

Gemeinsame Stellungnahme vom 10. Oktober 2014
des Berufsverbands Deutscher Neuroradiologen (BDNR),
der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR),
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und
der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)

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

Jens Fiehler¹, Ansgar Berlis², Martin Grond³, Michael Knauth⁴, Gerhard Hamann⁵, Wiebke Kurre⁶

1 – Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinstraße 52, 20246 Hamburg, 2 – Klinik für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie, Klinikum Augsburg, Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg, 3 – Kreisklinikum Siegen, Haus Hüttental, Klinik für Neurologie, Weidenauer Straße 76, 57076 Siegen, 4 – Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen, 5 – Klinik für Neurologie und Neurologische Rehabilitation, Ludwig-Heilmeyer-Straße 2, 89312 Günzburg, 6 – Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Klinikum Stuttgart, Kriegsbergstraße 60, 70174 Stuttgart

Mit dem 09.10.2014 hat das IQWiG eine Nutzenbewertung von Stents zur Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen veröffentlicht. Auslöser für die Erstellung des Gutachtens war ein Antrag des Spitzenverbandes der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) an den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) zur Überprüfung dieser Behandlungsmethode auf der Grundlage des §137c SGB V. Ergeben sich Hinweise auf einen unzureichenden Nutzen, eine Schädlichkeit oder Unwirksamkeit, so dürfte diese Behandlung künftig nicht mehr zulasten der Krankenkassen erbracht werden. Es geht folglich um eine Entscheidung mit hoher Tragweite, die einschneidende Folgen für den Gesundheitszustand betroffener Patienten haben kann. Die medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften BDNR, DGNR, DGN und DSG nehmen hierzu gemeinsam wie folgt Stellung:

Bislang existiert eine einzige prospektive, randomisierte Studie, die mit *einem* Implantat (Wingspan) und *einer* Indikationsstellung durchgeführt wurde (SAMMPRIS; Stenting versus Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis)¹. In dieser Studie wurde untersucht, inwiefern die Stentbehandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen mit dem Wingspan-Stent im Vergleich zu einer intensivierten konservativen Therapie für den Patienten vorteilhaft ist. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil das Ergebnis zuungunsten der Behandlung mit dem Wingspan-Stent ausfiel. Drei weitere Studien wurden im Rahmen des Gutachtens als relevant identifiziert, da es sich ebenfalls formal um prospektive randomisierte Studien handelte^{2,3,4}. Die Aussagekraft der letztgenannten Studien ist jedoch aus vielerlei Gründen limitiert. U.a. bestanden hier Unklarheiten hinsichtlich des methodischen Vorgehens; die Patientenzahlen waren gering oder die Studien wurden vorzeitig abgebrochen. Im Wesentlichen basiert die Beurteilung daher auf den Resultaten der SAMMPRIS-Studie.

Unabhängig von der Tatsache, dass ausschließlich der Wingspan-Stent Gegenstand der Betrachtung war, deckt die SAMMPRIS-Studie nicht das gesamte Spektrum der Indikationen für die intrakranielle Stenttherapie ab. In die Studie wurden lediglich Patienten eingeschlossen, die sich in einem stabilen klinischen Zustand befanden. Patienten mit akuten Gefäßverschlüssen und ursächlich zugrunde liegender Stenose wurden nicht randomisiert.

Auch ließen die Einschlusskriterien der SAMMPRIS-Studie die Pathophysiologie der Schlaganfallentstehung bei intrakraniellen Stenosen unbeachtet. Hier unterscheidet man a) direkt durch den atherosklerotischen Plaque lokal bedingte Verschlüsse von Seitenästen, b) Embolien, die durch lokale Thrombusverschleppung entstehen, und c) hämodynamische Infarkte, die allein durch die Minderversorgung mit Sauerstoff durch den reduzierten Blutfluss ausgelöst werden. Während in den beiden erstgenannten Situationen eine Beeinflussung durch blutplättchenhemmende Medikamente zu erwarten ist, ist im Fall einer hämodynamisch relevanten Stenose auf pharmakologischem Weg keine Verbesserung zu erreichen. Vereinfacht betrachtet liegt hier ein überwiegend physikalisches Problem vor, das nur durch eine ebenso physikalische Gefäßerweiterung zielführend lösbar ist.

Die medikamentöse Behandlung vor dem Schlaganfall wurde für die Patientenauswahl nicht einbezogen. In der SAMMPRIS-Studie wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die erstmalig Symptome aufgrund ihrer intrakraniellen Stenose hatten, als auch solche mit rezidivierenden Schlaganfällen unter konservativer Behandlung. Während Patienten der ersten Gruppe zunächst einer konservativen Behandlung zugeführt werden können, bleibt für Patienten mit rezidivierenden Schlaganfällen lediglich die Stentbehandlung als therapeutische Alternative.

In der SAMMPRIS-Studie waren nicht nur im endovaskulären Therapiearm die Ereignisraten unerwartet hoch, sondern auch im konservativen Arm unerwartet niedrig. Die niedrigen Ereignisraten im nichtinvasiven 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.

Das IQWiG zieht aus seiner Analyse die Schlussfolgerung, dass es einen Anhalt für einen Schaden für den Patienten in Bezug auf den Endpunkt Schlaganfall gäbe, während aus den übrigen betrachteten Endpunkten weder ein Anhalt für einen Nutzen noch für einen Schaden abzuleiten sei. Aus den o.g. Gründen können wir diesem Pauschalurteil über die intrakranielle Stentbehandlung nicht zustimmen.

Wissenschaftlich korrekt wäre der Schluss, 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. Die Stenttherapie intrakranieller Stenosen muss in bestimmten Konstellationen weiterhin möglich sein. 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 Gefäßeröffnung 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.

Zusammenfassend halten wir fest, dass die Datengrundlage, auf der die Nutzenbewertung der IQWiG fußt, nicht ausreicht, die Methode der intrakraniellen Stentbehandlung vollumfänglich und abschließend zu beurteilen. Eine differenzierte Betrachtung hinsichtlich unterschiedlicher klinischer Konstellationen, Indikationsstellungen und Implantate ist geboten. In bestimmten Behandlungssituationen, die oben skizziert wurden, existiert keine therapeutische Alternative zum intrakraniellen Stenting.

¹ Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomized trial. *Lancet* 2014; 383(9914): 333-341

² Miao Z, Jiang L, Wu H et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis - endovascular versus medical therapy in a Chinese population. *Stroke* 2012; 43: 3284–3290

³ 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 (China)* 2013; 22(2): 89-92

⁴ Qureshi AI, Chaudhry SA, Siddiq F et al. A randomized trial comparing primary angioplasty versus stent placement for symptomatic intracranial stenosis. *J Vasc Interv Neurol* 2013; 6(2): 34-41