

Faktenblatt

**Thema: Krankenhausmethoden mit Schadenspotenzial: –
bioresorbierbare Stents in Koronargefäßen**
20.06.2019, Pressestelle GKV–Spitzenverband



Problemdarstellung und bisherige Versorgung

Herzerkrankungen zählen nach wie vor zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. 20 Prozent der Todesursachen 2016 hatten einen direkten Bezug zu Herzerkrankungen – entweder handelte es sich um einen Herzinfarkt (Myokardinfarkt), eine chronische verminderte Durchblutung des Herzens (ischämische Herzkrankheit), eine verminderte Pumpleistung des Herzens (Herzinsuffizienz) oder eine Funktionsstörung des Herzens aufgrund von Bluthochdruck (hypertensive Herzkrankheit). Allein acht Prozent der gezählten Todesfälle gehen auf die chronisch ischämische Herzkrankheit zurück, bei der verengte Herzkranzgefäße den Herzmuskel nicht mehr ausreichend mit Blut versorgen und das Organ so nachhaltig schädigen¹.

Leichte Symptome kann man durch einen anderen Lebensstil, eine gezielte Ernährung sowie medikamentös behandeln. Droht ein Herzkranzgefäß jedoch akut zu verschließen (Koronargefäßverschluss), werden die betroffenen Patientinnen und Patienten sehr häufig mit sogenannten Stents versorgt. Dabei wird die verengte Stelle mit einem Ballon vorsichtig aufgedehnt. In diesen jetzt erweiterten Gefäßabschnitt wird anschließend ein Metallgerüst implantiert, das den Blutdurchfluss langfristig wieder ermöglichen soll. Häufig verletzt das Metallgitter die Gefäßwand. Dadurch werden die Zellen dieser Wand zum Wachstum angeregt. Sie überwachsen die Metallstrukturen und lassen sie dadurch „verschwinden“. In einigen Fällen wachsen die Zellen jedoch zu stark und führen zu Wucherungen, die das Blutgefäß wieder verschließen. Dieser Vorgang wird als Restenose (erneuter Verschluss) bezeichnet. Wenn diese Restenose nicht behandelt wird, erhöht sie für die betroffenen Patientinnen und Patienten ein Herzinfarkttrisiko. Liegt der erneute Verschluss innerhalb des Stents, sind die Behandlungsoptionen stark eingeschränkt.

In der Vergangenheit bestanden die verwendeten Stents ausschließlich aus Metall, sogenannte Bare Metal Stents (BMS). Um dem Restenose–Effekt vorzubeugen, kommen daher seit vielen Jahren Stents zum Einsatz, die zusätzlich eine wachstumshemmende Medikamentenbeschichtung haben, sogenannte medikamentenfreisetzende oder Drug Eluting Stents (DES). Dies vermindert die Restenosegefahr, führt jedoch gleichzeitig dazu, dass das Metallgerüst nur langsam überwachsen wird. Durch die freiliegende Metallstruktur können sich Blutgerinnsel bilden, der Blutfluss kann durch das mit dem Stent versorgte Gefäß blockiert werden. Diesen Effekt nennt man Stentthrombose. Bei den ersten DES war das Thromboserisiko besonders hoch, sodass die behandelten Patientinnen und Patienten nach der Implantation mindestens ein Jahr lang Medikamente einnehmen mussten, die die Blutgerinnung hemmen. Man bezeichnet diese Medikation als „duale Plättchenhemmung“.

¹ Der Herzbericht kann unter dem folgenden Link heruntergeladen werden: <https://www.herzstiftung.de/herzbericht>



Neuere Stents bestehen aus einem dünneren Metallgerüst als die Stents der ersten Generation. Außerdem sind sie mit anderen Medikamenten beschichtet. Daher sehen die Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften die duale Plättchenhemmung in der Regel nur noch sechs Monate lang vor. Wenn Patientinnen und Patienten mit Stents versorgt werden und sie die entsprechenden Plättchen hemmenden Medikamente vertragen, sollen sie nach Empfehlungen der Leitlinien immer mit einem DES versorgt werden.

Die Innovation: bioresorbierbare Stents

Seit einigen Jahren sind Stents auf dem Markt verfügbar, die sich nach der Implantation in das Blutgefäß von selbst auflösen. Die Überlegung dahinter: Wenn Fremdkörper im Blutgefäß entweder für die Entstehung von Gefäßwucherungen verantwortlich sind oder zur Bildung von Stentthrombosen führen, dann könnte ein Stent, der sich rückstandsfrei auflöst, die Lösung des Problems sein. Selbst auftretende Restenosen könnten dann so behandelt werden, als wäre das Blutgefäß bisher unbehandelt.

Die folgenden bioresorbierbaren Stents (einige Hersteller bezeichnen ihre Produkte auch als „bioresorbierbare Gefäßgerüste“) sind oder waren in den letzten Jahren auf dem europäischen Markt verfügbar:

- Absorb BVS (Abbott, Marktrücknahme September 2017),
- DESolve® (Elixir Medical),
- Magmaris (Biotronik),
- ART Pure (Arterial Remodeling Technologies) sowie
- Fantom® (REVA Medical).

Allen Produkten gemeinsam ist, dass sie aus abbaubaren Polymeren (Polycarbonate, Polylactid) oder aus Magnesium bestehen und nach mehreren Monaten vollständig vom Körper resorbiert sein sollen. Dass sie sich tatsächlich im Laufe der Zeit auflösen, wurde für alle Stents in präklinischen und klinischen Studien untersucht.

Für einen der genannten Stents liegen die Ergebnisse von insgesamt acht randomisierten und kontrollierten Studien (randomized and controlled trials, RCT) vor: für den Absorb BVS der Firma Abbott. Dieses Gefäßgerüst besteht aus einem Polylactidpolymer, das mit dem Medikament Everolimus beschichtet ist. Für alle anderen Produkte liegen aktuell keine Ergebnisse von RCTs vor. Es gibt zu diesen Produkten lediglich Ergebnisse einzelner Fallserien, aus denen jedoch leider keine Aussagen zu Nutzen oder Risiken ableitbar sind. Eine Recherche der einschlägigen Studienregister hat ergeben, dass aktuell lediglich für das Produkt Magmaris der Firma Biotronik ein RCT

läuft (Stand: Mai 2019). Die anderen Produkte wurden und werden mutmaßlich nicht in RCTs untersucht.

Zur Erinnerung: Koronare Herzkrankheiten sind sehr häufig und es gibt viele therapeutische Alternativen, die in qualitativ hochwertigen vergleichenden Studien untersucht wurden. Für die Bewertung neuartiger Produkte mit einem neuen Wirkprinzip leitet sich daraus ab: Sie müssen sich einem direkten Vergleich mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie stellen. Denn einfachere Studiendesigns als die von RCTs erlauben in diesem Fall keine Aussagen über Nutzen oder Schaden der neuen Produkte.

Es ist daher bemerkenswert, dass lediglich zu einem Produkt (Absorb BVS, Abbott) die Ergebnisse mehrerer RCTs vorliegen. Und auch das Vorgehen der Firma Abbott dürfte sehr wahrscheinlich nicht allein dem Streben nach aussagekräftigen Daten geschuldet sein. Vielmehr dürfte der Hersteller Abbott auf eine Zulassung seines Produkts in den USA abgezielt haben. Die Anforderungen an die klinische Datenlage sind in den USA höher als in Europa. Das Vorgehen zahlte sich aus: Abbott hat in den USA im Jahr 2016 die Zulassung für ein klar definiertes Patientenkollektiv erhalten, allerdings unter der Auflage, weitere Studien mit Langzeitbeobachtungen von späten Ereignissen durchzuführen.

Angesichts der unklaren Datenlage zu bioresorbierbaren Stents ist es nicht verwunderlich, dass die europäische Fachgesellschaft für Kardiologie in ihrer aktuellen Leitlinie empfiehlt, diese Produkte ausschließlich im Rahmen gut kontrollierter klinischer Studien anzuwenden².

Nutzen oder Schaden des Absorb BVS der Firma Abbott

Lediglich zum Abbott BVS gibt es also eine belastbare und auswertbare Datenlage. Sie ist in einem EUnetHTA-Bericht vom Januar 2019 dargestellt und unter anderem auf den Internetseiten des Ludwig Boltzmann Instituts veröffentlicht³. In die Datenauswertung in Form einer Metaanalyse wurden die Ergebnisse von insgesamt acht RCTs einbezogen. Die Datenlage lässt sich wie folgt zusammenfassen:

- Hinsichtlich der Risiken, die unmittelbar mit der Stentimplantation zu tun haben, sowie der in den Studien beobachteten Endpunkte gibt es keine relevanten Unterschiede zwischen dem Absorb BVS und den zum Vergleich eingesetzten DES.

² Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur J Cardiothorac Surg 2019;55(1):4-90.

³ EUnetHTA Joint Action 3 WP4: Bioresorbable stents for the treatment of cardiovascular indications (coronary artery disease). Project ID: OTCA16. Version 1.4, 28 January 2019. <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1191/>. Zugriff am 10.04.2019.

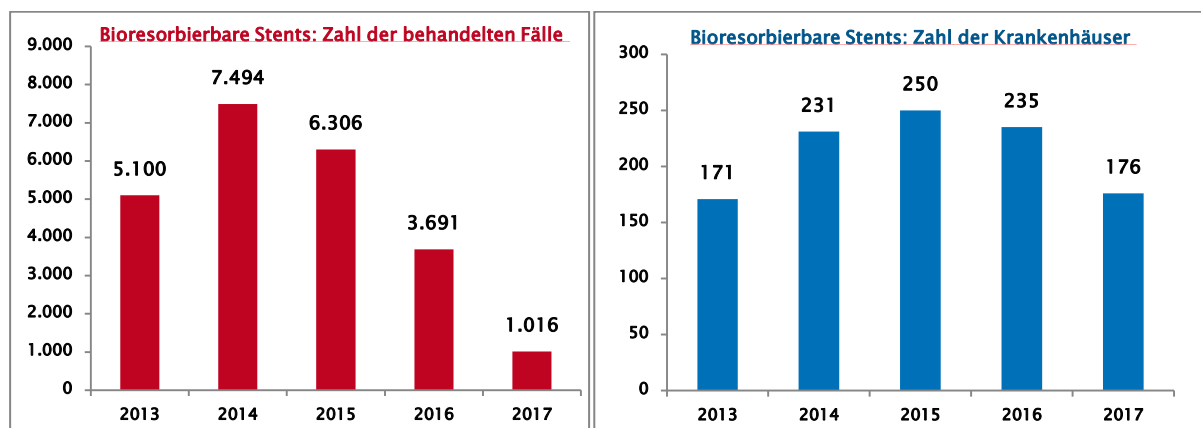
- Allerdings zeigte sich bei den Patientinnen und Patienten, die mit einem bioresorbierbaren Stent behandelt wurden, ein deutlich erhöhtes Risiko einer späten Stentthrombose, das mit einem deutlich erhöhten Herzinfarktrisiko einhergeht. Die Thrombosen traten häufig zu einem sehr späten Zeitpunkt, nämlich erst ein bis drei Jahre nach der Stentimplantation auf.

Angesichts dieser Ergebnisse entschied der Hersteller Abbott Ende Mai 2017, die Anwendung der Stents europaweit auf einen Einsatz innerhalb von klinischen Studien zu beschränken. Wenige Zeit später, im September 2017, nahm er den Stent weltweit endgültig vom Markt.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass Patientinnen und Patienten nach Implantation eines Absorb Stents eine späte Stentthrombose erlitten hatten. Teile des Stent-Gerüsts, die nicht vollständig eingewachsen waren, konnten sich lösen und waren in den Blutstrom geraten⁴.

Versorgung in Deutschland

Die folgenden Abbildungen illustrieren die Anwendung von bioresorbierbaren Stents in Deutschland. Eine Erhebung der Fallzahlen ist erst ab 2013 möglich, weil in dem Jahr entsprechende Abrechnungskodes für die Krankenhäuser eingeführt wurden. Es ist anzunehmen, dass bereits in den Jahren davor bioresorbierbare Stents zur Anwendung kamen, da Krankenhäuser für die Methode seit 2012 von den Krankenkassen besondere Entgelte erhalten konnten.



Quelle: Statistisches Bundesamt (DRG-Statistik)

Im Vergleich zu der Anzahl von Patientinnen und Patienten, die insgesamt mit einem Stent behandelt werden, ist die Fallzahl mit implantierten bioresorbierbaren Stents natürlich klein. Sie lag

⁴ K. Yamaji et.al.; Mechanisms of very late bioresorbable scaffold thrombosis; JACC; Vol 70; No. 19; 2017; 2330-44

2014 bei etwa drei Prozent. Zusammengerechnet sind von 2013 bis 2017 immerhin 23.607 Patientinnen und Patienten mit einem bioresorbierbaren Stent versorgt worden – ohne dass für diese Behandlungsmethode eine ausreichende wissenschaftliche Datenbasis bestand und obwohl die Europäische Gesellschaft für Kardiologie in ihrer Leitlinie empfiehlt, bioresorbierbare Stents ausschließlich in gut kontrollierten klinischen Studien anzuwenden.

Legt man die Rate an späten Stentthrombosen zugrunde, die in der größten randomisierten Studie Absorb III beobachtet wurden (in der Studie waren zehn von 1.322 Fällen, also rd. 0,75 Prozent betroffen, in der Kontrollgruppe, die einen DES erhielt, wurden keine späten Stentthrombosen in 686 Fällen beobachtet), kann man ausrechnen, dass etwa 177 vermeidbare Ereignisse aufgetreten sind. Dies ist konservativ gerechnet. Führt man die Berechnungen auf Basis der Zahlen der Studie Absorb II durch, für die Daten aus einer längeren Nachbeobachtungszeit vorliegen, ergibt sich eine Anzahl von 423 betroffenen Patientinnen und Patienten (Zahlen in der Studie: sechs späte Stentthrombosen in 335 Fällen, keine bei DES in 166 Fällen), bei denen das Ereignis „Stentthrombose“ bei einer Behandlung mit DES rechnerisch nicht aufgetreten wäre. In den Studien führten die Stentthrombosen häufig zu einem erneuten Herzinfarkt bei den betroffenen Personen.

Natürlich ist die tatsächliche Anzahl der betroffenen Patienten aufgrund der in den Studien beobachteten kleinen Fallzahl (lediglich 6.000 in die Studien eingeschlossene Fälle, mehr als ein Drittel davon mit einem herkömmlichen DES behandelt) nicht abschließend zu ermitteln und die oben genannten Zahlen nur mit Vorsicht zu interpretieren. Die Anhaltspunkte, dass Patientinnen und Patienten betroffen sind, sind jedoch nicht wegzudiskutieren. Aus Perspektive der betroffenen Menschen dürfte allerdings klar sein, dass jeder vermeidbare Fall hätte tatsächlich auch vermieden werden müssen.

Auffällig an den Fallzahlen ist allerdings auch, dass 2017 die Zahl der behandelten Patientinnen und Patienten deutlich zurückgegangen ist. Offenbar hielten sich die anwendenden Kardiologen bei dieser Produktklasse zunehmend zurück, nachdem Ergebnisse der Absorb II- und Absorb III-Studien zum Abbott Absorb BVS bekannt wurden und die anschließenden Marktrücknahmen dieses Produkts folgten. Trotzdem wendeten auch 2017 immerhin noch 176 Kliniken bioresorbierbare Stents an – bei einer Grundgesamtheit von etwa 2.000 Krankenhäusern in Deutschland sind dies etwa neun Prozent aller Kliniken. Es ist unwahrscheinlich, dass sich all diese Kliniken an „gut kontrollierten“ klinischen Studien beteiligt haben, also wurden selbst im Jahr 2017 Patientinnen und Patienten entgegen der Leitlinienempfehlungen der europäischen kardiologischen Fachgesellschaft behandelt.

Die Daten zum Absorb BVS sind nicht auf die anderen auf dem Markt verfügbaren bioresorbierbaren Stents übertragbar, da sich alle Produkte hinsichtlich der Materialien, der Gerüststruktur und auch der Medikamentenbeschichtung unterscheiden. Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes macht es die Datenlage zum Absorb BVS aber umso wichtiger, dass so schnell wie möglich Ergebnisse randomisierter Studien zu den anderen Stents vorgelegt werden, um zu entscheiden, ob deren Nutzen-Risikoprofil nun tatsächlich besser ist als das vom Abbott-Produkt, wie die Hersteller verschiedentlich behaupten.

Werbung für bioresorbierbare Stents – Grenzen der Zulässigkeit?

In einem Internetvideo läuft „Angelika“ über den Göttinger Wochenmarkt und kauft Gemüse ein, während ihre Stimme aus dem Hintergrund erzählt, dass sie mehrere Herzinfarkte erlitten habe. Nach dem letzten Infarkt sei ihr ein bioresorbierbarer Stent eingesetzt worden, der ihr sehr geholfen habe. Danach kommt ihr behandelnder Arzt zu Wort und erläutert, dass dieser Stent große Vorteile habe. Die Botschaft ist klar: Wer nach einem Herzinfarkt mit diesem Stent versorgt wird, fährt besser als mit anderen Produkten⁵.

Solche Produktwerbung wie für diesen Stent ist für verschreibungspflichtige Arzneimittel zu Recht verboten. Denn medizinische Therapieentscheidungen sollten immer gemeinsam von Arzt und Patientin oder Patient, unter Abwägung der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse und der individuellen Ausprägung der Krankheit, entschieden werden. Für verschreibungspflichtige Arzneimittel darf nur bei Ärztinnen und Ärzten geworben werden. Andere Arzneimittel unterliegen strikten Vorgaben für Werbung. Für Medizinprodukte gelten die meisten Werbeverbote jedoch nicht. Nicht einmal für Implantate wie Stents, bei denen es – besonders im Lichte der oben genannten Fakten – auf der Hand liegt, dass hier aufgrund individueller Krankheitsausprägung und Lebensumstände entschieden werden muss.

Die Firma Abbott hat in den Jahren 2014 bis 2016 nicht nur mit dem beschriebenen Internetvideo, sondern auch mit Radiowerbung für ihren Stent geworben. Das Heilmittelwerbegesetz (HWG), in dem die Regeln für medizinische Werbung festgelegt sind, lässt solche Werbung für Implantate leider zu.

Das HWG verbietet Werbung dieser Art für „Verfahren, Behandlungen, Gegenstände und andere Mittel“, nicht jedoch für Medizinprodukte. Was aber ist mit Implantaten, die ja nur im Rahmen einer ärztlichen Behandlung zur Anwendung kommen können? Sollten nicht wenigstens für diese Hochrisikomedizinprodukte ähnliche Schutzbestimmungen wie für Arzneimittel gelten? In einem Gerichtsverfahren gegen die Firma Abbott wurde genau um diese Frage gestritten. Der Bundesge-

⁵ Dieser Werbefilm war nach der Markteinführung des Stents Abbott Absorb BVS auf der Website www.selbstaufloesend.de zu sehen, bis die Seite nach der Vertriebeinstellung abgeschaltet wurde.

richtshof hat am 1. Februar 2018 in letzter Instanz entschieden (AZ: I ZR 82/17): Auch für die Implantation von Stents gelten die Einschränkungen des HWG nicht, die Werbung war rechens. Zwar würde der Stent im Rahmen einer Behandlung eingesetzt, der Fokus der Werbung liege aber auf dem Medizinprodukt selbst.

Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes ist diese Entscheidung nach der geltenden Rechtslage zwar folgerichtig. Sie sollte aber Anlass zu einer Änderung des Gesetzes sein. Die Beeinflussung sensibler Therapieentscheidungen durch tendenziöse Radio-, Fernseh- oder Internetwerbung gefährdet die Patientensicherheit. Heute lässt sich sagen: Wer der Werbung von Abbott vertraut und auf den Einsatz des bioresorbierbaren Stents bestanden hat, hat eine Fehlentscheidung getroffen. Abbott musste das Produkt angesichts einer erhöhten Herzinfarktrate im Vergleich zu herkömmlichen medikamentenfreisetzungsfähigen Stents 2017 vom Markt nehmen.

Fazit:

Bioresorbierbare Stents kommen aktuell in Deutschland außerhalb von klinischen Studien zur Anwendung. Der am besten untersuchte bioresorbierbare Stent, Absorb BVS der Firma Abbott, erhielt sein CE-Kennzeichen und damit die Verkehrsfähigkeit im Dezember 2010. Im September 2017 wurde dieser Stent aufgrund einer im Vergleich zu DES erhöhten Gefahr einer späten Stentthrombose vom Markt genommen – nachdem viele tausend Patientinnen und Patienten mit entsprechenden Produkten versorgt wurden. Dies ist nicht im Sinne einer qualitativ hochwertigen, patientenorientierten und wissenschaftlich ausgerichteten medizinischen Versorgung. Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes ergeben sich daraus die folgenden Konsequenzen:

1. Eine unkontrollierte Anwendung von neuartigen Hochrisikomedizinprodukten, die zu früh erfolgt, kann – wie bei bioresorbierbaren Stents geschehen – Patientinnen und Patienten Schaden zufügen.
2. Neue und vom Wirkprinzip neuartige Produkte müssen daher, bevor sie flächendeckend zur Anwendung kommen, vorab in guten und aussagekräftigen klinischen Studien untersucht werden.
3. Der GKV-Spitzenverband plädiert daher dafür, Anreize und funktionierende Strukturen für die Durchführung der nötigen klinischen Studien zu schaffen.
4. Krankenkassen verpflichten sich, die medizinische Leistung im Rahmen aussagekräftiger Studien zu bezahlen – und zwar ausschließlich dort.
5. Erst wenn der G-BA feststellt, dass die Innovation einen Nutzen hat, darf sie flächendeckend angewendet werden.

6. Der Verbotsvorbehalt für Krankenhausleistungen mit neuartigen Hochrisikomedizinprodukten muss eingeschränkt werden.
7. Die aktuelle Gesetzgebung zu Hochrisikomedizinprodukten muss ebenfalls korrigiert werden: Patientensicherheit hat vor einer industriefreundlichen flächendeckenden Anwendung von Produkten mit unklarem Nutzen und Schadenspotenzial Vorrang.