

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 28.02.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Implantation von Stents in intrakranielle Gefäße bei Patienten, die an symptomatischen intrakraniellen arteriellen Stenosen leiden. Die Untersuchung verwendet als Vergleich jegliche andere Behandlungsoption und betrachtet patientenrelevante Endpunkte.

Methoden

Zur Bearbeitung der oben genannten Fragestellung wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die Stents bei intrakraniellen Stenosen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Suche fand am 14.04.2014 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen und vom G-BA übermittelte Unterlagen gesichtet.

Zudem wurden die Websites der Hersteller Obex, Stryker, BostonScientific und Biotronik bezüglich relevanter Studien durchsucht und Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern und durch den G-BA übermittelten Unterlagen und potenziell relevanter Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die Selektion relevanter Studien aus den übrigen Suchquellen wurde von einem Reviewer durchgeführt und durch einen zweiten überprüft.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnis-sicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und

jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 4 randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen einschlossen. In 3 Studien (SAMMPRIS, Miao 2012 und Gao 2013) wurden Ballonangioplastie mit Stenteinlage (PTAS) und medikamentöse Behandlung mit medikamentöser Behandlung verglichen. In der 4. Studie (Qureshi 2013) wurde PTAS und medikamentöse Behandlung mit Ballonangioplastie ohne Stenteinlage (PTA) und medikamentöser Behandlung verglichen. Alle Studien wiesen sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Die medikamentöse Behandlung bestand in allen Studien aus dualer Plättchenhemmung (Clopidogrel und ASS). Diese duale Plättchenhemmung ist in Deutschland für die Indikation Schlaganfall nicht zugelassen. Daten für eine zulassungskonforme medikamentöse Behandlung liegen nicht vor.

PTAS und medikamentöse Behandlung 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 medikamentös behandelten Gruppe jeweils 13 Patienten (6 %). Von diesen verstarben in der PTAS-Gruppe 6 (2,7 %) und in der Vergleichsgruppe 2 Patienten (0,9 %) an ihrer zerebrovaskulären Erkrankung. Zusammenfassend zeigte sich für die Endpunkte Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen für die Behandlungsgruppe, die eine PTAS erhalten hat und medikamentös behandelt wurde.

Für den Endpunkt Schlaganfall waren allein die Daten aus der SAMMPRIS-Studie verwendbar, weil Miao 2012 und Gao 2013 Schlaganfälle lediglich im Stromgebiet der behandelten Arterie oder in der betroffenen Hirnhälfte erfassten und die Gesamtrate der Schlaganfälle nicht dargestellt wurde.

Für den Bericht wurde zwischen der Rate von Schlaganfällen im gesamten Beobachtungszeitraum (im Median 32,4 Monaten) und den periprozedural (innerhalb von 30 Tagen nach Intervention) 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 %-KI: 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 in der SAMMPRIS-Studie periprozedural hämorrhagische Schlaganfälle bei 10 Patienten (4,5 %) in der Gruppe, die eine PTAS und eine medikamentöse Therapie erhalten hat, auf. In der medikamentös behandelten Vergleichsgruppe traten keine hämorrhagischen Schlaganfälle auf ($p = 0,001$, Odds Ratio = 22,27; 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.

Bezüglich des Endpunkts erneute Revaskularisation im Zielgefäß oder anderen Gefäßen wurde in der Studie Miao 2012 1 Ereignis berichtet in der Gruppe, die medikamentös behandelt wurde und eine PTAS erhalten hat. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant, daher lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen für die Behandlungsgruppe feststellen, die medikamentös behandelt wurde und eine PTAS erhalten hat.

Zu den unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie wurden in der SAMMPRIS-Studie relevante Daten berichtet. In der PTAS-Gruppe wurden 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 für die Behandlungsgruppe, die medikamentös behandelt wurde und eine PTAS erhalten hat.

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

PTAS und medikamentöse Behandlung versus PTA und medikamentöse Behandlung

Für den Vergleich PTAS und medikamentöse Behandlung versus PTA und medikamentöse Behandlung konnten nur aus Qureshi 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 2013 1 Ereignis (11,1 %) in der PTA-Gruppe berichtet. Hinsichtlich des Endpunkts erneute Revaskularisation im Zielgefäß und anderen Gefäßen trat 1 Ereignis in der PTAS-Gruppe auf.

Beim Endpunkt Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit lagen Daten bei Qureshi 2013 für die modifizierte Rankin-Skala vor. Die Skalenwerte beider Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

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.

Fazit

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 patientenrelevanten 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.

Schlagwörter: Stents, Intrakranielle Arteriosklerose, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Stents, Intracranial Arteriosclerosis, Benefit Assessment, Systematic Review