

Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: D15-02
Version: 1.0
Stand: 14.11.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.09.2015

Interne Auftragsnummer:

D15-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen.....	3
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 25.08.2016 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 18.08.2016 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 22.09.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts gewürdigt.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bundesverband Niedergelassener Kardiologen (BNK) e. V.	Haerer, Winfried ¹	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) e. V.	Baldus, Stephan	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.					
	Elsässer, Albrecht ¹	ja	ja	ja	nein	nein	nein
	Levenson, Benny	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.					
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) e. V.	Cremer, Jochen ¹	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Gemeinschafts- klinikum Mittelrhein, Kemperhof – Medizinische Klinik/ Kardiologie	Bojara, Waldemar ¹	nein	nein	ja	nein	nein	nein

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Härle, Tobias ¹	ja	nein	nein	ja	ja	nein
Reifart, Nicolaus ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein

¹ Version 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: 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: 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: 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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², 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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung², 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: 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?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Bundesverband Niedergelassener Kardiologen (BNK) e. V.....	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) e. V.	A 6
A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) e. V.	A 11
A.1.4 – Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Kemperhof – Medizinische Klinik/Kardiologie	A 14
A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 17
A.2.1 – Härle, Tobias	A 17
A.2.2 – Reifart, Nicolaus	A 21

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Bundesverband Niedergelassener Kardiologen (BNK) e. V.

Autoren:

- Haerer, Winfried

EINGEGANGEN
20. Sep. 2016



■ Innere Medizin
■ Kardiologie
■ Angiologie

Herzklīnik Ulm
Dr. Haerer und Partner
Gemeinschaftspraxis

Tel. 07 31 - 9 35 30 - 70
Fax 07 31 - 9 35 30 - 27
Herzkatheter-Direktwahl:
07 31 - 9 35 30 ■

Magirusstrasse 49
89077 Ulm
anmeldung@herzklīnik-ulm.de
www.herzklīnik-ulm.de



Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen

Stellungnahme Vorbericht D15-02

Prof. Dr. Jürgen Windeler

Im Mediapark 8

50670 Köln

19.9.2016

	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib		Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
Ressort					Ressort				
IL					GI				
AM					Komm				
NMV					VW				
VuG					Stb. IB				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

Projektnummer D15-02

Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler

mit Interesse habe ich Ihre vorläufige Nutzenbewertung zur Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronaren Herzkrankheiten gelesen.

Sie versuchen den Nutzen der FFR

- bei KHK-Patienten mit einer Indikation zur PCI sowie
- bei Patienten mit stabiler KHK

zu bewerten und kommen zu dem Ergebnis, dass die Studienlage einen Nutzen der FFR bei KHK-Patienten nicht aber bei Patienten mit stabiler KHK belegt.

Man könnte aus diesem Ergebnis schließen, dass die FFR nur bei Patienten, die eine PCI bekommen, sinnvoll ist, nicht aber bei solchen mit einer stabilen KHK; entsprechend könnte man ableiten, dass nur bei den PCI-Patienten die FFR vergütet werden sollte und nur dann, wenn keine stabile KHK vorlag. Diese Ableitung aus der Studienlage wäre falsch und hätte fatale Folgen.

Meines Erachtens ist Ihre Fragestellung nicht zielführend. Mit den FAME-Studien wurde gezeigt:

1. Patienten ohne Ischämie, die einer optimierten medikamentösen Therapie (OMT) zugeführt werden, haben eine bessere Prognose als solche, die eine PCI bekommen, obwohl keine Ischämie vorliegt [FAME].
2. Patienten mit Ischämie, die einer OMT zugeführt werden, haben eine schlechtere Prognose als solche, die eine PCI bekommen [FAME II].

Fazit kann nur sein, dass eine Indikation für eine PCI erst nach dem Ischämie-nachweis vorliegt und nicht schon vorher; es also die von Ihnen aufgeführt Patientengruppe „KHK-Patienten mit einer Indikation zur PCI“ vor einem Ischämie-nachweis gar nicht gibt. In der FAME-Studie haben gerade die Patienten profitiert, die weniger oder gar keine Stents bekommen haben und damit gerade keine Indikation zur PCI hatten, auch wenn man das aufgrund des angiografischen Bildes dachte.

Bei Patienten mit stabiler KHK kommen Sie zu dem Ergebnis, dass die Studien keinen Nutzen der FFR belegen. Hier ist weder die Studiauswahl noch Ihr Ergebnis nachvollziehbar.

Zur Studiauswahl: Der ganz überwiegende Teil der Patienten in der FAME-Studie hatte eine stabile KHK. Die Ergebnisse wurden oben schon skizziert. Es ist nicht nachvollziehbar, warum diese Studie zur Nutzenbewertung der FFR bei Patienten mit stabiler KHK nicht herangezogen wurde.

Zum Ergebnis Ihrer Studiauswertung: Sie kommen zu dem Ergebnis, dass keine verwertbaren Ergebnisse zur erneuten Hospitalisierung oder zur erneuten koronaren Revaskularisation berichtet werden. Die FAME-II-Studie wurde abgebrochen, weil die Raten der Notfallrevaskularisation zwischen der PCI-Gruppe (1,6%) und der OMT-Gruppe (11,1%) soweit auseinanderlagen, dass man einen weiteren Einschluss in die Studie ethisch nicht vertreten konnte. Wenn sechs Mal mehr Patienten notfallrevaskularisiert werden müssen, was immer auch eine Hospitalisierung mit sich bringt, ist es für mich schwer nachvollziehbar, warum diese Daten statistisch nicht verwertbar sein sollen.

In die beiden Studien „Dambrink 2010“ und „DANAMI-3-PRIMULTI“ wurden nur Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingeschlossen – also gerade keine Patienten mit einer stabilen KHK. Diese Studien sind daher meines Erachtens in keiner Weise geeignet, um Schlüsse zu KHK-Patienten mit stabiler Angina pectoris zuzulassen.

Zusammengefasst kann man sagen:

1. Es gibt eine klare Studienlage dass die Ischämie das Hauptproblem der KHK ist [Iskander S, Iskandrian A E JACC 1998; Courage, L J Shaw et al, Circulation, 2008].
2. Es gibt eine klare Studienlage, dass die ischämische Relevanz einer Stenose am angiographischen Bild typischerweise nicht erkannt werden kann [Int J Cardiol. 2007 Aug 21;120(2):254-61. Epub 2007 Mar 7.] und [Circulation. 2014 Jan 14;129(2):173-85; Eric Van Belle et al.; Outcome Impact of Coronary Revascularization Strategy Reclassification With Fractional Flow Reserve at Time of Diagnostic Angiography: Insights From a Large French Multicenter Fractional Flow Reserve Registry].
3. Es gibt eine klare Studienlage, dass die FFR eingesetzt um zwischen ischämischen und nicht ischämieauslösenden Läsionen zu unterscheiden, die Prognose von KHK-Patienten verbessert, unabhängig davon, ob der Patient nach angiografischem Befund eine Indikation zur PCI zu haben scheint oder nicht [Fame, Fame II].
4. Diese Studienlage gilt vor allem für Patienten mit stabiler KHK, aber auch instabiler Angina Pectoris, wohingegen die Bedeutung der FFR bei NSTEMI noch kontrovers diskutiert wird und man beim STEMI im Moment davon ausgeht, dass die FFR mit ihren für die stabile Situation evaluierten Grenzwerten nicht als Differentialdiagnostik eingesetzt werden kann. Die ersten Ergebnisse des 73c-Vertrages mit der AOK Baden-Württemberg unterstreichen die o.g. Studienergebnisse im ambulanten Bereich (Qualitätsbericht Invasivkardiologie)

Bei Rückfragen und weitere Erläuterungen -insbesondere zum 73c-Vertrag - stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'W' followed by a cursive 'Haerer'.

W. Haerer

**A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)
e. V.**

Autoren:

- Baldus, Stephan
- Elsässer, Albrecht
- Levenson, Benny



DGK.

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

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

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen

– Stellungnahme zum Vorbericht < D15-02 > –
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Per E-Mail: berichte@iqwig.de

Nachrichtlich per E-Mail: s-iqwig@awmf.org

Düsseldorf, den 22. September 2016

DGK_V2016_010_FFR-Messung

**Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary
disease.**

Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

**Zur Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer
Herzkrankheit**

Projektnummer IQWiG D15-02

IQWiG Bericht vom 18. August 2016 - Version 1.0

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir halten die Schlussfolgerungen des IQWiG-Vorberichts zur Nutzenbewertung der Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzerkrankung für nicht richtig und begründen dies wie folgt:

Die formulierten Fragestellungen reflektieren nicht den klinischen Entscheidungsprozess. Die Unterscheidung zwischen „KHK-Patienten mit einer Indikation zur PCI sowie bei Patienten mit stabiler KHK“ ist nicht zielführend, weil innerhalb der Kollektive große Überschneidungen bestehen.

Die grundsätzliche Fragestellung in der FAME-Studie lautete, ob bei Patienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, die eine PCI erhalten sollten, eine zusätzliche FFR-Untersuchung das Outcome verbessern würde. Als Vergleichskollektiv dienten Patienten, bei denen die Entscheidung zur koronaren Intervention ausschließlich auf den angiographischen Darstellungen basierte.

In der Patientengruppe, in der die Interventionsentscheidung durch die FFR bestimmt wurde, wurden $1,9 \pm 1,3$ Drug-Eluting Stents pro Patient implantiert, während die Studienteilnehmer, bei denen die Interventionsindikation aus der Angiographie abgeleitet wurde, signifikant mehr Drug-Eluting Stents, nämlich $2,7 \pm 1,2$ pro Patient, erhielten. Auch variierten die Gesamt-Stent-Längen deutlich. In der sogenannten FFR-Gruppe betrug sie $37,9 \pm 27,8$ mm und in der Angiographie-Kohorte $51,9 \pm 24,6$ mm (1,2).

Hieraus lässt sich folgern, dass durch den Einsatz der FFR-Methode weniger Stents implantiert werden und eine geringere Gesamt-Stent-Länge resultiert. Bezüglich des gemeinsamen Endpunktes Tod oder Myokardinfarkt zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der FFR geführten Interventionen gegenüber der angiographisch determinierten PCI nach 24 Monaten.

Des Weiteren sank das absolute Risiko für ein „major adverse cardiac event“ (MACE) um 4,5 % in der FFR-Gruppe, so dass bei Einsatz der FFR-Methode bereits bei 22 Patienten ein schwerwiegendes kardiales Ereignis verhindert werden kann (1).

Die 5 Jahres-Daten zeigen weiterhin in der FFR-Gruppe hinsichtlich der Häufigkeit von MACE, Tod oder Myokardinfarkt sowie Revaskularisation einen positiven Trend gegenüber der Angiographie-Kohorte (2).

In der DEFER-Studie konnte über einen Gesamtbeobachtungszeitraum von 15 Jahren gezeigt werden, dass bei intermediären Stenosen mit einer $FFR \geq 0,75$ ein Koronar-Stenting hinsichtlich der Endpunkte kardialer Tod oder Myokardinfarkt keinen Vorteil im Vergleich zur medikamentösen Therapie erbrachte.

Die Rate an Ereignis freiem Überleben war nach 5 Jahren bei den konservativ therapierten Patienten am höchsten. Nach 15 Jahren traten signifikant mehr Myokardinfarkte in der Patientengruppe auf, in der insignifikante Stenosen ($FFR \geq 0,75$) durch Stentimplantation therapiert wurden im Vergleich zu den Studienteilnehmern, die medikamentös behandelt wurden (3,4).

Auch zeigten die Ergebnisse der FAME 2-Studie, dass der primäre Endpunkt signifikant niedriger war bei den Patienten, bei denen eine $FFR < 0,8$ eine Koronarintervention mit Stentimplantation sowie differenzierte medikamentöse Therapie indizierte im Vergleich zu der konservativ optimal medikamentös behandelten Gruppe. Die Rate der dringlichen Revaskularisationen führte zu den relevanten Unterschieden. Des Weiteren konnte im Registerteil der Studie nachgewiesen werden, dass eine alleinige medikamentöse Therapie bei Patienten, deren Koronarstenosen durch FFR-Werte $> 0,8$ als nicht relevant klassifiziert wurden, ein günstiges Outcome bedingte (5,6).

Betrachtet man nun die Ergebnisse aus Sicht eines interventionellen Kardiologen, so lässt sich feststellen, dass bei Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung ein positiver Nutzen für einen Einsatz der FFR zur Interventionsplanung gegeben ist.

Durch die FFR-Messungen werden die hämodynamisch relevanten Stenosen detektiert und anschließend durch Stentimplantation versorgt.

Hierbei werden in der Gesamtsumme im Vergleich zu der rein angiographisch geführten Intervention weniger Stents mit einer geringen Gesamt-Stent-Länge eingesetzt, so dass hierdurch die Rate der „major adverse cardiac event“ (MACE) deutlich reduziert werden kann.

Des Weiteren lässt sich aus den Studienergebnissen ableiten, dass bei Interventionen, deren Indikation ausschließlich auf den angiographischen Ergebnissen resultiert, auch hämodynamisch nicht relevante Stenosen (überflüssigerweise) mit Stents versorgt werden und hierdurch der Patient vermeidbaren Risiken wie Myokardinfarkt, akute oder späte Stent-Thrombose, Blutungen durch Einnahme einer längerfristigen dualen Plättchenhemmung sowie unmittelbaren Eingriffskomplikationen ausgesetzt wird. Hier ergibt sich die eindeutige Indikation für eine optimale medikamentöse Therapie.

Somit stellt die FFR-Messung eine sinnvolle Methode dar, um die hämodynamische Relevanz einer Stentversorgung einer Koronararterie zu evaluieren. Diese Ergebnisse sind für das weitere Vorgehen entscheidend, weil hierdurch einerseits inadäquate Therapien mit negativen Folgen für die Patienten verhindert werden können sowie andererseits auch Koronarintervention differenzierter durchgeführt werden.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne zur Verfügung.

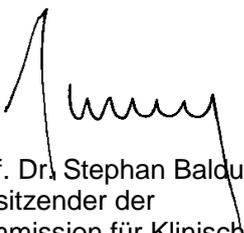
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Christian W. Hamm
Mitglied des
geschäftsführenden Vorstands der
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie



Prof. Dr. Albrecht Elsässer
Federführender Autor
Mitglied der Deutschen Gesellschaft für
Kardiologie



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



Dr. Benny Levenson
Co - Autor
Mitglied der Deutschen Gesellschaft für
Kardiologie



Prof. Dr. Bernd Nowak
Vorsitzender des Ausschuss AMNOG
PG 03 - Leistungsbewertung in der Kardiologie

Literatur

1. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA et al. J Am Coll Cardiol 2010;56:177-84.
2. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of randomised controlled trial. Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA et al. Lancet 2015; 386:1853-60.
3. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis. Pijls NH, Schaardenburgh P, Manoharan G et al. J Am Coll Cardiol 2007;49:2105-11.
4. Deferral vs. Performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow up of DEFER trial. Zimmermann FM, Ferrara A, Nunen LX et al, Eur Heart J 2015;36:3182-88.

A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) e. V.

Autoren:

- Cremer, Jochen

**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
THORAX-, HERZ- UND GEFÄSSCHIRURGIE (DGTHG)**
(Sitz: Berlin)



DGTHG • Langenbeck-Virchow-Haus • Luisenstraße 58/59 • 10117 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8

50670 Köln

Per E-Mail: berichte@iqwig.de

2. VIZEPRÄSIDENT
Prof. Dr. Jochen Cremer

Geschäftsstelle:
Langenbeck-Virchow-Haus
Luisenstraße 58/59
10117 Berlin
Tel.: +49 (0) 30 28004 370
Fax: +49 (0) 30 28004 379
sekretariat@dgthg.de
www.dgthg.de

21.09.2016 [REDACTED]

N/Per E-Mail: s-iqwig@awmf.org

**Stellungnahme aus der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
(DGTHG) zur Nutzenbewertung der „FFR“**

In den im Internet zur Verfügung gestellten Unterlagen ist das Thema „FFR“ in der Herzmedizin hinsichtlich der zur Verfügung stehenden Studienergebnisse und aktuellen Literatur sehr ausführlich und umfassend bearbeitet. Eine Gewichtung der verschiedenen prospektiv randomisierten Studien wird ebenfalls angesprochen, wobei hier die FAME- und FAME-II-Studien eine herausragende Position einnehmen.

Auch wenn die Ausarbeitungen inhaltlich sehr exakt und präzise sind, sind von DGTHG-Seite noch einige Punkte, insbesondere im Hinblick auf die Anwendbarkeit in der Indikationsstellung zur PCI oder Bypassoperation, anzumerken.

In den großen prospektiv randomisierten Studien wurde die FFR-Diagnostik ausschließlich im Kontext einer PCI Indikationsstellung bei KHK entweder zu einer konservativen medikamentösen Therapie oder einer Angiographie-gesteuerten PCI eingesetzt. Dabei weisen weder FFR noch Angiographie eine funktionelle Ischämie des von der Stenose betroffenen Myokards direkt nach, sondern liefern indirekte Cut-Off-Werte für die Indikationsstellung zu einem revaskularisierenden Verfahren. Daher vergleicht man im Prinzip zwei grundsätzlich unterschiedliche Managementstrategien bei koronarer Herzerkrankung. Dabei liegt der Cut-Off-Wert für eine Indikationsstellung durch FFR in den FAME-Studien bei 0,8, in anderen Studien bei 0,75.

Wie von einer Reihe von Zentren berichtet wird, wird die FFR immer wieder benutzt, um einer angiographisch nachgewiesenen koronaren Dreifäßerkrankung, insbesondere mit mittlerem und hohem Syntaxscore, doch eher eine funktionelle Ein- bis Zweifäßerkrankung zu unterstellen. Dies würde dann durch eine vermeintlich geänderte Indikationsstellung zur PCI führen. Die Leitlinienaussage sowohl in den europäischen, amerikanischen und in der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische KHK basiert für die Differenzierung PCI versus Chirurgie im koronaren Mehrgefäßbereich auf den koronarangiographischen Befunden in Verbindung mit einem generellen Ischämienachweis. Vereinzelt monozentrische nicht randomisierte Untersuchungen zur FFR im koronarchirurgischen Setting zeigen, dass eine Indikationsstellung nach FFR nicht die klinische Ergebnislage verändert, weder in Bezug auf MACE-Raten insgesamt, noch in Bezug auf Mortalität, Myokardinfarkt und Bedarf für erneute Revaskularisation. Allerdings ist bei höheren FFR-Werten (niedriger funktioneller Stenosegrad) von einer höheren Verschlussrate der Bypässe auszugehen, ohne dass damit im Unterschied zur PCI ein klinischer Nachteil verbunden ist.

Darüber hinaus ist von Bedeutung, dass Patienten mit signifikanter Hauptstammstenose in der FAME-Studie und FAME-II-Studie nicht eingeschlossen wurden, ebenso wenig wie Patienten mit komplexen LAD-Stenosen, die einer PCI schlecht zugänglich sind.

Von daher liegt der Nutzen der FFR ganz überwiegend in der Indikationsstellung für konservative Therapie oder PCI, nachdem bereits Herz-Team entschieden wurde, dass der betroffene Patient nicht in erster Linie chirurgisch zu therapieren ist. Dabei handelt es sich dann in der Regel um Patienten mit koronarer Ein- und Mehr-Gefäßerkrankung mit niedrigem Syntaxscore.

Die aktuelle Diskussion um den Stellenwert der FFR hat vor diesem Hintergrund bisher auch nicht zu einer Änderung in den Kapiteln Diagnostik respektive Revaskularisation der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronisch KHK geführt.

Für die Beteiligung an verfahrensbegleitenden Diskussionen steht gerne ein in der Sache kompetentes Mitglied der DGTHG zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Jochen Cremer
2. Vizepräsident

Literatur:

1. Filip Casselman, MD, PhD, FETCS, Johan Van der Merwe, MD, MMED(Thorax), Angela Ferrara, MD, and Emanuele Barbato, MD, PhD, FESC (2016). The present day potential role of fractional flow reserve-guided coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 151:926-32.
2. Jack H. Boyd, MD (2016). FFR 4 CABG: More than a vanity plate. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 151:933-4.
3. Gabor Toth, MD, Bernard De Bruyne, MD, PhD, Filip Casselman, MD, PhD, Frederic De Vroey, MD, Stylianos Pyxaras, MD, Luigi Di Serafino, MD, PhD, Frank Van Praet, MD, Carlos Van Mieghem, MD, PhD, Bernard Stockman, MD, William Wijns, MD, PhD, Ivan Degrieck, MD, Emanuele Barbato, MD, PhD (2013). Fractional Flow Reserve-Guided Versus Angiography-Guided Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*; 128:1405-1411.
4. Cornelis J. Botman, MD, Jacques Schonberger, MD, PhD, Sjaak Koolen, MD, PhD, Olaf Penn, MD, PhD, Hilde Botman, MS, Nabil Dib, MD, MSc, Eric Eeckhout, MD, PhD, and Nico Pijls, MD, PhD (2007). Does Stenosis Severity of Native Vessels Influence Bypass Graft Patency? A Prospective Fractional Flow Reserve-Guided Study. *Ann Thorac Surg*; 83:2093-7.

**A.1.4 – Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Kemperhof – Medizinische
Klinik/Kardiologie**

Autoren:

- Bojara, Waldemar

Sehr verehrte Damen, sehr geehrte Herren,

nach mehr als zwanzigjähriger Erfahrung in der Anwendung koronarphysiologischer Methoden, insbesondere der FFRmyo in der interventionellen Kardiologie, habe ich ihre vorläufige Nutzenbewertung D15-02, Version 1.0, zur FFRmyo mit Interesse gelesen.

Sie kommen dabei in ihrer Kernaussage zu Fragestellung 1 (**stabile KHK-Patienten mit Indikation zur PCI**) zu dem Ergebnis, dass es für den Endpunkt Tod und Myokardinfarkt einen Hinweis und für den Endpunkt Myokardinfarkt einen Beleg für einen Nutzen durch Anwendung der FFRmyo gibt, wohingegen sich für eine Vielzahl anderer patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere der klinischen Symptomatik, kein Hinweis für einen Nutzen der FFR-geführten Behandlungsstrategie findet. In ihrer Kernaussage zu Fragestellung 2 (**Patienten mit stabiler KHK**) finden Sie weder Nutzen noch Schaden einer FFR-geleiteten Entscheidungsfindung.

Dieser Einschätzung möchte ich widersprechen und insbesondere Kritik an den unglücklich gewählten Fragestellungen üben.

Richtigerweise unterscheiden sie zunächst zwei Entitäten der KHK, nämlich die chronisch stabile KHK (ca. 2/3 der durch PCI behandelten Patienten) und die akuten Koronarsyndrome (ca. 1/3 der durch PCI behandelten Patienten). Für die Gruppe der akuten Koronarsyndrome ist der Nutzen einer PCI allein durch das klinische Erscheinungsbild der KHK gut belegt, für die Gruppe der Patienten mit der chronisch stabilen KHK, hingegen nicht. Auf diese zuletzt genannte Gruppe von Patienten entfallen ca. 250.000 PCI Prozeduren pro Jahr in Deutschland, die in ganz sicher mehr als 50% der Fälle, konservativ geschätzt, ohne einen objektiven Ischämienachweis durchgeführt werden, der von allen internationalen Fachgesellschaften, als Grundlage für die Durchführung einer Revaskularisation gefordert wird. Das ist auch der Grund dafür, dass die Europäische Gesellschaft für Kardiologie in ihren aktuellen Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation für diese Patienten mit stabiler KHK, ohne objektiven Ischämienachweis, die Durchführung einer FFR-Messung mit einer IA-Empfehlung versieht. Für diese große Gruppe von Patienten (**Fragestellung 2 ihrer vorläufigen Bewertung**) stellt die FFRmyo-Messung einen gravierenden Nutzen dar, indem eine große Anzahl unnötiger

Interventionen, die nicht nur keinen Nutzen haben, sondern Schaden in Form harter klinischer Ereignisse, wie Tod und Myokardinfarkt, nach sich ziehen, verhindert werden könnten und die Güte sinnvoller Interventionen, zur Linderung von ischämieassoziierten Beschwerden verbessert werden könnte. Insofern weichen ihre Einschätzungen zum Nutzen einer FFR-geführten Behandlungsstrategie, gerade für das **Kollektiv der Patienten mit einer stabilen KHK**, gravierend von den aktuellen Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften ab.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung und verbleibe mit herzlichen Grüßen,


Dr. Waldemar Bjara

Koblenz, 22.09.2016

A.2 – Stellungnahmen von

Privatpersonen A.2.1 – Härle, Tobias

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
– Stellungnahme zum Vorbericht D15-02 –
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln**

Stellungnahme

Edeweicht, den 22. Sep. 2016

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit diesem Schreiben möchte Stellung zu ihrer Nutzenbewertung der Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronaren Herzkrankheiten nehmen. Ich wende diese Methode seit vielen Jahren an und bin auch wissenschaftlich auf dem Gebiet der intrakoronaren Druckmessung aktiv.

Sie kommen in ihrer Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass ein Nutzen bei Patientin mit einer Indikation zur Koronarintervention (PCI) besteht. Das ist zunächst einmal gut, denn es entspricht auch der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz.

Allerdings wird bei Patienten mit stabiler KHK ohne Indikation zur PCI kein Nutzen gesehen. Diese Einschätzung ist für mich nicht nachvollziehbar und basiert außerdem auf einer problematischen Grundannahme. Die Unterscheidung der Patienten in die beiden Gruppen mit und ohne Indikation zur Koronarintervention würde nämlich voraussetzen, dass bekannt ist ob eine solche Indikation besteht. Gerade dies ist bei intermediären Koronarstenosen aber nicht der Fall, und die große Bedeutung der intrakoronaren Druckmessung mit Bestimmung der fraktionellen Flussreserve liegt genau in der Klärung dieser Frage. Unter der Annahme, dass (wie auch immer) bereits bekannt wäre, dass keine Indikation für ein Koronarintervention (oder operative Revaskularisation) besteht, ist natürlich jeder Test der diese Frage klären soll nutzlos.

Für FFR-basierte interventionelle Behandlungsstrategien konnte gezeigt werden, dass sie prognostisch vorteilhaft sind und die Rate von Stent-Implantationen reduzieren (1-3). Dabei hängt vom Ergebnis der FFR-Messung ab, ob der Patient von einer PCI profitiert (wie in der FAME-II-Studie für Messwerte $\leq 0,8$ gezeigt werden konnte) (1) oder ob der Patient mehr von einem konservativen Vorgehen mit ausschließlich medikamentöser Therapie profitiert (wie in der FAME- und DEFER-Studie für Werte $>0,75$ bzw. $>0,8$ gezeigt) (2,3). Beim überwiegenden Teil aller Patienten in diesen Studien lag eine stabile koronare Herzerkrankung vor.

Im Gegensatz zu den nicht-invasiven Verfahren erlaubt die FFR-Messung außerdem nicht nur eine allgemeine funktionelle Beurteilung eines großen koronaren Versorgungsgebietes, sondern in der Regel auch eine exakte Identifikation der ursächlichen epikardialen Läsion einer Myokardischämie. Zudem ist die FFR-Messung weniger Untersucher-abhängig als nicht-invasive Verfahren.

Darüber hinaus konnten mehrere Studien nachweisen, dass der angiographisch ermittelte Stenosegrad nur bedingt mit der funktionellen Relevanz von Koronarstenosen korreliert. Patienten mit angiographisch diagnostizierter koronarer 3-Gefäßerkrankung hatten in der FAME-Studie beispielsweise nur in 14% auch funktionell eine 3-Gefäßerkrankung, während 43% eine funktionelle 2-Gefäßerkrankung, 34% nur eine funktionelle 1-Gefäßerkrankung und 9% gar keine relevante Koronarstenose aufwiesen (4). In dieser Patientengruppe wurde also die Rate an Bypassoperationen und die Anzahl erforderlicher Koronarinterventionen und Stents einschließlich der damit verbundenen Risiken durch die FFR-Messung erheblich reduziert. In einer anderen Studie führte der Einsatz der FFR bei fast 50 % der Patienten zu einer grundsätzlichen Änderung des angiographisch festgelegten Therapieregimes (PCI vs. Bypassoperation vs. rein konservative Therapie) (5). Basierend auf den Ergebnissen der FFR-Messung können also erhebliche therapeutische Konsequenzen für die Patienten resultieren, auch und gerade wenn sich daraus keine Indikation zur Koronarintervention (oder Operation) ergibt. In den bisherigen Studien haben sogar gerade diejenigen Patienten von der FFR-Messung profitiert, die weniger oder keine Stents erhalten haben als dies anhand des angiographischen Befundes erfolgt wäre. Basierend auf der aktuellen Studienlage empfehlen die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) den Einsatz der FFR (6).

Zusammengefasst ist die FFR-Messung aus meiner Sicht das beste derzeit verfügbare Verfahren zur Prüfung der Indikation für eine Koronarintervention bei intermediären Koronarstenosen. Die in der Nutzenbewertung verwendete Unterteilung in Patienten mit und ohne Indikation zur PCI ist nicht sinnvoll, da sie eine Vorwegnahme des Messergebnisses erfordern würde. Da abhängig vom Ergebnis der Messung vielen Patienten Koronarinterventionen (und Bypassoperationen) erspart bleiben, profitieren natürlich auch und gerade Patienten ohne Indikation zur PCI (oder Operation) von der FFR-Messung, solange die Indikation zur FFR-Messung mit Bedacht gestellt wird.

Bei Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. T. Härle
Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie
Interventioneller Kardiologe (DGK)

Kardiologische Praxis am Nordwest-Krankenhaus
Am Gut Sanderbusch 1
26452 Sande

European Medical School Oldenburg
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Literatur:

1. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
2. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177-84.
3. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-11.
4. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2816-21.
5. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C et al. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation* 2014;129:173-85.
6. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.

A.2.2 – Reifart, Nicolaus

Anbei meine Stellungnahme zum Vorbericht, basierend auf Methoden-Kritik

Kernaussagen

Zunächst ist unverständlich warum getrennt betrachtet werden 1) Patienten mit Indikation zur PCI und 2) Patienten mit stabiler KHK. Auch bei Patienten mit Indikation zur PCI handelt es sich zu etwa 50% um solche mit stabiler KHK und bei Patienten mit stabiler KHK handelt es sich zu einem hohen Anteil um solche mit Indikation zur PCI (z.B. Schwere medikamentös nicht ausreichend beherrschbare Angina).

Wenn der kombinierte Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt Hinweise auf einen Nutzen der FFR, erbringt und für Myokardinfarkt sich sogar ein Beleg für Nutzen ergibt (siehe 4.5.3.1), dann kann, wie weiter unten ausgeführt, es nicht sein dass sich kein Nutzen bezüglich Infarkt ergibt.

Es ist ebenfalls unrichtig, dass sich bezüglich unerwünschter Wirkungen der diagnostisch therapeutischen Strategie kein Nutzen durch FFR ergibt. Eine unnötige PCI ist als unerwünschte Wirkung anzusehen, und mittels FFR gelingt es unnötige Interventionen zu vermeiden.

im Einzelnen:

Methode:

Unerwünschte Wirkung und Komplikationen er zum Einsatz kommenden diagnostischen therapeutischen Strategie: hierunter muss auch fallen die unnötige Koronarintervention (PCI). Diese wird sehr wohl durch die FFR verringert.

Zwischen 4.5.1.3 („Nutzen für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt“) und 4.5.1.4 („kein Anhaltspunkt für eine Nutzen für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt“) ist widersprüchlich.

Zu 4.5.3.2: ist unverständlich warum hier nur die erneute Koronarrevaskularisation betrachtet wird. Es ist doch ein grosser Nutzen, wenn dank FFR Messung erst gar nicht revaskularisiert wird. Alle diese Patienten haben schon per se keine „erneute Koronarrevaskularisation“. Das kann man doch nicht unter Den Tisch fallen lassen!

4.5.3.3 es ist falsch wenn behauptet wird, dass es keinen positiven Effekt auf Angina pectoris ergibt, wenn eine FFR Messung vorausgeht. FAME 2 belegt, dass bei korrekter Konsequenz aus $FFR < 0.8$ in Zukunft signifikant weniger häufig eine dringliche Revaskularisation erforderlich wird. In der Kontrollgruppe (konservativ trotz $FFR < 0.8$) mussten 56/441 binnen weniger als 2 Jahren wegen schwerer Angina dringlich revaskularisiert werden. Die Studie musste deshalb vorzeitig beendet werden!

4.5.4 DKCRUSH. Auch hier stösst man wieder auf einen gravierenden Denkfehler. Es gibt einen signifikanten und relevanten Nutzen der FFR getriggerten Bifurkationsstrategie wenn in der Kontrollgruppe d.h. Ohne FFR- Messung doppelt so häufig Stents im Seitast implantiert werden. Die Nachbeobachtungszeit war nur 1 Jahr, was definitiv zu kurz ist, um auch späte Stentthrombosen zu erfassen.

4.5.7 Da die unnötige Revaskularisation eine patientenrelevante unerwünschte Wirkung darstellt, muss sie bei der Beurteilung der Ergebnisse mit erfasst werden. Diese erhebliche hoch relevante und signifikante Nebenwirkung einer nicht FFR gesteuerten Therapie haben die Autoren nicht berücksichtigt.

4.6.2.2. wie oben ausgeführt ist die Vermeidung einer nicht erforderliche Revaskularisation nicht berücksichtigt. Sie stellt per Definition auch eine verhinderte erneute Revaskularisation dar und muss daher berücksichtigt werden.

4.6.2.3. Ergebnisse der FAME 2 Studie (s.o.) werden nicht berücksichtigt.

4.6.4 Die unnötige Revaskularisation stellt eine Körperverletzung dar und ist als patientenrelevanter Endpunkt mit zu werten.

A2.1.1.3 Die erste Revaskularisation stellt einen Patienten-relevanter Endpunkt dar, nicht erst die erneute Revaskularisation! Sie bedeutet Fremdkörperimplantation und zwingt zu dualer/Plättchenhemmung mit allen potentiell negativen Folgen und erzeugt erhebliche Kosten.



Nicolaus Reifart
Königstein 18.9.2016