

IQWiG Arbeitspapier GA15-02: „Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen: VISSIT Studie und Akutbehandlung in Deutschland“

Kommentar des Berufsverbandes der Neuroradiologen (BDNR), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)

Wiebke Kurre¹, Ansgar Berlis², Hans-Christoph Diener³, Jens Fiehler⁴, Ralf Gold⁵, Christoph Groden⁶, Gerhard F. Hamann⁷, Joachim Röther⁸, Bernd Eckert⁹

¹ Neuroradiologische Klinik, Klinikum Stuttgart

² Neuroradiologie, Klinikum Augsburg - Präsident des Berufsverbandes der Neuroradiologen

³ Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen – 1. Vorsitzender der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

⁴ Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

⁵ Neurologische Klinik, Universitätsklinik Bochum – 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

⁶ Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinik Mannheim – Präsident der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie

⁷ Klinik für Neurologie und Neurologische Rehabilitation, Bezirkskrankenhaus Günzburg – 1. Vorsitzender der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft

⁸ Neurologische Abteilung, Asklepios Klinik Altona

⁹ Neuroradiologie, Asklepios Klinik Altona

Wissenschaftliche Ausgangslage

Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der SAMMPRIS und VISSIT Studie bestehen Zweifel an der Effektivität der intrakraniellen Stentangioplastie zur Sekundärprophylaxe bei symptomatischen, intrakraniellen Stenosen^{1,2}. Beide Studien hatten das Ziel zu überprüfen, ob eine intrakranielle Stentbehandlung hochgradiger Stenosen ($\geq 70\%$ Lumeneinengung) zusätzlich zu einer intensivierten medikamentösen Therapie einen günstigen Einfluss auf die Prognose betroffener Patienten hat. Die Studien war ausschließlich für *elektive* Behandlungen zur Sekundärprophylaxe nach einem ischämischen Ereignis (TIA oder Schlaganfall) konzipiert. Patienten mit einem instabilen neurologischen Zustand, die unter Umständen einer Akutintervention bedurften, wurden explizit ausgeschlossen. Weder in der SAMMPRIS noch in der VISSIT Studie war ein vorausgegangener konservativer Behandlungsversuch der symptomatischen Stenose Voraussetzung für einen Studieneinschluss. Die hämodynamische Relevanz der Gefäßeinengung und die Güte der Kollateralversorgung wurden bei der Patientenselektion ebenfalls nicht berücksichtigt. Die primären Studienendpunkte waren wie folgt definiert:

SAMMPRIS

- Jeder Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung
- Ischämischer Schlaganfall im Territorium der behandelten Stenose jenseits des 30 Tage Intervalls (2 Jahre geplante Nachbeobachtung)
- Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach einer Revaskularisationsbehandlung der Zielläsion während des Nachbeobachtungszeitraumes

VISSIT

- Schlaganfall im Territorium der behandelten Stenosen innerhalb von 12 Monaten
- Harte TIA im Territorium der behandelten Stenose von Tag 2 bis 12 Monate nach Randomisierung

Die endovaskuläre Therapie wurde in SAMMPRIS und VISSIT jeweils mit technisch unterschiedlichen Stentsystemen durchgeführt. In der SAMMPRIS Studie erfolgte die Behandlung mit dem selbstexpandierenden Wingspan® Stent (Stryker Neurovascular,

Freemont, CA, USA) und in der VISSIT Studie mit dem ballonexpandierbaren Pharos Vitesse® Stent (Codman und Shurtleff, Raynham, MA, USA).

Die SAMMPRIS Studie wurde im Jahr 2011 aus Sicherheitsgründen abgebrochen, weil im Interventionsarm innerhalb des 30 Tage Intervalls signifikant mehr Schlaganfälle und Todesfälle aufgetreten waren. Auch am Ende der Nachbeobachtungsphase blieb der Vorteil der konservativen Behandlung im Vergleich zur Therapie mit dem Wingspan® Stent erhalten. Die VISSIT Studie wurde im Zuge des Abbruchs der SAMMPRIS Studie ebenfalls beendet. Auch hier zeigten die Ergebnisse am Ende der Nachbeobachtungszeit einen Vorteil für ein konservatives Vorgehen im Vergleich zu einer endovaskulären Behandlung mit dem Pharos Vitesse® Stent.

Eine kritische Lesart dieser Studien spricht gegen eine *unselektive* aber *nicht generell gegen* die Anwendung dieser Behandlungsmethode. Bei Betrachtung der Ergebnisse der beiden randomisierten Studien mit ihren Rahmenbedingungen und unter Einbeziehung klinischer Erfahrungen bleiben Indikationen, in denen die Stentangioplastie eine sinnvolle und häufig lebensrettende therapeutische Maßnahme ist - so beispielsweise bei hämodynamisch relevanten Gefäßverengungen, bei akuten Gefäßverschlüssen und bei Versagen konservativer Therapiemaßnahmen.

Aktuell wird auf Initiative des Spitzenverbandes der Krankenkassen (GKV) im Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) über die Streichung der intrakraniellen Stentbehandlung aus dem Leistungskatalog der GKV verhandelt. Als Diskussionsgrundlage wurde seitens des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) basierend auf der SAMMPRIS Studie ein Gutachten erstellt, das bereits ausführlich aus neuroradiologischer und neurologischer Sicht kommentiert wurde^{3,4,5}. In dieser ersten Stellungnahme wurde bereits darauf hingewiesen, daß die guten klinischen Ergebnisse der konservativen Therapie symptomatischer intrakranieller Stenosen einer externen Validierung unter medizinischen Alltagsbedingungen bedürfen und daß die intrakranielle Stentbehandlung in definierten klinischen Konstellationen (akute Gefäßverschlüsse, hämodynamisch relevante Stenosen, Versagen konservativer Therapie) weiterhin möglich sein muss. Zudem sollte eine Möglichkeit geschaffen werden verbesserte interventionelle Methoden unter Studienbedingungen zu prüfen.

Aktuell gehen die Bestrebungen dahin, daß sich die Einschränkung der Vergütung nicht nur auf Indikationen beziehen soll, in denen wahrscheinlich auch mit medikamentösen Verfahren gute Erfolge zu erzielen sind, sondern es werden auch die aus medizinischer Sicht sinnvollen Indikationen in Zweifel gezogen. Seitens des IQWiG wurde im Juni dieses Jahres ein neues Arbeitspapier veröffentlicht, das u.a. eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der SAMMPRIS Studie auf Notfallindikationen propagiert und eine Studie über die intrakranielle Stentbehandlung in Notfallsituationen fordert⁶. Auch die in diesem Arbeitspapier gezogenen Schlussfolgerungen können aus wissenschaftlicher und medizinisch praktischer Perspektive nicht unkommentiert bleiben.

Gemeinsame Stellungnahme des BDNR, der DGNR, der DGN und der DSG

Im Jahr 2014 erstellte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Nutzenbewertung von Stents zur Behandlung Intrakranieller Stenosen (Rapid Report N14-01)³. In einem aktuellen Berichtsdokument (Arbeitspapier GA15-02) wird nun ergänzend das Ergebnis der kürzlich publizierten VISSIT Studie diskutiert und der Versuch einer Nutzenbewertung und Bestandsaufnahme sogenannter „Akutbehandlungen“ intrakranieller Stenosen mit Stents in Deutschland unternommen⁶.

Zum Rapid Report N14-01 haben der Berufsverband der Neuroradiologen, die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft bereits im Oktober 2014 Stellung genommen^{4,5}. Das nun veröffentlichte Arbeitspapier GA15-02 gibt Anlass zu einer Ergänzung dieser Stellungnahme.

Bei der Erstellung des Rapid Reports N14-01 wurde zumindest noch formal ein externer Sachverständiger bestellt, auch wenn fachliche Eingaben inhaltlich in den Bericht keinen adäquaten Eingang fanden. Im Arbeitspapier GA15-02 wurde auf fachliche Expertise gänzlich verzichtet, die wir mit diesem Kommentar nachreichen. Hierbei beziehen wir uns insbesondere auf den zweiten Berichtsteil dessen Inhalt die „Akutbehandlung“ intrakranieller Stenosen mit Stents in Deutschland ist.

Die durch das IQWiG zu bearbeitenden Fragestellungen zur „Akutbehandlung“ umfassten

- a) die Beurteilung inwieweit die Nutzenbewertung des Rapid Report N14-01 auch auf die „Akutbehandlung“ anzuwenden sei und
- b) der Anteil der Patienten, bei denen in Deutschland eine intrakranielle Stentimplantation im Rahmen einer „Akutbehandlung“ durchgeführt wird.

Der Begriff der „Akutbehandlung“ ist im Berichtsdokument nicht präzise definiert. Wahrscheinlich gemeint ist eine Notfallbehandlung. Das IQWiG definiert die Dringlichkeit des Eingriffs über ein zeitliches Intervall zwischen Ereignis und Therapie von ≤ 48 h. Theoretisch könnten hier neben Notfällen auch Patienten erfasst werden, die zwar zeitnah nach dem Ereignis behandelt wurden, aber keine Notfälle repräsentieren. Trotz der unscharf gewählten Definition wurden nur Patienten mit akuten Gefäßverschlüssen und zunehmenden Schlaganfallsymptomen im Berichtsdokument ausgewertet.

Für die Erstellung des Reports N14-01 waren zur Nutzenbewertung ausschließlich prospektive, randomisierte Studien zugelassen. Fallserien und Register wurden mit dem Verweis auf eine unzureichende Evidenz ausgeschlossen. Der neu erstellte Ergänzungsbericht basiert in Ermangelung prospektiver randomisierter Studien ausschließlich auf retrospektiven Fallserien. Auf deren Grundlage soll nun eine bedeutsame Entscheidung für die medizinische Versorgung im Sinne eines Ausschlusses der intrakraniellen Stentimplantation auch für medizinische Notfallbehandlungen getroffen werden. Diese Vorgehensweise halten wir für nicht konsistent.

Zur Bearbeitung der Fragestellung wurden ausschließlich in Deutschland durchgeführte Studien analysiert. Um die Grundsatzfrage des Nutzens einer Notfallbehandlung durch intrakranielle Stentimplantation zu beantworten, ist diese Vorgehensweise ungeeignet. Die Stentbehandlung symptomatischer, intrakranieller Stenosen ist im Vergleich zu anderen Therapien relativ selten. Entsprechend sind die zu erwartenden Behandlungszahlen gering und noch geringer, wenn man lediglich eine Subgruppe dieser Patientenpopulation betrachtet. Hinzukommt, daß die meisten der Behandlungen im Kontext der klinischen Patientenversorgung durchgeführt werden. Insofern finden die Daten nicht zwingend Eingang in eine wissenschaftliche Auswertung und in die medizinische Fachliteratur. Aus demselben Grund ist auch der zweite Teil der Fragestellung nach dem Anteil der Notfallbehandlungen an der Gesamtzahl der

intrakraniellen Stentbehandlungen in Deutschland mit der durch das IQWiG gewählten Methode einer Literaturanalyse nicht valide zu beantworten.

Das IQWiG zieht aus der Analyse der in Deutschland publizierten Fallserien über Notfallstentbehandlungen mit kumulativ 31 Patienten folgenden Schluss: „Es gibt derzeit keine Anhaltspunkte, dass die Ergebnisse der Studien, die der generellen Bewertung zugrunde liegen (N14-01), nicht auf die Akutbehandlung symptomatischer Patienten übertragen werden können.“ Die „generelle Bewertung“ im Bericht N41-01 fußt im Wesentlichen auf der SAMMPRIS Studie, in der Notfallszenarien explizit ausgeschlossen wurden. Das klinische Behandlungsergebnis der 31 Patienten, die im Rahmen von akuten Gefäßverschlüssen oder bei progredienten klinischen Symptomen eine Notfalltherapie erhielten mit den klinischen Ergebnissen der prognostisch erheblich günstigeren Kontrollgruppe im medikamentösen Arm der SAMMPRIS Studie zu vergleichen ist wissenschaftlich völlig abwegig. Insofern hat auch die seitens des IQWiG gezogene Schlussfolgerung der Übertragbarkeit der Ergebnisse keinen Bestand.

Mit einem Verweis auf kürzlich publizierte Studien, die einen Vorteil der endovaskulären Gefäßrekanalisation durch Thrombusextraktion bei einem akuten embolischen Gefäßverschluss zeigten, fordert das IQWiG die Durchführung einer analogen Studie auch für Notfallbehandlungen mit intrakraniellen Stents. Bei einem akuten Gefäßverschluss ist im Einzelfall vor der Intervention nicht unterscheidbar, ob es sich um einen embolischen Verschluss handelt, der mit einer alleinigen Thrombusextraktion behandelbar ist, oder ob ein lokal thrombotischer Verschluss vorliegt, der einer Stentimplantation zur effektiven Gefäßrekanalisation bedarf. Dies wird sich erst im Zuge des durchgeführten Eingriffes faktisch unterscheiden lassen. Es ist eine menschlich und medizinisch fragwürdige Herangehensweise, bei ersterem Patienten die Behandlung durchzuführen und bei letzterem den begonnenen Eingriff abubrechen oder ihn zu diesem Zeitpunkt in eine Studie zu randomisieren, zumal eine erfolgreiche Gefäßrekanalisation durch Stentimplantation möglich wäre. Bei progredienten Schlaganfallsymptomen, die durch eine hochgradige Stenose ausgelöst werden, ist zwar die ursächlich zugrundeliegende Gefäßverengung zumeist erkennbar, die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie aufgrund der sich stets verschlechternden Ausfallserscheinungen dem Patienten und seinen Angehörigen schwer vermittelbar.

Bei beiden beschriebenen Notfallindikationen für die Implantation intrakranieller Stents handelt es sich um eine kleine Gruppe von Patienten mit sehr heterogenen Ausgangsbedingungen, die eine adäquate Abbildung in einer Studie zusätzlich erschweren.

Basierend auf medizinischer Erfahrung aus der klinischen Praxis sehen wir die Nichtbehandlung von Patienten mit progredienten neurologischen Symptomen aufgrund akuter lokal atherosklerotischer Verschlüsse von Hirnarterien als nicht hinnehmbar an und halten eine Streichung solcher Behandlungen aus dem Leistungskatalog der GKV für ethisch und moralisch nicht vertretbar.

¹ Derdeyn C, Chimowitz M, Lynn M 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: 333-341

² Zaidat O, Fitzsimmons B, Woodward B et al. 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; 3013: 1240-1248

³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Rapid Report N14-01: Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen (9.10.2014). Im Internet: www.iqwig.de Stand 19.8.2015

⁴ Fiehler J, Berlis A, Grond M et al. Nutzenbewertung von Stents zur Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen – Kommentar zum Rapid Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durch BDNR, DGNR, DGN und DSG. *Clin Neuroradiol* 2014; 24: 406-408

⁵ Deutsches Ärzteblatt: Neurologen und Neuroradiologen kritisieren IQWiG-Studie zur Stentbehandlung von Schlaganfallpatienten (14.10.2014). Im Internet: www.aerzteblatt.de Stand 19.8.2015

⁶ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Arbeitspapier GA15-02: Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen: VISSIT-Studie und Akutbehandlung in Deutschland (18.6.2015). Im Internet: www.iqwig.de Stand 19.8.2015