enthalten haben wollen. Gibt es aus Ihrer Sicht etwas, was Sie uns an die Hand geben können, sodass

man sagen kann „So kann man das operationalisieren, das ist eine sichergestellte TIA, die man dann auch so dokumentieren kann.“?

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Herr Röther.

**Herr Prof. Röther:**

Das kann man, glaube ich, aus klinischer Sicht sehr gut spezifizieren; ich hatte es eben schon genannt. Es muss natürlich eine Symptomatik sein, die von der Neuroanatomie her mit diesem Gefäßterritorium in Einklang zu bringen ist.

Wenn die mittlere Hirnarterie auf der linken Seite betroffen ist, dann kann eine Schwäche der linken Hand - weil die Bahnen kreuzen – eben nicht mit dieser Stenose in Verbindung gebracht werden. Auch unspezifische Symptome wie Schwindel oder Kopfschmerzen sind keine Symptome, die damit in einen Zusammenhang gebracht werden können, sondern wenn die linke Hirnarterie betroffen ist, dann kann nur eine Symptomatik damit in Zusammenhang gebracht werden, die auch mit dem Areal dieser linken Hirnhälfte zu tun hat. Das wäre eine Sprachstörung, wären Gefühlsstörungen oder Lähmungen auf der gegenüberliegenden Seite. So muss das ganz klar definiert sein. Es wäre begrüßenswert und ein aus meiner Sicht wichtiger Punkt, wenn man es dahin gehend spezifizierte.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Gibt es weitere Antworten? - Herr Grond.

**Herr Prof. Grond:**

Eine TIA ist ein spezifiziertes Ereignis. Das heißt, die Diagnose der transitorischen ischämischen Attacke ist eine neurologische Diagnose, über die es in neurologischen Händen keinen Zweifel gibt.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Ich rufe Frage 3 auf.

**DKG:**

Die dritte Frage bezieht sich auf die hämodynamischen Stenosen. Sie sagten, sie seien relativ selten. Es sind, wenn ich es richtig verstanden habe, 10 % aller Schlaganfallpatienten, die für ein Stenting infrage kommen. Und wie viele davon werden als hämodynamische Stenose eingestuft?

**Herr Prof. Fiehler:**

Auch 10 %. Wobei ich persönlich denke, dass die 10 % aller Schlaganfälle zu viele sind, die mit intrakraniellen Stenosen verbunden sind - zumindest in Mitteleuropa.

**DKG:**

Sieht man einmal von den Fallzahlen ab - es geht ja auch um die Durchführbarkeit einer Studie -: Selbst wenn man genügend Patientenzahlen hätte, sind das dann Patienten, die man einer Studie zuführen kann, oder sagt man, das sind Akutsituationen, bezüglich derer man schnell handeln muss, die ähnlich elektiv durchgeführt werden, sodass es auch deshalb schwierig ist?

**Herr Prof. Fiehler:**

So leid es mir tut, das zu sagen: Eine solche Studie ist sehr unrealistisch, weil man sich in einer Notsituation befindet. Die ganzen Voraussetzungen, die man für eine randomisierte Studie erfüllen muss - den Patienten aufzuklären -, sind schwer zu erfüllen. Es gibt da Möglichkeiten, das zu umgehen. Auf der anderen Seite halte ich eine solche Studie auch für unethisch. Ich könnte an einer solchen Studie als Zentrumsverantwortlicher nicht teilnehmen.

**Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Die vierte Frage. DKG.

**DKG:**

Meine letzte Frage betrifft die zweite Ausnahmekonstellation, die hämodynamischen Stenosen: Da haben viele geschrieben, dass es auch bei besonders schlechter Kollateralisierung möglich sein muss, ohne vorhergehende medikamentöse Therapie einen Stent einzusetzen. Könnten Sie vielleicht näher operationalisieren, was für Sie eine „besonders schlechte Kollateralisierung“ ist?

**Vorsitzender Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Frau Kurre.

**Frau Dr. Kurre:**

Im Prinzip gibt es zwei Möglichkeiten, Kollateralen zu beschreiben. Die erste Möglichkeit ist die: Es gibt Kollateralwege über den Circulus arteriosus Willisii, der anatomisch unterschiedlich angelegt sein kann. Das spielt insbesondere bei Stenosen der Arteria carotis interna und der Arteria basilaris eine Rolle, wo Querverbindungen gut oder nicht gut ausgebildet sind.

Das Zweite sind leptomeningeale Kollateralen, die über piale Anastomosen in das entsprechende Versorgungsgebiet ziehen. Das sind beides Punkte, auf die man als Kliniker, als Angiographieur abzielt, wo man abschätzt, ob die sogenannte arteriovenöse Zirkulationszeit, die man angiographisch sehen kann, gegenüber den gesunden Gefäßterritorien verlängert ist. Das wäre eine Möglichkeit, die hämodynamische Relevanz zu quantifizieren.

**Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Wir haben eine zweite Wortmeldung.

**Herr Prof. Fiehler:**

Es gibt auch spezielle Muster im Gehirn, die darauf hinweisen, dass die Ursache der Infarkte hämodynamisch ist. Aber das ist auch nicht ganz trivial zu machen und nur schwierig zu operationalisieren. Die Endstrecke der hämodynamischen Problematik wäre dann die Narbe, die man dann schon sieht.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Der GKV-Spitzenverband.

**GKV-Spitzenverband:**

Ich möchte noch einmal zu den hämodynamischen Stenosen fragen. Heißt das, dass Sie denken, es ist operationalisierbar, die Kollateralisierung dieser Gruppe zu beschreiben? Mir fallen jetzt die Publikationen von Liebeskind etc. ein. Sehen Sie das auch so? Kann man diese Gruppe operationalisieren?

**Herr Prof. Fiehler:**

Ja, man kann es operationalisieren, wobei wir zwei Dinge unterscheiden müssen: Wir wollen auf der einen Seite - das geht, ja - für wissenschaftliche Untersuchungen eine homogene Gruppe definieren. Das hat Liebeskind gemacht, wenngleich die Methodik, die er angewandt hat, aus dem akuten Schlaganfall auf die chronische Indikationsstellungsgeschichte in der WASID-Studie übertragen wurde - was in diesem Fall sehr gut funktioniert hat. Man kann das forschungsmäßig tun, aber was ich für sehr schwierig halte, ist, die Patientengruppe als ganze, über die wir sprechen, homogen zu charakterisieren.

Wenn wir davon ausgehen, dass wir 10 % hämodynamisch bedingte Schlaganfälle aufgrund der intrakraniellen Stenose haben, würden wir dann von denen wieder 10 % maximal in eine entsprechende Studie einschließen können. Bei anderen gibt es dann wieder anatomische Hinderungsgründe und andere Gründe, warum diese Studie schwer durchführbar ist. Aber wenn wir uns auf die Charakterisierung konzentrieren, gibt es wirklich viele Ausnahmesituationen, die das Ganze dann wieder schwer interpretierbar machen, was mit der Anatomie der Hirnbasisarterien zusammenhängt. Denn was bei dem einen hämodynamisch relevant ist, weil er zum Beispiel eine Verbindung zwischen der vorderen und der mittleren Hirnarterie hat, ist bei dem anderen nicht relevant, weil er diese Verbindung an einer anderen Stelle hat.

Das heißt, je mehr Sie mit diesen Definitionen ins Detail gehen, desto schwieriger, ja extrem schwierig wird es, das zu tun, und das hat einen Grad an Granularität, der in der klinischen Praxis absolut nicht zu machen ist. Nur wenn Sie in einem Imaging Lab sitzen und sagen, Sie schauen Studiendaten mit geschulten homogenisierten Leuten an, dann geht das. Aber wenn wir jetzt sagen, wir wollen diese Kriterien einführen, um in Deutschland das intrakranielle Stenting zu operationalisieren, ist das einfach nicht möglich.

**Herr Dr. Deisler** (Vorsitzender):

Noch einmal der GKV-Spitzenverband.

**GKV-Spitzenverband:**

Eine letzte Frage: Sie sagten, es bringt Sie in ein klinisch-neurologisches Dilemma, diese Gruppe zu beschreiben. Die Gruppe der Patienten mit hämodynamischen Stenosen, die man nicht mehr als akut einschätzen kann: Gibt es nach Ihrer Einschätzung diese Gruppe, die wiederholt durch Blutdruckabfälle, blutdrucksenkende Medikamente und Anstrengungen immer im gleichen Strom bei einer hämodynamisch

relevanten Stenose klinische Ausfallsymptome hat und bei der man in diesem Fall die Implantation eines Stents andenken würde? Gibt es diese Gruppe oder gibt es sie nicht?

**Herr Prof. Röther:**

Die Gruppe gibt es - gerade in dieser Woche gesehen.

**Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Das war eine kurze, knappe Antwort. - Bitte.

**Herr Prof. Martin Grond:**

Ich sage einschränkend: Die gibt es in ganz, ganz kleinen Zahlen, und ich glaube, Studien wird man bei dieser Indikation nicht durchführen können.

**Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Gibt es weitere Fragen? - Das ist nicht der Fall. Dann darf ich mich bei Ihnen herzlich bedanken, dass Sie uns so ausführlich Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich alles, was Sie gesagt haben, überdenken und prüfen, ob es Änderungsbedarf gibt.

Herzlichen Dank auch noch einmal dafür, dass Sie von so weither gekommen sind und uns hier, beim GBA, zur Verfügung gestanden haben. Dafür ganz herzlichen Dank. Ich darf Ihnen einen guten Nachhauseweg wünschen und mich bedanken, dass Sie da waren. Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 12:05 Uhr

## E Gesamtbewertung

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

Die Anwendung von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen ist bei nachgewiesener höherer Schädlichkeit gegenüber der Vergleichstherapie 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.

Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten und Patientinnen mit

- einer intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von mindestens 70 %, die nach einem stenosebedingtem Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erlitten haben.

Die Intervention soll mit ausreichendem zeitlichem Abstand zum letzten Ereignis durchgeführt werden.

oder

- einem akuten Gefäßverschluss aufgrund einer hochgradigen intrakraniellen Stenose, bei denen alternative Therapiekonzepte nicht in Betracht kommen oder versagen.

Die vorstehenden Ausnahmen von der grundsätzlichen Ausschlussentscheidung lassen die rechtlichen Voraussetzungen eines zulässigen Einsatzes von Stents zur Behandlung von intrakraniellen Stenosen im Übrigen unberührt.

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.

Der G-BA behält sich vor, insbesondere bei neuen Erkenntnissen zu dem Indikationsfeld TIA, seine Beschlussfassung zu überprüfen.